

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 2 g pó e gel para gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 2 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, correspondendo a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura (ou 2 g/22 g de gel).

As enzimas proteolíticas consistem numa mistura de enzimas do caule de *Ananas comosus* (a planta do ananás).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e gel para gel.

O pó é esbranquiçado a bronze pálido. O gel é transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NexoBrid é indicado para a remoção de escaras em adultos com queimaduras térmicas profundas de espessura parcial e total.

4.2 Posologia e modo de administração

NexoBrid deve ser aplicado apenas por profissionais de saúde formados, em centros especializados de queimaduras.

Posologia

2 g de NexoBrid pó em 20 g de gel são aplicados numa área da queimadura de 100 cm².

NexoBrid não deve ser aplicado em mais de 15% da área de superfície corporal total (ASCT) (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

NexoBrid deve ficar em contacto com a queimadura durante um período de 4 horas. Existe informação muito limitada sobre a utilização de NexoBrid em zonas onde a escara permaneceu após a primeira aplicação.

Não se recomenda uma segunda aplicação subsequente.

Populações especiais

Compromisso renal

Não existe informação sobre a utilização de NexoBrid em doentes com compromisso renal. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente.

Compromisso hepático

Não existe informação sobre a utilização de NexoBrid em doentes com compromisso hepático. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente.

Doentes idosos

A experiência com NexoBrid em doentes idosos (>65 anos) é limitada. A avaliação da relação benefício/risco deve ter em consideração a maior frequência de uma doença concomitante ou de outra terapêutica medicamentosa nos idosos. Não são necessários ajustes posológicos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de NexoBrid em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A utilização de NexoBrid não é indicada em doentes com menos de 18 anos.

Modo de administração

Uso cutâneo.

Antes da utilização, o pó deve ser misturado com o gel para produzir um gel uniforme.

NexoBrid deve ser aplicado numa área de ferida limpa, sem queratina (as bolhas foram removidas) e húmida.

Medicamentos (como sulfadiazina de prata ou povidona iodada) aplicados topicamente no local da ferida têm de ser removidos e a ferida deve ser limpa antes da aplicação de NexoBrid.

Para instruções sobre a preparação do gel NexoBrid, ver secção 6.6.

Preparação do doente e da área da ferida

Uma área total de ferida com não mais de 15% da ASCT pode ser tratada com NexoBrid (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

- Deve ser utilizado o controlo da dor de acordo com a prática normal para uma mudança de penso extensa; deverá ser iniciado pelo menos 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- A ferida deve ser muito bem limpa e a camada superficial de queratina ou as bolhas removidas da área da ferida, dado que a queratina isolará a escara do contacto direto com NexoBrid e impedirá a remoção da escara por NexoBrid.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.
- A área de onde deseja remover a escara deve ser rodeada por uma barreira adesiva constituída por uma pomada de parafina estéril, aplicando-a alguns centímetros para fora da área de tratamento (utilize um dispositivo de administração). A camada de parafina não deve entrar em contacto com a área a ser tratada para evitar cobrir a escara, isolando assim a escara do contacto direto com NexoBrid.
Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto acidental com NexoBrid e possível sangramento do leito da ferida, áreas com ferimentos agudos como lacerações ou incisões de escarotomia devem ser protegidas por uma camada de pomada gordurosa estéril ou curativo gorduroso (por exemplo, gaze de petrolato).
- A queimadura deve ser salpicada com solução de cloreto de sódio isotónico estéril de 9 mg/ml (0,9%). A ferida deve ser mantida humedecida durante o procedimento de aplicação.

Aplicação de NexoBrid

- Nos 15 minutos após a mistura, NexoBrid deve ser aplicado topicamente na ferida humedecida da queimadura, com uma espessura de 1,5 a 3 milímetros.
- Depois, a ferida deve ser coberta com uma penso oclusivo estéril tipo película que adira ao material de barreira adesiva estéril aplicada de acordo com as instruções acima (ver *Preparação*)

do doente e da área da ferida). O gel de NexoBrid deve preencher completamente o penso oclusivo estéril, devendo ter-se o cuidado de não deixar ar sob este penso oclusivo. Uma pressão suave sobre o penso oclusivo na zona de contacto com a barreira adesiva garante a aderência entre a película oclusiva e a barreira adesiva estéril e obtém a contenção total de NexoBrid na área de tratamento.

- A ferida com o penso deve ser coberta com um penso macio e espesso, não compressivo, mantido em posição com uma ligadura.
- O penso deve permanecer em posição durante 4 horas.

Remoção de NexoBrid

- Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados.
- Após 4 horas de tratamento com NexoBrid, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva deve ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida deve ser removida da ferida limpando-a com um instrumento estéril de bordos não cortantes.
- A ferida deve ser muito bem limpa utilizando primeiro uma gaze ou toallete estéril grande, e depois uma gaze ou toallete estéril que foi embebido em solução estéril de cloreto de sódio isotónico de 9 mg/ml (0,9%). A área tratada deve ser esfregada até aparecer uma superfície rosada com pontos hemorrágicos ou um tecido esbranquiçado. O esfregar não remove escaras não dissolvidas aderentes em áreas onde ainda permanece a escara.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante mais 2 horas.

Cuidados da ferida após o desbridamento

- A área desbridada deve ser coberta imediatamente com substitutos de pele ou pensos permanentes ou temporários para prevenir a dessecação, formação de uma pseudoescara e/ou infecção.
- Antes da aplicação de uma cobertura permanente ou de um substituto de pele temporários numa área recentemente desbridada por meios enzimáticos, deve aplicar-se um penso embebido húmido a seco.
- Antes da aplicação de enxertos ou do penso primário, o leito desbridado deve ser limpo e refrescado, p. ex., escovando ou raspando para permitir a aderência do penso.
- As feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid. Também deverá ser cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com NexoBrid. Ver secção 4.4.

Cada frasco para injetáveis, gel, ou o gel reconstituído de NexoBrid deve ser utilizado apenas num doente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ao ananás ou à papaína (ver também a secção 4.4) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína é absorvido sistemicamente das áreas das queimaduras (ver secção 5.2).

Não se recomenda a utilização de NexoBrid em:

- queimaduras penetrantes quando materiais estranhos (p. ex., implantes, *pacemakers* e *shunts*) e/ou estruturas vitais (p. ex., vasos de maior calibre, olhos) são ou podem vir a ser expostos durante o desbridamento.

- queimaduras químicas.
- queimaduras contaminadas com substâncias radioativas e outras substâncias perigosas para evitar reações imprevisíveis com o medicamento e diminuir o risco de disseminação da substância nociva.

Utilização em doentes com doença cardiopulmonar e pulmonar

NexoBrid deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiopulmonar e pulmonar, incluindo traumatismo pulmonar por queimadura e suspeita de traumatismo pulmonar por queimadura.

Deve aderir-se aos princípios gerais dos cuidados corretos a ter com queimaduras quando se utiliza NexoBrid. Estes incluem a cobertura apropriada da ferida na zona exposta de tecido..

Queimaduras com as quais não existe experiência ou esta é limitada

Não existe experiência com a utilização de NexoBrid em:

- queimaduras genitais e do períneo.
- queimaduras eléctricas.

Existe informação limitada sobre a utilização de NexoBrid em queimaduras faciais.

NexoBrid deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Os olhos devem ser protegidos cuidadosamente durante o tratamento de queimaduras faciais, utilizando uma barreira adesiva com vaselina.

Existem dados farmacocinéticos limitados em doentes com uma ASCT superior a 15%. Devido a considerações de segurança (ver secção 4.4, Coagulopatia), NexoBrid não deve ser aplicado numa Área de Superfície Corporal Total (ASCT) superior a 15%.

Prevenção de complicações da ferida

Em estudos com NexoBrid, permitiu-se que feridas com restos dérmicos visíveis cicatrizassem por epitelialização espontânea. Em vários casos, não ocorreu cicatrização adequada tendo posteriormente sido necessário um autoenxerto, causando atrasos significativos no encerramento da ferida que estão associados a um maior risco de complicações relacionadas com a ferida. Portanto, feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid (ver secção 5.1 para os resultados dos estudos). Também deverá ser cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com NexoBrid. Ver também as secções 4.2 e 4.8.

Como no caso de um leito desbridado por meios cirúrgicos, a fim de se prevenir a dessecação, a formação de uma pseudoescara e/ou infeção, a área desbridada deve ser coberta imediatamente com substitutos de pele ou com pensos, permanentes ou temporários. Quando se aplica uma cobertura de pele permanente (p. ex., autoenxerto) ou um substituto de pele temporário (p. ex., aloenxerto) numa área recentemente desbridada por meios enzimáticos, deve ter-se o cuidado de limpar e refrescar o leito desbridado, p. ex., escovando ou raspando para permitir a aderência do penso.

Proteção ocular

Deve evitar-se o contacto direto com os olhos. Caso exista um risco de contacto, os olhos do doente devem ser protegidos com uma pomada oftálmica gorda.

No caso de exposição ocular, irrigar os olhos expostos com água em abundância durante pelo menos 15 minutos.

Reações de hipersensibilidade, exposição cutânea

Foram relatados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (com manifestações como erupção cutânea, eritema, hipotensão e taquicardia) em pacientes sob desbridamento com o NexoBrid.

Foram notificadas na literatura reações alérgicas à bromelaína (incluindo reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncospasma, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais). Foi também notificada uma reação cutânea alérgica retardada (queilite) após exposição dérmica prolongada (colutório), assim como casos de suspeita de sensibilização após exposição oral e após exposição ocupacional repetida das vias respiratórias.

O potencial de NexoBrid (um medicamento à base de proteínas) causar sensibilização deve ser tido em consideração em casos de reexposição posterior dos doentes a medicamentos contendo bromelaína. A utilização de NexoBrid numa lesão subsequente por queimadura não é recomendada.

No caso de exposição cutânea, NexoBrid deve ser lavado com água para diminuir a possibilidade de sensibilização cutânea (ver secção 6.6).

Sensibilidade cruzada

A sensibilidade cruzada entre a bromelaína e a papaína, assim como com proteínas do látex (conhecida por síndrome de látex- frutos), veneno de abelha e pólen de oliveiras, foi notificada na literatura.

Coagulopatia

Não se sabe se a aplicação de NexoBrid tem efeitos clinicamente relevantes sobre a hemostase. Um aumento da frequência cardíaca (taquicardia), diminuição da agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogénio plasmático e um aumento moderado do tempo de tromboplastina parcial e dos tempos de protrombina foram notificados na literatura como efeitos possíveis após a administração oral de bromelaína. Dados *in vitro* e em animais sugerem que a bromelaína também pode facilitar a fibrinólise. Durante o desenvolvimento clínico de NexoBrid, não se observou qualquer indicação de uma tendência hemorrágica maior ou de hemorragia no local do desbridamento.

NexoBrid deve ser utilizado com precaução em doentes com coagulopatias, com contagens baixas de plaquetas e com maior risco de hemorragia resultante de outras causas, p. ex., úlceras pépticas e sépsis.

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de possíveis sinais de anomalias da coagulação.

Monitorização

Além da monitorização de rotina de doentes queimados (p. ex., sinais vitais, estado de volume/hídrico/eletrolítico, hemograma, níveis séricos da albumina e das enzimas hepáticas), os doentes tratados com NexoBrid devem ser monitorizados quanto a:

- Elevação da temperatura corporal.
- Sinais de processos inflamatórios e infecciosos locais e sistémicos.
- Condições que podem ser precipitadas ou agravadas pela pré-medicação analgésica (p. ex., dilatação gástrica, náuseas e risco de vômitos súbitos, obstipação) ou pela profilaxia com antibióticos (p. ex., diarreia).
- Sinais de reações alérgicas locais ou sistémicas.
- Efeitos potenciais sobre a hemostase (ver acima).

Remoção de medicamentos antibacterianos aplicados topicamente antes da aplicação de NexoBrid

Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes da aplicação de NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com NexoBrid.

A diminuição da agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogénio plasmático e um aumento moderado do tempo de tromboplastina parcial e dos tempos de protrombina foram notificados como efeitos possíveis após a administração oral de bromelaína. Dados *in vitro* e em animais sugerem que a bromelaína também pode facilitar a fibrinólise. Consequentemente, são necessárias precaução e monitorização ao prescreverem-se concomitantemente medicamentos que podem afetar a coagulação. Ver também secções 4.4.

