

**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

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

#### Posologia

2 g de pó em 20 g de gel são aplicados numa área da queimadura de 1% da área de superfície corporal total (ASCT) de um adulto, com uma espessura da camada de gel de 1,5 mm a 3 mm.

O gel não deve ser aplicado em mais de 15% da ASCT (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

Deve ficar em contacto com a queimadura durante um período de 4 horas. Existe informação muito limitada sobre a utilização deste medicamento 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 em doentes com compromisso renal. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente.

##### *Compromisso hepático*

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

#### *Doentes idosos*

A experiência em doentes idosos (>65 anos) é limitada. Não são necessários ajustes posológicos.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia deste tratamento 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 deste medicamento 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. Para instruções sobre a mistura, ver secção 6.6.

Uma vez misturado, o gel deve ser aplicado numa área de ferida limpa, sem queratina (as bolhas foram removidas) e húmida.

Cada frasco para injetáveis, gel ou o gel reconstituído deve ser para uma única utilização.

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 do gel, pois escaras saturadas com medicamentos e os seus resíduos reduzem a sua atividade e diminuem a sua eficácia.

Para instruções sobre a preparação do medicamento antes da aplicação, ver secção 6.6.

#### *Precaução a ter antes de manusear ou administrar o medicamento*

Durante a mistura do pó com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica (ver secção 4.4). O pó não deve ser inalado (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 este medicamento (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

- O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. 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 tem de 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 o gel e prevenir a remoção da escara pelo mesmo.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana tem de ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar o gel. Restos de medicamentos antibacterianos podem reduzir 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 o gel.  
Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto acidental com o gel 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 do gel*

- Humedeça a área a ser tratada, salpicando soro fisiológico estéril na área delimitada pela barreira adesiva com pomada gorda.
- Nos 15 minutos após a mistura, o gel 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 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 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 do gel 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 do gel*

- A remoção deste medicamento é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados, pelo menos, 15 minutos antes da aplicação do gel.
- Após 4 horas de tratamento com o medicamento, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva tem de ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida tem de 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 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 o tratamento. 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 o tratamento (ver secção 4.4).

### **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

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Reações de hipersensibilidade

O potencial deste medicamento (um medicamento à base de proteínas) causar sensibilização deve ser tido em consideração. Foram relatados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (com manifestações como erupção cutânea, eritema, hipotensão e taquicardia) em doentes submetidos a desbridamento com o tratamento (ver secção 4.8). Nestes casos foi considerada possível uma relação causal com este medicamento, mas também deve ser considerada uma possível alergia a medicamentos concomitantes, tais como analgésicos opioides.

Foram notificadas na literatura reações alérgicas à bromelaína inalada (incluindo reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações, tais como broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais). Não foi detetado qualquer risco profissional num estudo que avaliou a quantidade de partículas em suspensão no ar durante a preparação do gel de NexoBrid. Foi também notificada uma reação cutânea alérgica retardada (queilite) após exposição dérmica prolongada (solução para lavagem da boca), assim como casos de suspeita de sensibilização após exposição oral e após exposição ocupacional repetida das vias respiratórias. É necessário estabelecer uma história de alergias antes da administração (ver secções 4.3 e 6.6).

##### Exposição cutânea

No caso de exposição cutânea, este medicamento 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.

##### Analgesia

O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e deve ser administrado apenas após o estabelecimento de uma analgesia e/ou anestesia adequadas.

##### Queimaduras para as quais este medicamento não é recomendado

Não se recomenda a utilização deste tratamento 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.
- queimaduras do pé em doentes diabéticos e doentes com doença vascular oclusiva.
- queimaduras elétricas.

##### Queimaduras com as quais não existe experiência ou esta é limitada

Não existe experiência com a utilização deste medicamento em queimaduras genitais e do períneo.