NexoBrid, quando absorvido, é um inibidor das isoenzimas 2C8 do citocromo P 450 (CYP2C8) e 2C9 do citocromo P 450 (CYP2C9). Deve ter-se isto em consideração se NexoBrid for utilizado em doentes medicados com substratos da CYP2C8 (incluindo amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib e torasemida) e substratos da CYP2C9 (incluindo ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartan, celecoxib, varfarina e fenitoína).

Medicamentos antibacterianos aplicados topicamente (p. ex., sulfadiazina de prata e povidona-iodo) podem diminuir a eficácia de NexoBrid (ver secção 4.4).

A bromelaína pode intensificar as ações do fluorouracilo e da vincristina. Os doentes devem ser monitorizados para que um aumento de toxicidade seja detetado.

A bromelaína pode intensificar o efeito hipotensor dos inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina), causando uma diminuição da pressão arterial maior do que previsto. A pressão arterial deve ser monitorizada em pacientes a tomar inibidores da ECA.

A bromelaína pode aumentar a sonolência causada por alguns medicamentos (p. ex., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos e antidepressores). Deve ter-se isto em conta no doseamento destes produtos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de NexoBrid em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais são insuficientes para avaliar corretamente o potencial de NexoBrid para interferir com o desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Como a utilização segura de NexoBrid durante a gravidez ainda não foi estabelecida, NexoBrid não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante pelo menos 4 dias desde o início da aplicação de NexoBrid.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de NexoBrid sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente resultantes da utilização de NexoBrid são dor local e pirexia/hipertermia transitória. Quando NexoBrid foi utilizado num regime que incluiu a analgesia preventiva recomendada, praticada por rotina em mudanças de pensos extensas em doentes com queimaduras, assim como a embebição com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação de NexoBrid (ver secção 4.2), a dor local foi notificada em 3,6% dos doentes, pirexia/hipertermia em 19,1% dos doentes. A frequência de dor e de pirexia/hipertermia foi mais elevada sem estas medidas de precaução (ver abaixo).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\square 1/1.000, < 1/100$)

Raros ($\square 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As frequências das reações adversas abaixo apresentadas refletem a utilização de NexoBrid para remover a escara de queimaduras de espessura parcial ou total num regime com profilaxia antibacteriana local, analgesia recomendada, assim como a cobertura da área da ferida após a aplicação de NexoBrid, durante 4 horas com um penso oclusivo para retenção de NexoBrid na ferida.

Um asterisco (*) indica que informações adicionais sobre a reação adversa respetiva são dadas a seguir à lista de reações adversas.

Infeções e infestações

Frequentes: Infeção da ferida

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Complicações da ferida*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Pirexia/hipertermia*

Frequentes: Dor local*

Perturbações do sistema imunitário

Desconhecidas: Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia

Descrição de reações adversas selecionadas

Pirexia/hipertermia

Em estudos que implementaram a embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação de NexoBrid (ver secção 4.2), a pirexia ou hipertermia foi notificada em 19,1% dos doentes tratados com NexoBrid e em 15,8% dos doentes de controlo tratados de acordo com o padrão de cuidados. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 9,1%, 9,1% e 0% dos doentes.

Em estudos sem embebição com um antibacteriano, a pirexia ou hipertermia foi notificada em 35,6% dos doentes tratados com NexoBrid em comparação com 18,6% dos doentes de controlo. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 30,0%, 5,6% e 1,1% dos doentes.

Dor

Em estudos nos quais o regime com NexoBrid incluiu a analgesia preventiva recomendada de acordo com a prática de rotina para mudanças de penso extensas em doentes queimados, a dor local foi notificada em 3,6% dos doentes tratados com NexoBrid e em 4,0% dos doentes de controlo tratados de

acordo com o padrão de cuidados. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 0,9%, 0,9% e 1,8% dos doentes. Em estudos nos quais a analgesia foi administrada a doentes tratados com NexoBrid numa base de recurso, a dor local foi notificada em 23,3% dos doentes tratados com NexoBrid e em 11,4% dos doentes de controlo. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 6,7%, 7,8% e 8,9% dos doentes.

Complicações da ferida

Em estudos clínicos de fase 2 e de fase 3, certos tipos de complicações da ferida foram notificados com mais frequência no grupo de NexoBrid do que no grupo tratado de acordo com o Padrão de Cuidados (SOC- *Standard of Care*) dos centros de estudo. Estes acontecimentos incluíram: aprofundamento ou dessecação (decomposição) da ferida em 5 doentes (2,4%) com NexoBrid e 0 com SOC, assim como falha do enxerto (parcial) em 6 doentes (2,9%) com NexoBrid e em 2 (1,6%) com SOC (ver secção 4.4).

Infeções gerais

Em estudos clínicos de fase 2 e fase 3, foram notificadas infeções gerais (não relacionadas com a ferida, p. ex., infeções das vias urinárias, infeções virais) com mais frequência no grupo de NexoBrid (0,147 acontecimentos por doente) do que no grupo tratado de acordo com o Padrão de Cuidados (0,079 acontecimentos por doente).

População pediátrica

Existem apenas dados de segurança limitados com a utilização na população pediátrica. Com base nestes dados prevê-se que o perfil de segurança global em crianças com idade igual e superior a 4 anos e em adolescentes seja semelhante ao perfil em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

O tratamento com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína preparadas numa razão de pó:gel de 1:5 (0,16 g por g do gel misturado), em doentes com queimaduras profundas de espessura parcial e/ou total no âmbito de um estudo clínico, não produziu resultados de segurança significativamente diferentes quando comparado com o tratamento com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína preparadas numa razão de pó:gel de 1:10 (0,09 g por g do gel misturado).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações para o tratamento de feridas e úlceras, enzimas proteolíticas; Código ATC: D03BA03.

O concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína é um agente desbridante, aplicado topicamente para remoção da escara em queimaduras profundas de espessura parcial e total.

Mecanismo de ação

A mistura de enzimas presentes em NexoBrid dissolve a escara da queimadura. Os componentes específicos responsáveis por este efeito não foram identificados. O constituinte principal é a bromelaína do caule.

Eficácia clínica

Durante o desenvolvimento clínico, foram tratados um total de 362 doentes com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína.

A eficácia de NexoBrid no ser humano foi avaliada, em comparação com o padrão de cuidados, num estudo confirmativo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, multinacional, aberto em doentes hospitalizados com queimaduras térmicas profundas de espessura parcial e/ou total abrangendo 5 a 30% da área de superfície corporal total (ASCT), mas com feridas totais por queimadura não superiores a 30% da ASCT.

NexoBrid (2 g/100 cm², correspondendo a 0,02 g/cm²) foi utilizado como descrito na secção 4.2.

O padrão de cuidados consistiu na excisão cirúrgica inicial e/ou desbridamento não cirúrgico utilizando medicamentos tópicos para induzir a maceração e autólise das escaras de acordo com as práticas padrão de cada centro de estudo.

O intervalo etário do grupo tratado com NexoBrid foi de 4,4 a 55,7 anos. O intervalo etário do grupo de SOC foi de 5,1 a 55,7 anos.

A eficácia da remoção das escaras foi avaliada determinando a percentagem de área de feridas ainda com escaras que exigiam remoção ulterior por excisão ou abrasão dérmica, e a percentagem de feridas necessitando deste tipo de remoção cirúrgica.

O efeito na remoção oportuna das escaras foi avaliado em doentes com remoção bem sucedida das escaras (com remoção de pelo menos 90% das escaras em todas as feridas combinadas de um doente), determinando o tempo desde a lesão e desde o consentimento esclarecido até à remoção bem sucedida.

Os critérios de avaliação coprimários para a análise da eficácia foram:

- a percentagem de feridas profundas de espessura parcial que exigiam excisão ou abrasão dérmica e
- a percentagem de feridas profundas de espessura parcial submetidas a autoenxerto.

Este critério de avaliação só poderá ser apreciado em feridas profundas de espessura parcial sem áreas de espessura total porque as queimaduras de espessura total necessitam sempre de enxerto.

Resumem-se a seguir os dados de eficácia obtidos neste estudo para todos os grupos etários combinados e de uma análise de subgrupos de crianças e adolescentes.

	NexoBrid	SOC	valor p
Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	106	88	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	15,1%	62,5%	<0,0001
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto			
Número de feridas	106	88	
% de feridas submetidas a auto-enxerto	17,9%	34,1%	0,0099

% da área de feridas submetidas a auto-enxerto (média ± DP)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	163	170	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	24,5%	70,0%	<0,0001
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)			
Número de doentes ²	70	78	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tempo até à remoção bem sucedida das escaras			
Número de doentes	67	73	
Dias (média ± DP) desde a lesão	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dias (média ± DP) desde o consentimento	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Doentes não notificados como tendo uma remoção bem sucedida das escaras	7	8	

¹ Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

² Todos os doentes aleatorizados para os quais estavam disponíveis dados relativos ao encerramento completo das feridas.

*O critério de avaliação só poderá ser apreciado em feridas profundas de espessura parcial sem áreas de espessura total porque as queimaduras de espessura total necessitam sempre de enxerto.

** Declaração de Consentimento Esclarecido

A tabela seguinte apresenta os resultados em feridas mistas. As comparações em feridas mistas devem ser interpretadas com precaução porque se baseiam em grupos que não foram totalmente aleatorizados e as feridas mistas tratadas com Nexobrid eram de um modo geral maiores e tinham uma maior área de espessura total.

Feridas mistas (com área de espessuras total e parcial) que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)

	NexoBrid (Número de feridas)	SOC (Número de feridas)
% de feridas que necessitaram de cirurgia	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% da área de feridas submetida a excisão ou a abrasão dérmica	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Feridas mistas (com área de espessuras total e parcial) submetidas a auto-enxerto

	NexoBrid (Número de feridas)	SOC (Número de feridas)
Todas as características iniciais das queimaduras mistas	48 feridas	60 feridas
Tamanho: % média da ASCT	7,43	6,33
Profundidade:		
Superficial (% da ASCT)	0,67	0,92
EPT (% de ASCT)	3,85	3,13

ET (% de ASCT)	2,90	2,29
Incidência de auto-enxerto	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% da área de feridas submetidas a auto-enxerto	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

A tabela seguinte indica o tempo até ao encerramento completo da ferida desde o desbridamento.*

Tipo de ferida	NexoBrid	Cuidados padrão
	Dias (média ± DP) (Número de feridas)	Dias (média ± DP) (Número de feridas)
Todos os tipos de ferida (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Feridas não enxertadas (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Feridas enxertadas (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Feridas profundas de espessura parcial	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Feridas de espessura total	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Feridas mistas (espessura parcial e espessura total)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Feridas mistas não enxertadas	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Feridas mistas enxertadas	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Estas comparações devem ser interpretadas com precaução porque se baseiam em grupos que não foram totalmente aleatorizados.

¹ITT (população de Intenção de tratar): todos os doentes aleatorizados

A diferença no tempo até ao encerramento completo das feridas está relacionado principalmente com a estratégia de cuidados de feridas aplicada pelo médico, nos quais a tentativa de minimizar os enxertos e de permitir a epitelialização espontânea de zonas de feridas que ainda têm derme pode prolongar o tempo até ao primeiro autoenxerto (tempo até ao autoenxerto: NexoBrid: 14,dias vs. Padrão de cuidados: 5,9 dias) e consequentemente prolongar o encerramento completo da ferida.

População pediátrica

Resumem-se a seguir os dados de eficácia obtidos neste estudo de uma análise de subgrupos de crianças e adolescentes. Os dados disponíveis são limitados e NexoBrid não deve ser utilizado em doentes com menos de 18 anos de idade.

	NexoBrid	SOC	valor p
Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	23	22	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	21,7%	68,2%	0,0017
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	7,3% ± 15,7	64,9% ± 46,4	<0,0001

Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto*			
Número de feridas	23	22	
% de feridas submetidas a auto-enxerto	21,7%	31,8%	0,4447
% da área de feridas submetidas a auto-enxerto (média ± DP)	6,1% ± 14,7	24,5% ± 40,6	0,0754
Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	29	41	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	20,7%	78%	<0,0001
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	7,9% ± 17,6	73,3% ± 41,1	<0,0001
Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)			
Número de doentes ²	14	15	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tempo até à remoção bem sucedida das escaras			
Número de doentes	14	15	
Dias (média ± DP) desde a lesão	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dias (média ± DP) desde o consentimento	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Doentes não notificados como tendo uma remoção bem sucedida das escaras	0	1	

¹ Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

² Todos os doentes aleatorizados para os quais estavam disponíveis dados relativos ao encerramento completo das feridas.

*O critério de avaliação só poderá ser apreciado em feridas profundas de espessura parcial sem áreas de espessura total porque as queimaduras de espessura total necessitam sempre de enxerto.

** Declaração de Consentimento Esclarecido

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com NexoBrid em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento de queimaduras da superfície corporal externa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A extensão da absorção sistémica de uma queimadura, a C_{max} , o T_{max} , a AUC e a $t_{1/2}$ da bromelaína de NexoBrid foram investigados em 16 doentes queimados com queimaduras térmicas de espessura parcial (camada média e profunda da derme). A ASCT média foi de 10%. Sessenta por cento (60%) da área tratada de feridas foi de espessura parcial e/ou espessura total. NexoBrid foi aplicado uma vez na ferida de queimaduras numa dose de 2 g de NexoBrid pó/20 g de gel/100 cm² de pele.

As concentrações séricas de NexoBrid foram determinadas utilizando um imunoensaio por electroquimioluminiscência (ECL) modificado baseado numa técnica de sanduiche.

O intervalo da dose total aplicada foi de 5 a 30 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína de NexoBrid. Em 4 doentes, que receberam respetivamente uma dose de 5, 9, 12 e de 17 g, houve indicações de uma absorção sistémica marcadamente mais elevada.

A C_{max} foi de 6.020 ± 5.020 ng/ml (média ± DP) para o grupo de 15 doentes, com um intervalo de 888 a 15.700 ng/ml. Nos 4 doentes com indicações de absorção mais elevada, a C_{max} normalizada para a

dose variou entre 788-900 ng/ml por grama de NexoBrid. Nos outros doentes, a C_{\max} normalizada para a dose variou entre 141-523 ng/ml por grama de NexoBrid.

Pode ser possível uma C_{\max} de 40 µg/ml em humanos aos quais se administrou NexoBrid de acordo com as indicações autorizadas, quando se tem em linha de conta que a farmacocinética só foi avaliada em doentes com queimaduras superficiais extensas, que recebem metade da dose máxima.

A AUC desde o tempo zero até às 48 horas após a administração (AUC_{final}) foi de 43.400 ± 46.100 ng•h/ml (média \pm DP) para o grupo de 15 doentes, com um intervalo de 4.560-167.000 ng•h/ml. Nos doentes com indicações de absorção mais elevada, a AUC_{final} normalizada para a dose (por grama de NexoBrid) variou entre 4.500-9.820 ng•h/ml por grama de NexoBrid. Nos outros doentes, a AUC_{final} variou entre 887-3.930 ng•h/ml por grama de NexoBrid.

Estes resultados da C_{\max} e da AUC_{final} indicam que a absorção sistémica pode depender da dose aplicada de NexoBrid (proporcional à área de ferida coberta) e de outros fatores específicos do doente.

O T_{\max} em 10 dos 15 doentes foi de 2 horas e, em 5 doentes, o T_{\max} foi de 4 horas.
Distribuição

De acordo com uma notificação da literatura, aproximadamente 50% da bromelaína no plasma liga-se às antiproteinasas α_2 -macroglobulina e α_1 -antiquimiotripsina plasmáticas humanas.

Eliminação:

A semivida terminal (determinada utilizando os dados das 16 às 48 horas pós-dose de 12 doentes) foi de $11,7 \pm 3,5$ horas (média \pm DP), com um intervalo de 8,5 a 19,9 horas.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos e a extensão da absorção não foram estudados em crianças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

NexoBrid foi bem tolerado quando aplicado na pele intacta do miniporco mas causou irritação e dor graves quando aplicado na pele lesada (escoriada).

Uma perfusão intravenosa única de uma solução preparada com NexoBrid pó administrada ao miniporco foi bem tolerada em níveis de dose até 12 mg/kg (*atingindo níveis plasmáticos 2,5 vezes o nível plasmático humano após aplicação da dose clínica proposta para uma ASCT 15%*) mas doses mais elevadas foram manifestamente tóxicas, causando hemorragia em vários tecidos. Injeções intravenosas repetidas de doses até 12 mg/kg em intervalos de três dias no miniporco foram bem toleradas durante as três primeiras injeções, embora se tenham observado sinais clínicos graves de toxicidade (p. ex., hemorragias em vários órgãos) depois das três injeções restantes. Estes efeitos ainda podiam ser observados após o período de recuperação de 2 semanas.

Em estudos do desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, NexoBrid administrado por via intravenosa não revelou qualquer evidência de toxicidade direta ou indireta sobre o embrião/feto em desenvolvimento. Contudo, os níveis de exposição materna foram consideravelmente mais baixos do que os níveis máximos citados no enquadramento clínico (10–500 vezes mais baixos do que a AUC humana, 3–50 vezes mais baixos do que a C_{\max} humana). Como NexoBrid foi mal tolerado pelos animais reprodutores, estes estudos não são considerados relevantes para avaliação do risco para o ser humano. NexoBrid não demonstrou atividade genotóxica quando investigado no conjunto padrão de estudos *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó de NexoBrid

Sulfato de amónio

Ácido acético

Gel

Carbómero 980

Fosfato dissódico anidro

Hidróxido de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Medicamentos (como a sulfadiazina de prata ou povidona iodada) aplicados topicamente no local da ferida devem ser removidos e a ferida deve ser limpa antes da aplicação de NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Do ponto de vista microbiológico e como a atividade enzimática do medicamento diminui progressivamente após a mistura, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente após a preparação (num período de 15 minutos).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Conservar na vertical para manter o gel no fundo do frasco e na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2 g de pó num frasco para injetáveis (vidro tipo II) selado com uma rolha de borracha (bromobutilo) e tapado com uma cápsula de fecho (alumínio), e 20 g de gel num frasco (borossilicato, vidro tipo I), selado com uma rolha de borracha e tapado com um fecho com rosca (polipropileno à prova de violação).

A embalagem inclui 1 frasco para injetáveis de pó e 1 frasco de gel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Foram feitas notificações de exposição ocupacional à bromelaína que causaram sensibilização. A sensibilização pode ter ocorrido durante a inalação do pó de bromelaína. As reações alérgicas à bromelaína incluem reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncoespasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais. Estas devem ser consideradas durante a mistura do pó de NexoBrid com o gel. O pó não deve ser inalado. Ver também a secção 4.4.

A exposição ocular acidental deve ser evitada. No caso de exposição ocular, os olhos expostos devem ser irrigados com água em abundância durante pelo menos 15 minutos. No caso de exposição cutânea, NexoBrid deve ser removido com água.

Preparação do gel de NexoBrid (mistura do pó com o gel)

- O pó e o gel de NexoBrid são estéreis. Deve ser utilizada uma técnica asséptica quando se mistura o pó com o gel.
- O frasco para injetáveis com o pó deve ser aberto rasgando cuidadosamente a cápsula de fecho de alumínio e retirando a rolha de borracha.
- Na altura da abertura do frasco de gel, deve confirmar-se que o anel à prova de violação se separa do fecho de rosca do frasco. Se o anel à prova de violação já estiver separado do fecho de rosca antes da abertura, o frasco de gel deve ser eliminado e utilizado novo frasco de gel.
- O pó é depois transferido para o frasco correspondente de gel.
- O pó e o gel devem ser muito bem misturados até se obter uma mistura uniforme de cor bronze clara a bronze pálido. Geralmente, é necessário misturar o pó e o gel durante 1 a 2 minutos.
- O gel deve ser preparado à cabeceira do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de Dezembro de 2012
Data da última renovação: 10 de Novembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 5 g pó e gel para gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, correspondendo a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura (ou 5 g/55 g de gel).

As enzimas proteolíticas consistem numa mistura de enzimas do caule de *Ananas comosus* (a planta do ananás).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e gel para gel.

O pó é esbranquiçado a bronze pálido. O gel é transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NexoBrid é indicado para a remoção de escaras em adultos com queimaduras térmicas profundas de espessura parcial e total.

4.2 Posologia e modo de administração

NexoBrid deve ser aplicado apenas por profissionais de saúde formados, em centros especializados de queimaduras.

Posologia

5 g de NexoBrid pó em 50 g de gel são aplicados numa área da queimadura de 250 cm².

NexoBrid não deve ser aplicado em mais de 15% da área de superfície corporal total (ASCT) (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

NexoBrid deve ficar em contacto com a queimadura durante um período de 4 horas. Existe informação muito limitada sobre a utilização de NexoBrid em zonas onde a escara permaneceu após a primeira aplicação.

Não se recomenda uma segunda aplicação subsequente.

Populações especiais

Compromisso renal

Não existe informação sobre a utilização de NexoBrid em doentes com compromisso renal. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente.

Compromisso hepático

Não existe informação sobre a utilização de NexoBrid em doentes com compromisso hepático. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente.

Doentes idosos

A experiência com NexoBrid em doentes idosos (>65 anos) é limitada. A avaliação da relação benefício/risco deve ter em consideração a maior frequência de uma doença concomitante ou de outra terapêutica medicamentosa nos idosos. Não são necessários ajustes posológicos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de NexoBrid em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A utilização de NexoBrid não é indicada em doentes com menos de 18 anos.

Modo de administração

Uso cutâneo.

Antes da utilização, o pó deve ser misturado com o gel para produzir um gel uniforme.

NexoBrid deve ser aplicado numa área de ferida limpa, sem queratina (as bolhas foram removidas) e húmida.

Medicamentos (como sulfadiazina de prata ou povidona iodada) aplicados topicamente no local da ferida têm de ser removidos e a ferida deve ser limpa antes da aplicação de NexoBrid.

Para instruções sobre a preparação do gel NexoBrid, ver secção 6.6.

Preparação do doente e da área da ferida

Uma área total de ferida com não mais de 15% da ASCT pode ser tratada com NexoBrid (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

- Deve ser utilizado o controlo da dor de acordo com a prática normal para uma mudança de penso extensa; deverá ser iniciado pelo menos 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- A ferida deve ser muito bem limpa e a camada superficial de queratina ou as bolhas removidas da área da ferida, dado que a queratina isolará a escara do contacto direto com NexoBrid e impedirá a remoção da escara por NexoBrid.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.
- A área de onde deseja remover a escara deve ser rodeada por uma barreira adesiva constituída por uma pomada de parafina estéril, aplicando-a alguns centímetros para fora da área de tratamento (utilize um dispositivo de administração). A camada de parafina não deve entrar em contacto com a área a ser tratada para evitar cobrir a escara, isolando assim a escara do contacto direto com NexoBrid.
Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto acidental com NexoBrid e possível sangramento do leito da ferida, áreas com ferimentos agudos como lacerações ou incisões de escarotomia devem ser protegidas por uma camada de pomada gordurosa estéril ou curativo gorduroso (por exemplo, gaze de petrolato).
- A queimadura deve ser salpicada com solução de cloreto de sódio isotónico estéril de 9 mg/ml (0,9%). A ferida deve ser mantida humedecida durante o procedimento de aplicação.

Aplicação de NexoBrid

- Nos 15 minutos após a mistura, NexoBrid deve ser aplicado topicamente na ferida humedecida da queimadura, com uma espessura de 1,5 a 3 milímetros.
- Depois, a ferida deve ser coberta com uma penso oclusivo estéril tipo película que adira ao material de barreira adesiva estéril aplicada de acordo com as instruções acima (ver *Preparação*)

do doente e da área da ferida). O gel de NexoBrid deve preencher completamente o penso oclusivo estéril, devendo ter-se o cuidado de não deixar ar sob este penso oclusivo. Uma pressão suave sobre o penso oclusivo na zona de contacto com a barreira adesiva garante a aderência entre a película oclusiva e a barreira adesiva estéril e obtém a contenção total de NexoBrid na área de tratamento.

- A ferida com o penso deve ser coberta com um penso macio e espesso, não compressivo, mantido em posição com uma ligadura.
- O penso deve permanecer em posição durante 4 horas.

Remoção de NexoBrid

- Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados.
- Após 4 horas de tratamento com NexoBrid, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva deve ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida deve ser removida da ferida limpando-a com um instrumento estéril de bordos não cortantes.
- A ferida deve ser muito bem limpa utilizando primeiro uma gaze ou toallete estéril grande, e depois uma gaze ou toallete estéril que foi embebido em solução estéril de cloreto de sódio isotónico de 9 mg/ml (0,9%). A área tratada deve ser esfregada até aparecer uma superfície rosada com pontos hemorrágicos ou um tecido esbranquiçado. O esfregar não remove escaras não dissolvidas aderentes em áreas onde ainda permanece a escara.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante mais 2 horas.