### Utilização em doentes com doença cardiopulmonar e pulmonar

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

### Queimaduras faciais

Existem relatos na literatura sobre a utilização bem-sucedida deste medicamento em queimaduras faciais. Os cirurgiões de queimados sem experiência na utilização deste medicamento não devem começar a utilizá-lo em queimaduras faciais. O tratamento tem de ser utilizado com precaução nestes doentes.

### Proteção ocular

O contacto direto com os olhos tem de ser evitado. Os olhos têm de ser protegidos cuidadosamente durante o tratamento de queimaduras faciais, utilizando uma pomada oftálmica gordas e uma barreira adesiva com vaselina em redor para isolar e os olhos devem ser cobertos com película oclusiva. No caso de exposição ocular, irrigar os olhos expostos com água em abundância durante pelo menos 15 minutos. Recomenda-se um exame oftalmológico antes e depois do desbridamento.

### Absorção sistémica

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

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

### Prevenção de complicações da ferida

Deve aderir-se aos princípios gerais dos cuidados corretos a ter com queimaduras quando se utiliza este medicamento. Estes incluem a cobertura apropriada da ferida na zona exposta de tecido (ver secção 4.2).

Em estudos clínicos, 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 no encerramento da ferida que poderão estar associados a um maior risco de complicações relacionadas com a ferida. Portanto, feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total que não vão cicatrizar espontaneamente por epitelização de forma atempada devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid (ver secção 5.1). 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 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.

### Coagulopatia

Uma 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

deste medicamento, não se observou qualquer indicação de uma tendência hemorrágica maior ou de hemorragia no local do desbridamento.

O tratamento não deve ser utilizado em doentes com coagulopatias não controladas. Deve ser utilizado com precaução em doentes a tomar anticoagulantes ou outros medicamentos que afetam a coagulação e em doentes 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 e sinais de hemorragia.

#### Monitorização clínica

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 este medicamento 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 deste medicamento. Restos de medicamentos antibacterianos podem reduzir a atividade deste medicamento diminuindo a sua eficácia.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

#### Medicamentos que afetam a coagulação

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 secção 4.4).

#### Substratos da CYP2C8 e CYP2C9

O medicamento, 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 este medicamento 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 tópicos

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

### Fluorouracilo e vincristina

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

### Inibidores da ECA

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 doentes a tomar inibidores da ECA.

### Benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos e antidepressores

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 concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína em mulheres grávidas é inexistente.

Os estudos em animais são insuficientes para avaliar corretamente o potencial deste medicamento para interferir com o desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Como a utilização segura deste medicamento durante a gravidez ainda não foi estabelecida, o mesmo 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 deste medicamento 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 são pirexia/hipertermia transitória e dor local (incidência de 15,2 % e 4,0% respetivamente).

### 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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 deste medicamento 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 do tratamento, durante 4 horas com um penso oclusivo para retenção de NexoBrid na ferida.

#### *Infeções e infestações*

Frequentes: Infeção da ferida\*

#### *Perturbações do sistema imunitário*

Frequentes: Reações alérgicas não graves, tais como erupção cutânea<sup>a</sup>

Desconhecida: Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia<sup>a</sup>

#### *Cardiopatias*

Frequentes: Taquicardia\*

#### *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\*

\* ver secção Descrição de reações adversas relacionadas abaixo.

<sup>a</sup> ver secção 4.4.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Pirexia/hipertermia*

Em estudos agrupados (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02) com embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação deste medicamento (ver secção 4.2), a pirexia ou hipertermia foi notificada em 15,2% dos doentes tratados com o medicamento e em 11,3% dos doentes de controlo tratados de acordo com o padrão de cuidados (SOC, *standard of care*).

Em estudos iniciais sem embebição com um antibacteriano (estudos MW2001-10-03 e MW2002-04-01), a pirexia ou hipertermia foi notificada em 35,1% dos doentes tratados com NexoBrid em comparação com 8,6% dos doentes tratados com SOC.