Cuidados da ferida após o desbridamento

- A área desbridada deve ser coberta imediatamente com substitutos de pele ou pensos permanentes ou temporários para prevenir a dessecação, formação de uma pseudoescara e/ou infecção.
- Antes da aplicação de uma cobertura permanente ou de um substituto de pele temporários numa área recentemente desbridada por meios enzimáticos, deve aplicar-se um penso embebido húmido a seco.
- Antes da aplicação de enxertos ou do penso primário, o leito desbridado deve ser limpo e refrescado, p. ex., escovando ou raspando para permitir a aderência do penso.
- As feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid. Também deverá ser cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com NexoBrid. Ver secção 4.4.

Cada frasco para injetáveis, gel, ou o gel reconstituído de NexoBrid deve ser utilizado apenas num doente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ao ananás ou à papaína (ver também a secção 4.4) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína é absorvido sistemicamente das áreas das queimaduras (ver secção 5.2).

Não se recomenda a utilização de NexoBrid em:

- queimaduras penetrantes quando materiais estranhos (p. ex., implantes, *pacemakers* e *shunts*) e/ou estruturas vitais (p. ex., vasos de maior calibre, olhos) são ou podem vir a ser expostos durante o desbridamento.

- queimaduras químicas.
- queimaduras contaminadas com substâncias radioativas e outras substâncias perigosas para evitar reações imprevisíveis com o medicamento e diminuir o risco de disseminação da substância nociva.

Utilização em doentes com doença cardiopulmonar e pulmonar

NexoBrid deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiopulmonar e pulmonar, incluindo traumatismo pulmonar por queimadura e suspeita de traumatismo pulmonar por queimadura.

Deve aderir-se aos princípios gerais dos cuidados corretos a ter com queimaduras quando se utiliza NexoBrid. Estes incluem a cobertura apropriada da ferida na zona exposta de tecido..

Queimaduras com as quais não existe experiência ou esta é limitada

Não existe experiência com a utilização de NexoBrid em:

- queimaduras genitais e do períneo.
- queimaduras eléctricas.

Existe informação limitada sobre a utilização de NexoBrid em queimaduras faciais.

NexoBrid deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Os olhos devem ser protegidos cuidadosamente durante o tratamento de queimaduras faciais, utilizando uma barreira adesiva com vaselina.

Existem dados farmacocinéticos limitados em doentes com uma ASCT superior a 15%. Devido a considerações de segurança (ver secção 4.4, Coagulopatia), NexoBrid não deve ser aplicado numa Área de Superfície Corporal Total (ASCT) superior a 15%.

Prevenção de complicações da ferida

Em estudos com NexoBrid, permitiu-se que feridas com restos dérmicos visíveis cicatrizassem por epitelialização espontânea. Em vários casos, não ocorreu cicatrização adequada tendo posteriormente sido necessário um autoenxerto, causando atrasos significativos no encerramento da ferida que estão associados a um maior risco de complicações relacionadas com a ferida. Portanto, feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid (ver secção 5.1 para os resultados dos estudos). Também deverá ser cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com NexoBrid. Ver também as secções 4.2 e 4.8.

Como no caso de um leito desbridado por meios cirúrgicos, a fim de se prevenir a dessecação, a formação de uma pseudoescara e/ou infeção, a área desbridada deve ser coberta imediatamente com substitutos de pele ou com pensos, permanentes ou temporários. Quando se aplica uma cobertura de pele permanente (p. ex., autoenxerto) ou um substituto de pele temporário (p. ex., aloenxerto) numa área recentemente desbridada por meios enzimáticos, deve ter-se o cuidado de limpar e refrescar o leito desbridado, p. ex., escovando ou raspando para permitir a aderência do penso.

Proteção ocular

Deve evitar-se o contacto direto com os olhos. Caso exista um risco de contacto, os olhos do doente devem ser protegidos com uma pomada oftálmica gorda.

No caso de exposição ocular, irrigar os olhos expostos com água em abundância durante pelo menos 15 minutos.

Reações de hipersensibilidade, exposição cutânea

Foram relatados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (com manifestações como erupção cutânea, eritema, hipotensão e taquicardia) em pacientes sob desbridamento com o NexoBrid.

Foram notificadas na literatura reações alérgicas à bromelaína (incluindo reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais). Foi também notificada uma reação cutânea alérgica retardada (queilite) após exposição dérmica prolongada (colutório), assim como casos de suspeita de sensibilização após exposição oral e após exposição ocupacional repetida das vias respiratórias.

O potencial de NexoBrid (um medicamento à base de proteínas) causar sensibilização deve ser tido em consideração em casos de reexposição posterior dos doentes a medicamentos contendo bromelaína. A utilização de NexoBrid numa lesão subsequente por queimadura não é recomendada.

No caso de exposição cutânea, NexoBrid deve ser lavado com água para diminuir a possibilidade de sensibilização cutânea (ver secção 6.6).

Sensibilidade cruzada

A sensibilidade cruzada entre a bromelaína e a papaína, assim como com proteínas do látex (conhecida por síndrome de látex- frutos), veneno de abelha e pólen de oliveiras, foi notificada na literatura.

Coagulopatia

Não se sabe se a aplicação de NexoBrid tem efeitos clinicamente relevantes sobre a hemostase. Um aumento da frequência cardíaca (taquicardia), diminuição da agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogénio plasmático e um aumento moderado do tempo de tromboplastina parcial e dos tempos de protrombina foram notificados na literatura como efeitos possíveis após a administração oral de bromelaína. Dados *in vitro* e em animais sugerem que a bromelaína também pode facilitar a fibrinólise. Durante o desenvolvimento clínico de NexoBrid, não se observou qualquer indicação de uma tendência hemorrágica maior ou de hemorragia no local do desbridamento.

NexoBrid deve ser utilizado com precaução em doentes com coagulopatias, com contagens baixas de plaquetas e com maior risco de hemorragia resultante de outras causas, p. ex., úlceras pépticas e sépsis.

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de possíveis sinais de anomalias da coagulação.

Monitorização

Além da monitorização de rotina de doentes queimados (p. ex., sinais vitais, estado de volume/hídrico/eletrolítico, hemograma, níveis séricos da albumina e das enzimas hepáticas), os doentes tratados com NexoBrid devem ser monitorizados quanto a:

- Elevação da temperatura corporal.
- Sinais de processos inflamatórios e infecciosos locais e sistémicos.
- Condições que podem ser precipitadas ou agravadas pela pré-medicação analgésica (p. ex., dilatação gástrica, náuseas e risco de vômitos súbitos, obstipação) ou pela profilaxia com antibióticos (p. ex., diarreia).
- Sinais de reações alérgicas locais ou sistémicas.
- Efeitos potenciais sobre a hemostase (ver acima).

Remoção de medicamentos antibacterianos aplicados topicamente antes da aplicação de NexoBrid

Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes da aplicação de NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com NexoBrid.

A diminuição da agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogénio plasmático e um aumento moderado do tempo de tromboplastina parcial e dos tempos de protrombina foram notificados como efeitos possíveis após a administração oral de bromelaína. Dados *in vitro* e em animais sugerem que a bromelaína também pode facilitar a fibrinólise. Consequentemente, são necessárias precaução e monitorização ao prescreverem-se concomitantemente medicamentos que podem afetar a coagulação. Ver também secções 4.4.

NexoBrid, quando absorvido, é um inibidor das isoenzimas 2C8 do citocromo P 450 (CYP2C8) e 2C9 do citocromo P 450 (CYP2C9). Deve ter-se isto em consideração se NexoBrid for utilizado em doentes medicados com substratos da CYP2C8 (incluindo amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib e torasemida) e substratos da CYP2C9 (incluindo ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartan, celecoxib, varfarina e fenitoína).

Medicamentos antibacterianos aplicados topicamente (p. ex., sulfadiazina de prata e povidona-iodo) podem diminuir a eficácia de NexoBrid (ver secção 4.4).

A bromelaína pode intensificar as ações do fluorouracilo e da vincristina. Os doentes devem ser monitorizados para que um aumento de toxicidade seja detetado.

A bromelaína pode intensificar o efeito hipotensor dos inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina), causando uma diminuição da pressão arterial maior do que previsto. A pressão arterial deve ser monitorizada em pacientes a tomar inibidores da ECA.

A bromelaína pode aumentar a sonolência causada por alguns medicamentos (p. ex., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos e antidepressores). Deve ter-se isto em conta no doseamento destes produtos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de NexoBrid em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais são insuficientes para avaliar corretamente o potencial de NexoBrid para interferir com o desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Como a utilização segura de NexoBrid durante a gravidez ainda não foi estabelecida, NexoBrid não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante pelo menos 4 dias desde o início da aplicação de NexoBrid.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de NexoBrid sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente resultantes da utilização de NexoBrid são dor local e pirexia/hipertermia transitória. Quando NexoBrid foi utilizado num regime que incluiu a analgesia preventiva recomendada, praticada por rotina em mudanças de pensos extensas em doentes com queimaduras, assim como a embebição com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação de NexoBrid (ver secção 4.2), a dor local foi notificada em 3,6% dos doentes, pirexia/hipertermia em 19,1% dos doentes. A frequência de dor e de pirexia/hipertermia foi mais elevada sem estas medidas de precaução (ver abaixo).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\square 1/1.000, < 1/100$)

Raros ($\square 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As frequências das reações adversas abaixo apresentadas refletem a utilização de NexoBrid para remover a escara de queimaduras de espessura parcial ou total num regime com profilaxia antibacteriana local, analgesia recomendada, assim como a cobertura da área da ferida após a aplicação de NexoBrid, durante 4 horas com um penso oclusivo para retenção de NexoBrid na ferida.

Um asterisco (*) indica que informações adicionais sobre a reação adversa respetiva são dadas a seguir à lista de reações adversas.

Infeções e infestações

Frequentes: Infeção da ferida

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Complicações da ferida*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Pirexia/hipertermia*

Frequentes: Dor local*

Perturbações do sistema imunitário

Desconhecidas: Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia

Descrição de reações adversas selecionadas

Pirexia/hipertermia

Em estudos que implementaram a embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação de NexoBrid (ver secção 4.2), a pirexia ou hipertermia foi notificada em 19,1% dos doentes tratados com NexoBrid e em 15,8% dos doentes de controlo tratados de acordo com o padrão de cuidados. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 9,1%, 9,1% e 0% dos doentes.

Em estudos sem embebição com um antibacteriano, a pirexia ou hipertermia foi notificada em 35,6% dos doentes tratados com NexoBrid em comparação com 18,6% dos doentes de controlo. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 30,0%, 5,6% e 1,1% dos doentes.

Dor

Em estudos nos quais o regime com NexoBrid incluiu a analgesia preventiva recomendada de acordo com a prática de rotina para mudanças de penso extensas em doentes queimados, a dor local foi notificada em 3,6% dos doentes tratados com NexoBrid e em 4,0% dos doentes de controlo tratados de

acordo com o padrão de cuidados. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 0,9%, 0,9% e 1,8% dos doentes. Em estudos nos quais a analgesia foi administrada a doentes tratados com NexoBrid numa base de recurso, a dor local foi notificada em 23,3% dos doentes tratados com NexoBrid e em 11,4% dos doentes de controlo. No grupo de NexoBrid, o acontecimento foi classificado como ligeiro, moderado ou grave respetivamente em 6,7%, 7,8% e 8,9% dos doentes.

Complicações da ferida

Em estudos clínicos de fase 2 e de fase 3, certos tipos de complicações da ferida foram notificados com mais frequência no grupo de NexoBrid do que no grupo tratado de acordo com o Padrão de Cuidados (SOC- *Standard of Care*) dos centros de estudo. Estes acontecimentos incluíram: aprofundamento ou dessecação (decomposição) da ferida em 5 doentes (2,4%) com NexoBrid e 0 com SOC, assim como falha do enxerto (parcial) em 6 doentes (2,9%) com NexoBrid e em 2 (1,6%) com SOC (ver secção 4.4).

Infeções gerais

Em estudos clínicos de fase 2 e fase 3, foram notificadas infeções gerais (não relacionadas com a ferida, p. ex., infeções das vias urinárias, infeções virais) com mais frequência no grupo de NexoBrid (0,147 acontecimentos por doente) do que no grupo tratado de acordo com o Padrão de Cuidados (0,079 acontecimentos por doente).

População pediátrica

Existem apenas dados de segurança limitados com a utilização na população pediátrica. Com base nestes dados prevê-se que o perfil de segurança global em crianças com idade igual e superior a 4 anos e em adolescentes seja semelhante ao perfil em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

O tratamento com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína preparadas numa razão de pó:gel de 1:5 (0,16 g por g do gel misturado), em doentes com queimaduras profundas de espessura parcial e/ou total no âmbito de um estudo clínico, não produziu resultados de segurança significativamente diferentes quando comparado com o tratamento com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína preparadas numa razão de pó:gel de 1:10 (0,09 g por g do gel misturado).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações para o tratamento de feridas e úlceras, enzimas proteolíticas;
Código ATC: D03BA03

O concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína é um agente desbridante, aplicado topicamente para remoção da escara em queimaduras profundas de espessura parcial e total.

Mecanismo de ação

A mistura de enzimas presentes em NexoBrid dissolve a escara da queimadura. Os componentes específicos responsáveis por este efeito não foram identificados. O constituinte principal é a bromelaína do caule.

Eficácia clínica

Durante o desenvolvimento clínico, foram tratados um total de 362 doentes com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína.

A eficácia de NexoBrid no ser humano foi avaliada, em comparação com o padrão de cuidados, num estudo confirmativo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, multinacional, aberto em doentes hospitalizados com queimaduras térmicas profundas de espessura parcial e/ou total abrangendo 5 a 30% da área de superfície corporal total (ASCT), mas com feridas totais por queimadura não superiores a 30% da ASCT.

NexoBrid (2 g/100 cm², correspondendo a 0,02 g/cm²) foi utilizado como descrito na secção 4.2.

O padrão de cuidados consistiu na excisão cirúrgica inicial e/ou desbridamento não cirúrgico utilizando medicamentos tópicos para induzir a maceração e autólise das escaras de acordo com as práticas padrão de cada centro de estudo.

O intervalo etário do grupo tratado com NexoBrid foi de 4,4 a 55,7 anos. O intervalo etário do grupo de SOC foi de 5,1 a 55,7 anos.

A eficácia da remoção das escaras foi avaliada determinando a percentagem de área de feridas ainda com escaras que exigiam remoção ulterior por excisão ou abrasão dérmica, e a percentagem de feridas necessitando deste tipo de remoção cirúrgica.

O efeito na remoção oportuna das escaras foi avaliado em doentes com remoção bem sucedida das escaras (com remoção de pelo menos 90% das escaras em todas as feridas combinadas de um doente), determinando o tempo desde a lesão e desde o consentimento esclarecido até à remoção bem sucedida.

Os critérios de avaliação coprimários para a análise da eficácia foram:

- a percentagem de feridas profundas de espessura parcial que exigiam excisão ou abrasão dérmica e
- a percentagem de feridas profundas de espessura parcial submetidas a autoenxerto.

Este critério de avaliação só poderá ser apreciado em feridas profundas de espessura parcial sem áreas de espessura total porque as queimaduras de espessura total necessitam sempre de enxerto.

Resumem-se a seguir os dados de eficácia obtidos neste estudo para todos os grupos etários combinados e de uma análise de subgrupos de crianças e adolescentes.

	NexoBrid	SOC	valor p
Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	106	88	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	15,1%	62,5%	<0,0001
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto			
Número de feridas	106	88	
% de feridas submetidas a auto-enxerto	17,9%	34,1%	0,0099

% da área de feridas submetidas a auto-enxerto (média ± DP)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	163	170	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	24,5%	70,0%	<0,0001
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)			
Número de doentes ²	70	78	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tempo até à remoção bem sucedida das escaras			
Número de doentes	67	73	
Dias (média ± DP) desde a lesão	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Dias (média ± DP) desde o consentimento	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Doentes não notificados como tendo uma remoção bem sucedida das escaras	7	8	

¹ Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

² Todos os doentes aleatorizados para os quais estavam disponíveis dados relativos ao encerramento completo das feridas.

*O critério de avaliação só poderá ser apreciado em feridas profundas de espessura parcial sem áreas de espessura total porque as queimaduras de espessura total necessitam sempre de enxerto.

** Declaração de Consentimento Esclarecido

A tabela seguinte apresenta os resultados em feridas mistas. As comparações em feridas mistas devem ser interpretadas com precaução porque se baseiam em grupos que não foram totalmente aleatorizados e as feridas mistas tratadas com Nexobrid eram de um modo geral maiores e tinham uma maior área de espessura total.

Feridas mistas (com área de espessuras total e parcial) que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)

	NexoBrid (Número de feridas)	SOC (Número de feridas)
% de feridas que necessitaram de cirurgia	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% da área de feridas submetida a excisão ou a abrasão dérmica	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

Feridas mistas (com área de espessuras total e parcial) submetidas a auto-enxerto

	NexoBrid (Número de feridas)	SOC (Número de feridas)
Todas as características iniciais das queimaduras mistas	48 feridas	60 feridas
Tamanho: % média da ASCT	7,43	6,33
Profundidade:		
Superficial (% da ASCT)	0,67	0,92
EPT (% de ASCT)	3,85	3,13

ET (% de ASCT)	2,90	2,29
Incidência de auto-enxerto	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% da área de feridas submetidas a auto-enxerto	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

A tabela seguinte indica o tempo até ao encerramento completo da ferida desde o desbridamento.*

Tipo de ferida	NexoBrid	Cuidados padrão
	Dias (média ± DP) (Número de feridas)	Dias (média ± DP) (Número de feridas)
Todos os tipos de ferida (ITT ¹)	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Feridas não enxertadas (ITT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Feridas enxertadas (ITT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Feridas profundas de espessura parcial	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Feridas de espessura total	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Feridas mistas (espessura parcial e espessura total)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Feridas mistas não enxertadas	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Feridas mistas enxertadas	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

*Estas comparações devem ser interpretadas com precaução porque se baseiam em grupos que não foram totalmente aleatorizados.

¹ITT (população de Intenção de tratar): todos os doentes aleatorizados

A diferença no tempo até ao encerramento completo das feridas está relacionado principalmente com a estratégia de cuidados de feridas aplicada pelo médico, nos quais a tentativa de minimizar os enxertos e de permitir a epitelialização espontânea de zonas de feridas que ainda têm derme pode prolongar o tempo até ao primeiro autoenxerto (tempo até ao autoenxerto: NexoBrid: 14,dias vs. Padrão de cuidados: 5,9 dias) e consequentemente prolongar o encerramento completo da ferida.

População pediátrica

Resumem-se a seguir os dados de eficácia obtidos neste estudo de uma análise de subgrupos de crianças e adolescentes. Os dados disponíveis são limitados e NexoBrid não deve ser utilizado em doentes com menos de 18 anos de idade.

	NexoBrid	SOC	valor p
Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	23	22	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	21,7%	68,2%	0,0017
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	7,3% ± 15,7	64,9% ± 46,4	<0,0001

Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto*			
Número de feridas	23	22	
% de feridas submetidas a auto-enxerto	21,7%	31,8%	0,4447
% da área de feridas submetidas a auto-enxerto (média ± DP)	6,1% ± 14,7	24,5% ± 40,6	0,0754
Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	29	41	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	20,7%	78%	<0,0001
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	7,9% ± 17,6	73,3% ± 41,1	<0,0001
Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)			
Número de doentes ²	14	15	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tempo até à remoção bem sucedida das escaras			
Número de doentes	14	15	
Dias (média ± DP) desde a lesão	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Dias (média ± DP) desde o consentimento	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Doentes não notificados como tendo uma remoção bem sucedida das escaras	0	1	

¹ Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

² Todos os doentes aleatorizados para os quais estavam disponíveis dados relativos ao encerramento completo das feridas.

*O critério de avaliação só poderá ser apreciado em feridas profundas de espessura parcial sem áreas de espessura total porque as queimaduras de espessura total necessitam sempre de enxerto.

** Declaração de Consentimento Esclarecido

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com NexoBrid em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento de queimaduras da superfície corporal externa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A extensão da absorção sistémica de uma queimadura, a C_{max} , o T_{max} , a AUC e a $t_{1/2}$ da bromelaína de NexoBrid foram investigados em 16 doentes queimados com queimaduras térmicas de espessura parcial (camada média e profunda da derme). A ASCT média foi de 10%. Sessenta por cento (60%) da área tratada de feridas foi de espessura parcial e/ou espessura total. NexoBrid foi aplicado uma vez na ferida de queimaduras numa dose de 2 g de NexoBrid pó/20 g de gel/100 cm² de pele.

As concentrações séricas de NexoBrid foram determinadas utilizando um imunoensaio por electroquimioluminiscência (ECL) modificado baseado numa técnica de sanduiche.

O intervalo da dose total aplicada foi de 5 a 30 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína de NexoBrid. Em 4 doentes, que receberam respetivamente uma dose de 5, 9, 12 e de 17 g, houve indicações de uma absorção sistémica marcadamente mais elevada.

A C_{max} foi de 6.020 ± 5.020 ng/ml (média ± DP) para o grupo de 15 doentes, com um intervalo de 888 a 15.700 ng/ml. Nos 4 doentes com indicações de absorção mais elevada, a C_{max} normalizada para a

dose variou entre 788-900 ng/ml por grama de NexoBrid. Nos outros doentes, a C_{\max} normalizada para a dose variou entre 141-523 ng/ml por grama de NexoBrid.

Pode ser possível uma C_{\max} de 40 µg/ml em humanos aos quais se administrou NexoBrid de acordo com as indicações autorizadas, quando se tem em linha de conta que a farmacocinética só foi avaliada em doentes com queimaduras superficiais extensas, que recebem metade da dose máxima.

A AUC desde o tempo zero até às 48 horas após a administração (AUC_{final}) foi de 43.400 ± 46.100 ng•h/ml (média \pm DP) para o grupo de 15 doentes, com um intervalo de 4.560-167.000 ng•h/ml. Nos doentes com indicações de absorção mais elevada, a AUC_{final} normalizada para a dose (por grama de NexoBrid) variou entre 4.500-9.820 ng•h/ml por grama de NexoBrid. Nos outros doentes, a AUC_{final} variou entre 887-3.930 ng•h/ml por grama de NexoBrid.

Estes resultados da C_{\max} e da AUC_{final} indicam que a absorção sistémica pode depender da dose aplicada de NexoBrid (proporcional à área de ferida coberta) e de outros fatores específicos do doente.

O T_{\max} em 10 dos 15 doentes foi de 2 horas e, em 5 doentes, o T_{\max} foi de 4 horas.

Distribuição

De acordo com uma notificação da literatura, aproximadamente 50% da bromelaína no plasma liga-se às antiproteinasas α_2 -macroglobulina e α_1 -antiquimiotripsina plasmáticas humanas.

Eliminação

A semivida terminal (determinada utilizando os dados das 16 às 48 horas pós-dose de 12 doentes) foi de $11,7 \pm 3,5$ horas (média \pm DP), com um intervalo de 8,5 a 19,9 horas.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos e a extensão da absorção não foram estudados em crianças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

NexoBrid foi bem tolerado quando aplicado na pele intacta do miniporco mas causou irritação e dor graves quando aplicado na pele lesada (escoriada).

Uma perfusão intravenosa única de uma solução preparada com NexoBrid pó administrada ao miniporco foi bem tolerada em níveis de dose até 12 mg/kg (*atingindo níveis plasmáticos 2,5 vezes o nível plasmático humano após aplicação da dose clínica proposta para uma ASCT 15%*) mas doses mais elevadas foram manifestamente tóxicas, causando hemorragia em vários tecidos. Injeções intravenosas repetidas de doses até 12 mg/kg em intervalos de três dias no miniporco foram bem toleradas durante as três primeiras injeções, embora se tenham observado sinais clínicos graves de toxicidade (p. ex., hemorragias em vários órgãos) depois das três injeções restantes. Estes efeitos ainda podiam ser observados após o período de recuperação de 2 semanas.