##### *Dor local*

Em estudos agrupados (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02) nos quais o regime com o medicamento incluiu a analgesia preventiva recomendada de acordo com a prática de rotina para mudanças de penso extensas em doentes queimados (ver secção 4.2), a dor foi notificada em 4,0% dos doentes tratados com o medicamento e em 3,8% dos doentes de controlo tratados de acordo com o SOC.

Em estudos iniciais nos quais a analgesia foi administrada a doentes tratados com o medicamento numa base de recurso, a dor foi notificada em 23,4% dos doentes tratados com o medicamento e em 5,7% dos doentes no grupo de SOC.

##### *Infeção da ferida*

Em estudos agrupados (estudos MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02) com embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação do medicamento, a incidência de infeção da ferida foi de 5,4% no grupo do medicamento e de 8,1% no grupo de SOC.

Em estudos agrupados realizados antes da implementação da embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento (estudos MW2001-10-03 e MW2002-04-01), a incidência de infeção da ferida foi de 7,8% no grupo do medicamento e de 0% no grupo do padrão de cuidados.

### *Complicações da ferida*

Foram notificadas complicações da ferida incluindo o seguinte: aprofundamento da ferida, dessecação da ferida, reabertura da ferida, perda/insucesso do enxerto e hematoma intradérmico local.

Em estudos de Fase 2 e 3 agrupados (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), incluindo 300 doentes tratados com NexoBrid e 195 doentes tratados com SOC, foram notificadas as seguintes incidências: complicação da ferida em 3% nos doentes tratados com NexoBrid e em 1,5% nos doentes tratados com SOC, perda/insucesso de enxerto de pele em 3% nos doentes tratados com NexoBrid e em 2,5% nos doentes tratados com SOC, decomposição da ferida em 1% nos doentes tratados com NexoBrid e nos doentes tratados com SOC, hematoma intradérmico local em 0,7% nos doentes tratados com NexoBrid e em nenhum dos doentes tratados com SOC.

### *Taquicardia*

Em estudos de Fase 2 e 3 agrupados (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), 2,7% dos doentes tiveram taquicardia em proximidade temporal com o tratamento com NexoBrid. Devem ser consideradas causas alternativas da taquicardia (p. ex., o estado geral do queimado, procedimentos que causam dor, febre e desidratação).

### 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. Este medicamento não é indicado para utilização em doentes com menos de 18 anos de idade (ver secção 4.2).

### 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.

### Mecanismo de ação

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

### Eficácia e segurança clínicas

Durante o desenvolvimento clínico, foram tratados um total de 467 doentes com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína.

#### *Estudo DETECT (MW2010-03-02) - (Fase 3b)*

Trata-se de um estudo multinacional, multicêntrico, em ocultação para o avaliador, aleatorizado, controlado, com três braços cujo objetivo era demonstrar a superioridade do tratamento com este medicamento comparativamente ao controlo com veículo de gel (placebo) e tratamento com padrão de cuidados (SOC), em participantes adultos hospitalizados com queimadura térmica profunda parcial e/ou profunda completa de > 3% da ASCT e queimaduras totais abrangendo 30% ou menos da ASCT. A % média da ASCT da ferida-alvo era de cerca de 6%.

As análises foram planeadas por fases: a primeira análise foi efetuada no final da Fase Aguda (desde o início do estudo até terem passado 3 meses desde que o último doente alcançou o encerramento completo das feridas) e a segunda análise foi realizada após o último doente ter chegado à consulta de seguimento aos 12 meses.

Um total de 175 participantes foram aleatorizados (coorte de intenção de tratar) segundo um rácio de 3:3:1 (medicamento: SOC: veículo de gel) e 169 participantes foram tratados. Os doentes no braço de tratamento com SOC foram tratados com SOC cirúrgico e/não cirúrgico, segundo o critério do investigador.