Em estudos do desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, NexoBrid administrado por via intravenosa não revelou qualquer evidência de toxicidade direta ou indireta sobre o embrião/feto em desenvolvimento. Contudo, os níveis de exposição materna foram consideravelmente mais baixos do que os níveis máximos citados no enquadramento clínico (10–500 vezes mais baixos do que a AUC humana, 3–50 vezes mais baixos do que a C_{\max} humana). Como NexoBrid foi mal tolerado pelos animais reprodutores, estes estudos não são considerados relevantes para avaliação do risco para o ser humano. NexoBrid não demonstrou atividade genotóxica quando investigado no conjunto padrão de estudos *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó de NexoBrid

Sulfato de amónio
Ácido acético

Gel

Carbómero 980
Fosfato dissódico anidro
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Medicamentos (como a sulfadiazina de prata ou povidona iodada) aplicados topicamente no local da ferida devem ser removidos e a ferida deve ser limpa antes da aplicação de NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Do ponto de vista microbiológico e como a atividade enzimática do medicamento diminui progressivamente após a mistura, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente após a preparação (num período de 15 minutos).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Conservar na vertical para manter o gel no fundo do frasco e na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 g de pó num frasco para injetáveis (vidro tipo II) selado com uma rolha de borracha (bromobutilo) e tapado com uma cápsula de fecho (alumínio), e 50 g de gel num frasco (borossilicato, vidro tipo I), selado com uma rolha de borracha e tapado com um fecho com rosca (polipropileno à prova de violação).

A embalagem inclui 1 frasco para injetáveis de pó e 1 frasco de gel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Foram feitas notificações de exposição ocupacional à bromelaína que causaram sensibilização. A sensibilização pode ter ocorrido durante a inalação do pó de bromelaína. As reações alérgicas à bromelaína incluem reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais. Estas devem ser consideradas durante a mistura do pó de NexoBrid com o gel. O pó não deve ser inalado. Ver também a secção 4.4.

A exposição ocular acidental deve ser evitada. No caso de exposição ocular, os olhos expostos devem ser irrigados com água em abundância durante pelo menos 15 minutos. No caso de exposição cutânea, NexoBrid deve ser removido com água.

Preparação do gel de NexoBrid (mistura do pó com o gel)

- O pó e o gel de NexoBrid são estéreis. Deve ser utilizada uma técnica asséptica quando se mistura o pó com o gel.
- O frasco para injetáveis com o pó deve ser aberto rasgando cuidadosamente a cápsula de fecho de alumínio e retirando a rolha de borracha.
- Na altura da abertura do frasco de gel, deve confirmar-se que o anel à prova de violação se separa do fecho de rosca do frasco. Se o anel à prova de violação já estiver separado do fecho de rosca antes da abertura, o frasco de gel deve ser eliminado e utilizado novo frasco de gel.
- O pó é depois transferido para o frasco correspondente de gel.
- O pó e o gel devem ser muito bem misturados até se obter uma mistura uniforme de cor bronze clara a bronze pálido. Geralmente, é necessário misturar o pó e o gel durante 1 a 2 minutos.
- O gel deve ser preparado à cabeceira do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de Dezembro de 2012

Data da última renovação: 10 de Novembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPSs

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir os requisitos de referência até decisão contrária, por parte do CHMP.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Antes do lançamento do medicamento em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional com a autoridade nacional competente. O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar que, na altura do lançamento, todos os Profissionais de Saúde em unidades especializadas para queimados que poderão utilizar e/ou prescrever NexoBrid recebem a formação específica e um conjunto do material educacional.

O Titular da AIM deve efetuar a distribuição controlada de NexoBrid para assegurar que o medicamento só estará disponível para utilização numa unidade quando pelo menos um cirurgião na unidade tiver recebido a formação formal sobre a utilização de NexoBrid. Esta formação complementa o conjunto do material educacional que todos os potenciais utilizadores deverão receber.

O conjunto do material educacional deve conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo para o Doente.
- Conjunto do material informativo para os Profissionais de Saúde.

O conjunto do material informativo para os Profissionais de Saúde deve consistir num guia de tratamento passo a passo que inclua informação sobre os seguintes elementos essenciais:

Antes de prescrever NexoBrid

- O limite da área total que pode ser tratada de até 15% da ASCT.
- O risco de reação alérgica e de reatividade cruzada e a contra-indicação em doentes alérgicos ao ananás e à papaína ou a aplicação anterior do medicamento
- O risco de mortalidade acrescida em doentes com doenças cardiopulmonares

Antes de aplicar NexoBrid

- A necessidade de controlo da dor
- A necessidade de limpeza e preparação da ferida antes do tratamento com
 - Aplicação de um penso embebido numa solução antibacteriana durante duas horas antes da aplicação de NexoBrid
 - Proteção das áreas da pele circundante
- O modo de preparação de NexoBrid e da sua aplicação na área da ferida

Depois de aplicar NexoBrid

- A remoção de NexoBrid e da escara dissolvida
- A avaliação da ferida e a advertência contra a repetição do tratamento
- Os cuidados da ferida após tratamento com NexoBrid com
 - Aplicação de um penso embebido numa solução antibacteriana durante duas horas
 - Execução de procedimentos de enxerto logo que possível após o desbridamento
- O facto de que NexoBrid pode causar uma reação alérgica, uma maior tendência para hemorragia e irritação local grave e que os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas destes efeitos
- O facto de que os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeções da ferida e sistémicas

- **OBRIGAÇÃO DE REALIZAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deverá conduzir um estudo sobre desbridamento enzimático em doentes queimados (crianças e adultos): Uma comparação com o padrão de cuidados (protocolo MW2010-03-02), com base no protocolo aprovado pelo CHMP.	31/12/2020

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 2 g pó e gel para gel

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 2 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, correspondendo a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura (ou 2 g/22 g de gel).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes para o pó: ácido acético, sulfato de amônio.

Excipientes para o gel: carbómero 980, fosfato dissódico anidro, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e gel para gel

1 frasco para injetáveis de 2 g de pó

1 frasco de 20 g de gel

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Conservar na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

< PC: {número}
SN: {número}
NN: {número} >

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 5 g pó e gel para gel

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, correspondendo a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura (ou 5 g/55 g de gel).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes para o pó: ácido acético, sulfato de amônio.

Excipientes para o gel: carbómero 980, fosfato dissódico anidro, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e gel para gel

1 frasco para injetáveis de 5 g de pó

1 frasco de 50 g de gel

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Conservar na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

< PC: {número}
SN: {número}
NN: {número} >

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

NexoBrid pó (frasco para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 2 g pó

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 2 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, correspondendo a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura (ou 2 g/22 g de gel).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, sulfato de amônio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó
2 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL**

<Não aplicável.>]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

<Não aplicável.>]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

NexoBrid pó (frasco para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 5 g pó

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, correspondendo a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura (ou 5 g/55 g de gel).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, sulfato de amônio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó
5 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL

<Não aplicável.>]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

<Não aplicável.>]

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Gel para NexoBrid pó

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gel para 2 g de NexoBrid

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína: 0,09 g (ou 2 g/22 g de gel) após a mistura.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Carbómero 980, fosfato dissódico anidro, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Gel
20 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Conservar na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL

<Não aplicável.>]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

<Não aplicável.>]

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Gel para NexoBrid pó

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gel para 5 g de NexoBrid

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína: 0,09 g/g (ou 5 g/55 g de gel) após a mistura.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Carbómero 980, fosfato dissódico anidro, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Gel
50 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Conservar na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MediWound Germany GmbH
65428 Rüsselsheim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL

<Não aplicável.>]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

<Não aplicável.>]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NexoBrid 2 g pó e gel para gel
Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

O que contém este folheto:

1. O que é NexoBrid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de NexoBrid ser utilizado
3. Como é utilizado NexoBrid
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como é conservado NexoBrid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NexoBrid e para que é utilizado

O que é NexoBrid

NexoBrid contém uma mistura de enzimas designadas por concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, que é produzida a partir de um extrato do caule da planta do ananás.

Para que é utilizado NexoBrid

NexoBrid é utilizado em doentes adultos para remover tecido queimado da ferida de queimaduras profundas ou parcialmente profundas da pele.

A utilização de NexoBrid pode diminuir a necessidade ou a extensão de remoção cirúrgica de tecido queimado e/ou de transplante de pele.

2. O que precisa de saber antes de NexoBrid ser utilizado

NexoBrid não pode ser utilizado:

- se tem alergia à bromelaína
- se tem alergia ao ananás
- se tem alergia à papaína
- se tem alergia a qualquer outro componente do pó ou do gel (indicados na secção 6)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de NexoBrid ser utilizado:

- se tem uma doença do coração;
- se tem uma doença dos pulmões;
- se os seus pulmões foram ou poderão ter sido lesados pela inalação de fumo;
- se tem alergia à látex, picadas de abelha ou ao pólen de oliveiras. Neste caso pode ter reações alérgicas ao NexoBrid;
- .

As reações alérgicas podem causar, por exemplo, dificuldade em respirar, inchaço da pele, urticária, outras reações da pele, vermelhidão na pele, baixa tensão arterial, frequência cardíaca acelerada e desconforto abdominal, ou uma combinação destes efeitos. Se detetar quaisquer destes sinais ou sintomas, informe imediatamente o seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

As reações alérgicas podem ser graves e necessitar de tratamento médico.

No caso de contacto com a pele, lave com água para remover NexoBrid. Deste modo terá menos probabilidades de desenvolver uma reação alérgica a NexoBrid.

A utilização de NexoBrid para remover tecido queimado pode causar febre, inflamação ou infeção da ferida e, possivelmente, infeção generalizada. Poderá ser controlado regularmente para verificar se tem estas condições. Poderão ser-lhe administrados medicamentos para evitar ou para tratar infeções.

NexoBrid pode diminuir a capacidade do seu sangue de formar coágulos, o que aumenta o risco de hemorragia. NexoBrid deve ser utilizado com precaução se tiver uma tendência geral para ter hemorragias, uma úlcera do estômago, uma intoxicação do sangue ou outra situação que possa causar-lhe uma hemorragia. Após o tratamento com NexoBrid, o seu médico pode verificar os níveis da coagulação do seu sangue.

Deve evitar-se o contacto direto de NexoBrid com os olhos. Se NexoBrid entrar nos olhos, lave-os muito bem com uma grande quantidade de água durante pelo menos 15 minutos.

Para evitar problemas de cicatrização da ferida, a queimadura tratada será coberta o mais cedo possível com substitutos de pele ou com pensos, permanentes ou temporários.

NexoBrid não deve ser utilizado em queimaduras químicas, em queimaduras contaminadas e em queimaduras penetrantes nas quais NexoBrid poderá entrar em contacto com materiais estranhos (por exemplo implantes, *pacemakers* e *shunts*) ou vasos de maior calibre, olhos ou outras partes importantes do corpo.

Crianças e adolescentes

A utilização de NexoBrid não é indicada em doentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e NexoBrid

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico tomará precauções e estar atento a sinais de uma diminuição da coagulação do sangue ou de hemorragia quando receita outros medicamentos que afetam a coagulação do sangue, porque NexoBrid pode diminuir a coagulação do sangue.

NexoBrid pode:

- aumentar os efeitos de certos medicamentos que são inativados por uma enzima do fígado chamada CYP2C8 e CYP2C9. Isto acontece porque o NexoBrid pode ser absorvido através da ferida de queimadura para a corrente sanguínea. Exemplos destes medicamentos são:
 - amiodarona (utilizada para tratar certas formas de batimento irregular do coração),
 - amodiaquina e cloroquina (utilizadas para tratar a malária e outras formas de inflamação),
 - fluvastatina (utilizada para tratar o colesterol elevado),
 - pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, tolbutamida e glipizida (utilizadas para tratar a diabetes),
 - paclitaxel e sorafenib (utilizados para tratar o cancro),
 - torasemida (utilizada para aumentar o fluxo de urina)
 - ibuprofeno (utilizado para tratar a febre, dor e algumas formas de inflamação),
 - losartan (utilizado para tratar a tensão arterial elevada),
 - celecoxib (utilizado para tratar algumas formas de inflamação)
 - varfarina (utilizada para diminuir a coagulação do sangue),

- fenitoína (utilizada para tratar a epilepsia),
- intensificar a sua reação aos medicamentos contra o cancro fluorouracilo e vincristina.
- causar uma diminuição não desejada da tensão arterial quando está a ser tratado com medicamentos chamados inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), que são utilizados para tratar a hipertensão arterial e outras condições.
- aumentar a sonolência quando utilizado com medicamentos que causam sonolência. Estes medicamentos incluem, por exemplo, medicamentos para dormir, os denominados tranquilizantes, alguns medicamentos para a dor e antidepressores.

Se não tiver a certeza se está a tomar qualquer um dos medicamentos acima mencionados, pergunte ao seu médico antes de o NexoBrid ser utilizado.

Gravidez e amamentação

A utilização de NexoBrid não é recomendada durante a gravidez.

Como medida de precaução, não deve amamentar durante pelo menos 4 dias após a aplicação de NexoBrid.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de este medicamento ser utilizado.

3. Como é utilizado NexoBrid

NexoBrid é para ser utilizado por especialistas em Unidades para Queimados. Será preparado diretamente antes da utilização e será aplicado por um médico ou por outro profissional de saúde.

2 g de NexoBrid pó misturados em 20 g de gel são aplicados numa área da queimadura de 100 cm². Deve permanecer durante 4 horas e depois deve ser removido. Não se recomenda uma segunda aplicação subsequente.

- NexoBrid não deve ser aplicado em mais de 15% (um oitavo) da superfície total do corpo.

As instruções para a preparação do gel de NexoBrid são dadas no fim deste folheto na secção destinada aos médicos e profissionais de saúde.

Antes de ser aplicado numa queimadura, NexoBrid pó é misturado num gel. Deve ser utilizado no período de 15 minutos após a mistura.

- NexoBrid será aplicado numa zona da ferida que esteja limpa, não tenha bolhas e esteja húmida.
- Outros medicamentos (como a sulfadiazina de prata e a povidona-iodada) serão removidos da zona da ferida antes de NexoBrid ser aplicado.
- Antes da aplicação de NexoBrid, será aplicado um penso embebido numa solução antibacteriana durante 2 horas.
- Ser-lhe-á administrada a medicação apropriada para evitar e tratar a dor pelo menos 15 minutos antes de NexoBrid ser aplicado.
- Depois de NexoBrid e do tecido morto terem sido removidos da ferida, será aplicado um penso embebido numa solução antibacteriana durante mais 2 horas.
- O frasco para injetáveis que contém o pó de NexoBrid, o frasco com gel e o gel preparado de NexoBrid deverão ser utilizados apenas num doente.

Se for utilizado mais NexoBrid do que deveria

Se for aplicado demasiado gel de NexoBrid numa queimadura, o excesso de gel pode ser limpo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer reações alérgicas ao NexoBrid que podem causar, por exemplo, dificuldade em respirar, inchaço da pele, urticária, vermelhidão na pele, baixa tensão arterial, frequência cardíaca acelerada e enjoo/vômitos/cólicas, ou uma combinação destes efeitos. Se detetar quaisquer destes sintomas ou sinais, informe imediatamente o seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10)

- Febre

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)

- Dor (mesmo que sejam utilizados medicamentos para impedir ou diminuir a dor causada pela remoção do tecido queimado)
- Infecção da queimadura
- As complicações da ferida incluem: abertura da ferida, feridas que secam e se desagregam e a não cicatrização correta dos enxertos de pele

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como é conservado NexoBrid

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis, frasco e caixa, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

NexoBrid deve ser conservado na vertical para manter o gel no fundo do frasco e na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

NexoBrid deve ser utilizado no período de 15 minutos após misturar o pó com o gel.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NexoBrid

- A substância ativa (no pó do frasco para injetáveis) é um concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína: 2 g correspondendo a 0,09 g/g de concentrado de enzimas

proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura. Os outros componentes são: do pó: sulfato de amónio e ácido acético, e do gel: carbómero 980, fosfato dissódico anidro, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de NexoBrid e conteúdo da embalagem

NexoBrid é apresentado como um pó e gel para gel [pó num frasco para injetáveis (2 g) e gel num frasco (20 g)], apresentação unitária (cada embalagem contém um frasco para injetáveis de pó e um frasco de gel).

O pó é esbranquiçado a bronze pálido e o gel é transparente e incolor.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Alemanha

Fabricante:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH

Τηλ: +2111990962

Österreich

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}> <{mês de AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração

Do ponto de vista microbiológico e como a atividade enzimática do medicamento diminui progressivamente após a mistura, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente após a preparação (num período de 15 minutos).

NexoBrid deve ser aplicado numa área de ferida limpa, sem queratina (as bolhas foram removidas) e húmida.

Medicamentos (como sulfadiazina de prata ou povidona iodada) aplicados topicamente no local da ferida devem ser removidos e a ferida deve ser limpa antes da aplicação de NexoBrid.

Preparação do doente e da área da ferida

- Uma área total de ferida com não mais de 15% da ASCT pode ser tratada com NexoBrid.
- Deve ser utilizado o controlo da dor de acordo com a prática normal para uma mudança de penso extensa; deverá ser iniciado pelo menos 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- A ferida deve ser muito bem limpa e a camada superficial de queratina ou as bolhas removidas da área da ferida, dado que a queratina isolará a escara do contacto direto com NexoBrid e impedirá a remoção da escara por NexoBrid.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.
- A área de onde deseja remover a escara com uma barreira adesiva constituída deve ser rodeada por uma pomada de parafina estéril, aplicando-a alguns centímetros para fora da área de tratamento (utilize um dispositivo de administração). A camada de parafina não deve entrar em contacto com a área a ser tratada para evitar cobrir a escara, isolando assim a escara do contacto direto com NexoBrid.
Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto acidental com NexoBrid e possível sangramento do leito da ferida, áreas com ferimentos agudos como lacerações ou incisões de escarotomia devem ser protegidas por uma camada de pomada gordurosa estéril ou curativo gorduroso (por exemplo, gaze de petrolato).
- A queimadura deve ser salpicada com solução de cloreto de sódio isotónico estéril de 9 mg/ml (0,9%). A ferida deve ser mantida humedecida durante o procedimento de aplicação.

Preparação do gel de NexoBrid (mistura do pó com o gel)

- O pó e o gel de NexoBrid são estéreis. Deve ser utilizada uma técnica asséptica quando se misturar o pó de NexoBrid com o gel. O pó não deve ser inalado.
- O frasco para injetáveis com o pó de NexoBrid deve ser aberto rasgando cuidadosamente a cápsula de fecho de alumínio e retirando a rolha de borracha.
- Na altura da abertura do frasco de gel deve confirmar-se que o anel à prova de violação se separa do fecho de rosca do frasco. Se o anel à prova de violação já estiver separado do fecho de roscas antes da abertura, o frasco de gel deve ser eliminado e utilizado novo frasco de gel.
- O pó de NexoBrid é depois transferido para o frasco correspondente de gel.
- O pó e o gel de NexoBrid devem ser muito bem misturados até se obter uma mistura uniforme de cor bronze clara a bronze pálido. Geralmente, é necessário misturar o pó e o gel de NexoBrid durante 1 a 2 minutos.
- O gel de NexoBrid deve ser preparado à cabeceira do doente.

Aplicação de NexoBrid

- Nos 15 minutos após a mistura, NexoBrid deve ser aplicado topicamente na ferida da queimadura, com uma espessura de 1,5 a 3 milímetros.
- Depois, a ferida deve ser coberta com um penso oclusivo estéril tipo película que adira ao material de barreira adesiva estéril aplicada de acordo com as instruções acima (ver *Preparação do doente e da área da ferida*). O gel de NexoBrid deve preencher completamente o penso oclusivo estéril, devendo ter-se o cuidado de não deixar ar sob este penso oclusivo. Uma pressão suave sobre o penso oclusivo na zona de contacto com a barreira adesiva garante a aderência entre a película oclusiva e a barreira adesiva estéril e obtém a contenção total de NexoBrid na zona de tratamento.
- A ferida com o penso deve ser coberta com um penso macio e espesso, não compressivo, mantido em posição com uma ligadura.
- O penso deve permanecer em posição durante 4 horas.

Remoção de NexoBrid

- Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados.

- Após 4 horas de tratamento com NexoBrid, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva deve ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida deve ser removida da ferida limpando-a com um instrumento estéril de bordos não cortantes.
- A ferida deve ser muito bem limpa utilizando primeiro uma gaze ou toallete estéril grande, e depois uma gaze ou toallete estéril que foi embebido em solução estéril de cloreto de sódio isotônico de 9 mg/ml (0,9%). A área tratada deve ser esfregada até aparecer uma superfície rosada com pontos hemorrágicos ou um tecido esbranquiçado. O esfregar não remove escaras não dissolvidas aderentes em áreas onde ainda permanece a escara.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante mais 2 horas.

Cuidados da ferida após o desbridamento

- A área desbridada deve ser coberta imediatamente com substitutos de pele ou pensos permanentes ou temporários para prevenir a dessecação, formação de uma pseudoescara e/ou infecção.
- Antes da aplicação de uma cobertura permanente ou de um substituto de pele temporários numa área recentemente desbridada por meios enzimáticos, deve aplicar-se um penso embebido húmido a seco.
- Antes da aplicação de enxertos ou do penso primário, o leito desbridado deve ser limpo e refrescado, p. ex., escovando ou raspando para permitir a aderência do penso.
- As feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid. Também deverá ser cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com NexoBrid.

Recomendações par um manuseamento seguro

Cada frasco para injetáveis, gel, ou o gel reconstituído de NexoBrid deve ser utilizado apenas num doente.

Foram feitas notificações de exposição ocupacional à bromelaína que causaram sensibilização. A sensibilização pode ter ocorrido durante a inalação do pó de bromelaína. As reações alérgicas à bromelaína incluem reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncospasma, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais. Estas devem ser consideradas durante a mistura do pó de NexoBrid com o gel.

Evitar a exposição ocular acidental. No caso de exposição ocular, irrigue os olhos expostos com água em abundância durante pelo menos 15 minutos. No caso de exposição cutânea, lave com água para remover NexoBrid.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NexoBrid 5 g pó e gel para gel

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

O que contém este folheto:

1. O que é NexoBrid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de NexoBrid ser utilizado
3. Como é utilizado NexoBrid
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como é conservado NexoBrid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NexoBrid e para que é utilizado

O que é NexoBrid

NexoBrid contém uma mistura de enzimas designadas por concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína, que é produzida a partir de um extrato do caule da planta do ananás.

Para que é utilizado NexoBrid

NexoBrid é utilizado em doentes adultos para remover tecido queimado da ferida de queimaduras profundas ou parcialmente profundas da pele.

A utilização de NexoBrid pode diminuir a necessidade ou a extensão de remoção cirúrgica de tecido queimado e/ou de transplante de pele.

2. O que precisa de saber antes de NexoBrid ser utilizado

NexoBrid não pode ser utilizado:

- se tem alergia à bromelaína
- se tem alergia ao ananás
- se tem alergia à papaína
- se tem alergia a qualquer outro componente do pó ou do gel (indicados na secção 6)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de NexoBrid ser utilizado:

- se tem uma doença do coração;
- se tem uma doença dos pulmões;
- se os seus pulmões foram ou poderão ter sido lesados pela inalação de fumo;

- se tem alergia à látex, picadas de abelha ou ao pólen de oliveiras. Neste caso pode ter reações alérgicas ao NexoBrid;
-

As reações alérgicas podem causar, por exemplo, dificuldade em respirar, inchaço da pele, urticária, outras reações da pele, vermelhidão na pele, baixa tensão arterial, frequência cardíaca acelerada e desconforto abdominal, ou uma combinação destes efeitos. Se detetar quaisquer destes sinais ou sintomas, informe imediatamente o seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

As reações alérgicas podem ser graves e necessitar de tratamento médico.

No caso de contacto com a pele, lave com água para remover NexoBrid. Deste modo terá menos probabilidades de desenvolver uma reação alérgica a NexoBrid.

A utilização de NexoBrid para remover tecido queimado pode causar febre, inflamação ou infeção da ferida e, possivelmente, infeção generalizada. Poderá ser controlado regularmente para verificar se tem estas condições. Poderão ser-lhe administrados medicamentos para evitar ou para tratar infeções.

NexoBrid pode diminuir a capacidade do seu sangue de formar coágulos, o que aumenta o risco de hemorragia. NexoBrid deve ser utilizado com precaução se tiver uma tendência geral para ter hemorragias, uma úlcera do estômago, uma intoxicação do sangue ou outra situação que possa causar-lhe uma hemorragia. Após o tratamento com NexoBrid, o seu médico pode verificar os níveis da coagulação do seu sangue.

Deve evitar-se o contacto direto de NexoBrid com os olhos. Se NexoBrid entrar nos olhos, lave-os muito bem com uma grande quantidade de água durante pelo menos 15 minutos.

Para evitar problemas de cicatrização da ferida, a queimadura tratada será coberta o mais cedo possível com substitutos de pele ou com pensos, permanentes ou temporários.

NexoBrid não deve ser utilizado em queimaduras químicas, em queimaduras contaminadas e em queimaduras penetrantes nas quais NexoBrid poderá entrar em contacto com materiais estranhos (por exemplo implantes, *pacemakers* e *shunts*) ou vasos de maior calibre, olhos ou outras partes importantes do corpo.