Os dados demográficos globais dos participantes e as características das queimaduras no início do estudo eram comparáveis entre os braços do estudo. O intervalo da idade no grupo tratado com este medicamento era de 18 a 75 anos, 18 a 72 anos no grupo de SOC e de 18 a 70 anos no grupo de veículo de gel. Dezassexes (16) (9,1%) doentes com  $\geq 65$  anos de idade foram incluídos no estudo: sete (7) (9,3%) doentes no braço do medicamento, 5 (6,7%) doentes no braço de SOC e 4 (16%) doentes no braço de veículo de gel. A média da idade nos 3 braços era de 41 anos, e 65%, 79% e 60% dos participantes eram do sexo masculino nos braços do medicamento, SOC e veículo de gel (placebo), respetivamente. A ferida-alvo era a área queimada a ser tratada (remoção de escaras) com NexoBrid, SOC ou veículo de gel. Ao nível dos doentes, a % média da ASCT da ferida-alvo era de 6,28% para os doentes no braço de tratamento com o medicamento, de 5,91% no SOC e de 6,53% no veículo de gel (média de 1,7 feridas-alvo por participante).

O parâmetro de avaliação primário era a incidência de remoção completa de escaras (> 95%) comparativamente ao veículo de gel. Os parâmetros de avaliação secundários incluíam o tempo até à remoção completa de escaras, a redução do fardo cirúrgico e a perda de sangue relacionada com o desbridamento comparativamente ao SOC. O tempo até ao encerramento completo das feridas, a cosmese a longo prazo e as medidas da função pela escala *Modified Vancouver Scar Scale* (MVSS) após o período de seguimento de 12 meses foram analisados como parâmetros de avaliação da segurança.

#### **Incidência da remoção completa de escaras no estudo DETECT**

	<b>NexoBrid (RE/N)</b>	<b>Veículo de gel (RE/N)</b>	<b>Valor p</b>
Incidência da remoção completa de escaras	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	$p < 0,0001$

RE=remoção de escaras

Comparativamente aos SOC, o medicamento resultou em reduções significativas na incidência de remoção cirúrgica de escaras (excisão tangencial/*minor*/avulsão/Versajet e/ou dermoabrasão), no tempo até à remoção completa de escaras e na perda real de sangue relacionada com a remoção de escaras, conforme ilustrado a seguir. Foi observada uma eficácia semelhante da remoção de escaras na população idosa.

## Incidência da excisão cirúrgica de escaras, tempo até à remoção completa de escaras e perda de sangue no estudo DETECT

	<b>NexoBrid (N = 75)</b>	<b>Padrão de cuidados (N = 75)</b>	<b>Valor p</b>
Incidência de excisão cirúrgica (número de participantes)	4,0% (3)	72,0% (54)	$p < 0,0001$
Mediana do tempo até à remoção completa de escaras	1,0 dia	3,8 dias	$p < 0,0001$
Perda de sangue relacionada com a remoção de escaras <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	$p < 0,0001$

<sup>a</sup> Perda real de sangue calculada pelo método descrito em McCullough 2004:

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

EBV= Volume de sangue estimado, assume-se que seja de 70 cm<sup>3</sup>/kg\* de peso; (Hb<sub>antes</sub>- Hb<sub>depois</sub>) = Alteração na Hb durante o processo de remoção de escaras; V<sub>WB</sub>= Volume [ml] de sangue total transfundido durante o processo de remoção de escaras; V<sub>PC</sub>= Volume [ml] de concentrado de eritrócitos transfundido durante o processo de remoção de escaras.

### Dados de longo termo (12 meses)

O ensaio de Fase 3 (DETECT) incluiu um seguimento de longo termo para avaliar a cosmése e a função. Aos 12 meses, a avaliação das cicatrizes com a escala *Modified Vancouver Scar Score* (MVSS) demonstrou resultados comparáveis entre o medicamento, SOC e o veículo de gel, com pontuações médias de 3,70, 5,08 e 5,63, respetivamente. As análises estatísticas incluíram a não inferioridade (margem de NI predefinida de 1,9 pontos) do tratamento com o medicamento comparativamente a SOC ( $p < 0,0027$ ).