Crianças e adolescentes

A utilização de NexoBrid não é indicada em doentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e NexoBrid

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico tomará precauções e estar atento a sinais de uma diminuição da coagulação do sangue ou de hemorragia quando receita outros medicamentos que afetam a coagulação do sangue, porque NexoBrid pode diminuir a coagulação do sangue.

NexoBrid pode:

- aumentar os efeitos de certos medicamentos que são inativados por uma enzima do fígado chamada CYP2C8 e CYP2C9. Isto acontece porque o NexoBrid pode ser absorvido através da ferida de queimadura para a corrente sanguínea. Exemplos destes medicamentos são:
 - amiodarona (utilizada para tratar certas formas de batimento irregular do coração),
 - amodiaquina e cloroquina (utilizadas para tratar a malária e outras formas de inflamação),
 - fluvastatina (utilizada para tratar o colesterol elevado),
 - pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, tolbutamida e glipizida (utilizadas para tratar a diabetes),
 - paclitaxel e sorafenib (utilizados para tratar o cancro),
 - torasemida (utilizada para aumentar o fluxo de urina)
 - ibuprofeno (utilizado para tratar a febre, dor e algumas formas de inflamação),

- losartan (utilizado para tratar a tensão arterial elevada),
- celecoxib (utilizado para tratar algumas formas de inflamação)
- varfarina (utilizada para diminuir a coagulação do sangue),
- fenitoína (utilizada para tratar a epilepsia),
- intensificar a sua reação aos medicamentos contra o cancro fluorouracilo e vincristina.
- causar uma diminuição não desejada da tensão arterial quando está a ser tratado com medicamentos chamados inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), que são utilizados para tratar a hipertensão arterial e outras condições.
- aumentar a sonolência quando utilizado com medicamentos que causam sonolência. Estes medicamentos incluem, por exemplo, medicamentos para dormir, os denominados tranquilizantes, alguns medicamentos para a dor e antidepressores.

Se não tiver a certeza se está a tomar qualquer um dos medicamentos acima mencionados, pergunte ao seu médico antes de o NexoBrid ser utilizado.

Gravidez e amamentação

A utilização de NexoBrid não é recomendada durante a gravidez.

Como medida de precaução, não deve amamentar durante pelo menos 4 dias após a aplicação de NexoBrid.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de este medicamento ser utilizado.

3. Como é utilizado NexoBrid

NexoBrid é para ser utilizado por especialistas em Unidades para Queimados. Será preparado diretamente antes da utilização e será aplicado por um médico ou por outro profissional de saúde.

5 g de NexoBrid pó misturados em 50 g de gel são aplicados numa área da queimadura de 250 cm². Deve permanecer durante 4 horas e depois deve ser removido. Não se recomenda uma segunda aplicação subsequente.

- NexoBrid não deve ser aplicado em mais de 15% (um oitavo) da superfície total do corpo.

As instruções para a preparação do gel de NexoBrid são dadas no fim deste folheto na secção destinada aos médicos e profissionais de saúde.

Antes de ser aplicado numa queimadura, NexoBrid pó é misturado num gel. Deve ser utilizado no período de 15 minutos após a mistura.

- NexoBrid será aplicado numa zona da ferida que esteja limpa, não tenha bolhas e esteja húmida.
- Outros medicamentos (como a sulfadiazina de prata e a povidona-iodada) serão removidos da zona da ferida antes de NexoBrid ser aplicado.
- Antes da aplicação de NexoBrid, será aplicado um penso embebido numa solução antibacteriana durante 2 horas.
- Ser-lhe-á administrada a medicação apropriada para evitar e tratar a dor pelo menos 15 minutos antes de NexoBrid ser aplicado.
- Depois de NexoBrid e do tecido morto terem sido removidos da ferida, será aplicado um penso embebido numa solução antibacteriana durante mais 2 horas.
- O frasco para injetáveis que contém o pó de NexoBrid, o frasco com gel e o gel preparado de NexoBrid deverão ser utilizados apenas num doente.

Se for utilizado mais NexoBrid do que deveria

Se for aplicado demasiado gel de NexoBrid numa queimadura, o excesso de gel pode ser limpo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer reações alérgicas ao NexoBrid que podem causar, por exemplo, dificuldade em respirar, inchaço da pele, urticária, vermelhidão na pele, baixa tensão arterial, frequência cardíaca acelerada e enjoo/vómitos/cólicas, ou uma combinação destes efeitos. Se detetar quaisquer destes sintomas ou sinais, informe imediatamente o seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10)

- Febre

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)

- Dor (mesmo que sejam utilizados medicamentos para impedir ou diminuir a dor causada pela remoção do tecido queimado)
- Infecção da queimadura
- As complicações da ferida incluem: abertura da ferida, feridas que secam e se desagregam e a não cicatrização correta dos enxertos de pele

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como é conservado NexoBrid

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis, frasco e caixa, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

NexoBrid deve ser conservado na vertical para manter o gel no fundo do frasco e na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

NexoBrid deve ser utilizado no período de 15 minutos após misturar o pó com o gel.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NexoBrid

- A substância ativa (no pó do frasco para injetáveis) é um concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína: 5 g correspondendo a 0,09 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína após a mistura. Os outros componentes são: do pó: sulfato de amónio e ácido acético, e do gel: carbómero 980, fosfato dissódico anidro, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de NexoBrid e conteúdo da embalagem

NexoBrid é apresentado como um pó e gel para gel [pó num frasco para injetáveis (5 g) e gel num frasco (50 g)], apresentação unitária (cada embalagem contém um frasco para injetáveis de pó e um frasco de gel).

O pó é esbranquiçado a bronze pálido e o gel é transparente e incolor.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

MediWound Germany GmbH
Eisenstrasse 5
65428 Rüsselsheim
Alemanha

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Lietuva

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

България

MediWound GmbH
Тел: +800 22232425

Luxembourg/Luxemburg

MediWound GmbH
Tél/Tel: +800 22232425

Česká republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Magyarország

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Danmark

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Malta

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Deutschland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Nederland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Eesti

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Norge

MediWound GmbH
Tlf: +800 22232425

Ελλάδα

MediWound GmbH
Τηλ: +2111990962

Österreich

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

España

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

France

MediWound GmbH
Tél: +800 22232425

Hrvatska

MediWound GmbH
Tel: +15517564

Ireland

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Ísland

MediWound GmbH
Sími: +800 22232425

Italia

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Κύπρος

MediWound GmbH
Τηλ: +800 22232425

Latvija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Polska

MediWound GmbH
Tel.: +800 22232425

Portugal

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

România

MediWound GmbH
Tel: +40 0312295632

Slovenija

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Slovenská republika

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Suomi/Finland

MediWound GmbH
Puh/Tel: +800 22232425

Sverige

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

United Kingdom

MediWound GmbH
Tel: +800 22232425

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}> <{mês de AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração

Do ponto de vista microbiológico e como a atividade enzimática do medicamento diminui progressivamente após a mistura, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente após a preparação (num período de 15 minutos).

NexoBrid deve ser aplicado numa área de ferida limpa, sem queratina (as bolhas foram removidas) e húmida.

Medicamentos (como sulfadiazina de prata ou povidona iodada) aplicados topicamente no local da ferida devem ser removidos e a ferida deve ser limpa antes da aplicação de NexoBrid.

Preparação do doente e da área da ferida

- Uma área total de ferida com não mais de 15% da ASCT pode ser tratada com NexoBrid.
- Deve ser utilizado o controlo da dor de acordo com a prática normal para uma mudança de penso extensa; deverá ser iniciado pelo menos 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- A ferida deve ser muito bem limpa e a camada superficial de queratina ou as bolhas removidas da área da ferida, dado que a queratina isolará a escara do contacto direto com NexoBrid e impedirá a remoção da escara por NexoBrid.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem interferir com a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.
- A área de onde deseja remover a escara com uma barreira adesiva constituída deve ser rodeada por uma pomada de parafina estéril, aplicando-a alguns centímetros para fora da área de tratamento (utilize um dispositivo de administração). A camada de parafina não deve entrar em contacto com a área a ser tratada para evitar cobrir a escara, isolando assim a escara do contacto direto com NexoBrid.
Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto acidental com NexoBrid e possível sangramento do leito da ferida, áreas com ferimentos agudos como lacerações ou incisões de escarotomia devem ser protegidas por uma camada de pomada gordurosa estéril ou curativo gorduroso (por exemplo, gaze de petrolato).
- A queimadura deve ser salpicada com solução de cloreto de sódio isotónico estéril de 9 mg/ml (0,9%). A ferida deve ser mantida humedecida durante o procedimento de aplicação.

Preparação do gel de NexoBrid (mistura do pó com o gel)

- O pó e o gel de NexoBrid são estéreis. Deve ser utilizada uma técnica asséptica quando se misturar o pó de NexoBrid com o gel. O pó não deve ser inalado.
- O frasco para injetáveis com o pó de NexoBrid deve ser aberto rasgando cuidadosamente a cápsula de fecho de alumínio e retirando a rolha de borracha.
- Na altura da abertura do frasco de gel deve confirmar-se que o anel à prova de violação se separa do fecho de rosca do frasco. Se o anel à prova de violação já estiver separado do fecho de roscas antes da abertura, o frasco de gel deve ser eliminado e utilizado novo frasco de gel.
- O pó de NexoBrid é depois transferido para o frasco correspondente de gel.
- O pó e o gel de NexoBrid devem ser muito bem misturados até se obter uma mistura uniforme de cor bronze clara a bronze pálido. Geralmente, é necessário misturar o pó e o gel de NexoBrid durante 1 a 2 minutos.
- O gel de NexoBrid deve ser preparado à cabeceira do doente.

Aplicação de NexoBrid

- Nos 15 minutos após a mistura, NexoBrid deve ser aplicado topicamente na ferida da queimadura, com uma espessura de 1,5 a 3 milímetros.
- Depois, a ferida deve ser coberta com um penso oclusivo estéril tipo película que adira ao material de barreira adesiva estéril aplicada de acordo com as instruções acima (ver *Preparação do doente e da área da ferida*). O gel de NexoBrid deve preencher completamente o penso oclusivo estéril, devendo ter-se o cuidado de não deixar ar sob este penso oclusivo. Uma pressão suave sobre o penso oclusivo na zona de contacto com a barreira adesiva garante a aderência entre a película oclusiva e a barreira adesiva estéril e obtém a contenção total de NexoBrid na zona de tratamento.
- A ferida com o penso deve ser coberta com um penso macio e espesso, não compressivo, mantido em posição com uma ligadura.
- O penso deve permanecer em posição durante 4 horas.

Remoção de NexoBrid

- Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados.
- Após 4 horas de tratamento com NexoBrid, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva deve ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida deve ser removida da ferida limpando-a com um instrumento estéril de bordos não cortantes.
- A ferida deve ser muito bem limpa utilizando primeiro uma gaze ou toalhete estéril grande, e depois uma gaze ou toalhete estéril que foi embebido em solução estéril de cloreto de sódio isotônico de 9 mg/ml (0,9%). A área tratada deve ser esfregada até aparecer uma superfície rosada com pontos hemorrágicos ou um tecido esbranquiçado. O esfregar não remove escaras não dissolvidas aderentes em áreas onde ainda permanece a escara.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante mais 2 horas.

Cuidados da ferida após o desbridamento

- A área desbridada deve ser coberta imediatamente com substitutos de pele ou pensos permanentes ou temporários para prevenir a dessecação, formação de uma pseudoescara e/ou infecção.
- Antes da aplicação de uma cobertura permanente ou de um substituto de pele temporários numa área recentemente desbridada por meios enzimáticos, deve aplicar-se um penso embebido húmido a seco.
- Antes da aplicação de enxertos ou do penso primário, o leito desbridado deve ser limpo e refrescado, p. ex., escovando ou raspando para permitir a aderência do penso.
- As feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid. Também deverá ser cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com NexoBrid.

Recomendações par um manuseamento seguro

Cada frasco para injetáveis, gel, ou o gel reconstituído de NexoBrid deve ser utilizado apenas num doente.

Foram feitas notificações de exposição ocupacional à bromelaína que causaram sensibilização. A sensibilização pode ter ocorrido durante a inalação do pó de bromelaína. As reações alérgicas à bromelaína incluem reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais. Estas devem ser consideradas durante a mistura do pó de NexoBrid com o gel.

Evitar a exposição ocular acidental. No caso de exposição ocular, irrigue os olhos expostos com água em abundância durante pelo menos 15 minutos. No caso de exposição cutânea, lave com água para remover NexoBrid.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.