As medições da funcionalidade e da qualidade de vida (QdV) aos 12 meses foram semelhantes entre os grupos de tratamento. As pontuações médias na escala *Lower Extremity Functional Scale* (LEFS) foram semelhantes entre o medicamento e SOC (e ligeiramente inferiores com o veículo de gel). As pontuações médias QuickDASH foram semelhantes entre SOC e o veículo de gel e ligeiramente inferiores como medicamento. Os resultados da avaliação da amplitude de movimento (ADM) foram semelhantes entre o medicamento e SOC, com uma percentagem superior de doentes com pontuações anormais de ADM no grupo do veículo de gel. A QdV, tal como medida pela EVA (escala visual analógica) EQ-5D e a escala *Burn Specific Health Scale-Brief* (BSHS-B), foi semelhante entre os braços de tratamento.

### Segurança cardíaca

Num subestudo de segurança cardíaca, os ECG de até 150 doentes foram utilizados para avaliar os potenciais efeitos deste medicamento nos parâmetros do ECG. O estudo não demonstrou qualquer efeito inequívoco do medicamento no batimento cardíaco, intervalo PR, duração do QRS (despolarização cardíaca) e repolarização cardíaca (QTc). Não se constatarem novas modificações morfológicas no ECG clinicamente relevantes, demonstrativas de um sinal de preocupação.

### Estudo MW2004-02-11 (Fase 3)

Tratou-se de um estudo confirmativo de Fase 3, aleatorizado, multicêntrico, multinacional, aberto de avaliação deste medicamento comparativamente a SOC em doentes hospitalizados com queimaduras térmicas de espessura profunda parcial e/ou profunda completa abrangendo 5% a 30% da ASCT, mas com feridas totais por queimadura não superiores a 30% da ASCT. A área média da ferida-alvo tratada em % da ASCT era de 5,1 ± 3,5 para este medicamento e de 5,2 ± 3,4 para SOC.

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 este medicamento 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 parâmetros 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.

O segundo parâmetro de avaliação coprimário 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.

	<b>NexoBrid</b>	<b>SOC</b>	<b>valor p</b>
<b>Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto</b>			
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
<b>Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE<sup>**</sup>)</b>			
Número de doentes <sup>2</sup>	70	78	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tempo até à remoção bem sucedida das escaras</b>			
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	
---	---	---	--

<sup>1</sup> Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

<sup>2</sup> 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

### *Dados de longo termo*

Um estudo multicêntrico, não intervencional, em ocultação para o avaliador (MW2012-01-02) avaliou a formação de cicatrizes e a qualidade de vida a longo termo em adultos e crianças que participaram no estudo MW2004-11-02.

Um total de 89 participantes foi incluído no estudo, incluindo 72 adultos (> 18 anos) e 17 participantes pediátricos. A comparação das características no início do estudo entre os participantes incluídos e não incluídos no estudo MW2012-01-02 indicou que a população incluída era representativa da população do estudo MW-2004-11-02.

A avaliação das cicatrizes aos 2-5 anos com a escala MVSS demonstrou resultados comparáveis entre os grupos do estudo com uma pontuação global total média de 3,12 e 3,38 para o medicamento e SOC, respetivamente ( $p = 0,88$ ).

A QdV foi avaliada nos adultos com o questionário SF-36. As pontuações médias para os diversos parâmetros foram semelhantes no grupo do medicamento comparativamente ao grupo de SOC. A pontuação global do componente físico (51,1 e 51,3, respetivamente) e a pontuação global do componente mental (51,8 vs. 49,1, respetivamente) foram comparáveis entre os grupos do medicamento e SOC.

### *População pediátrica*

Resumem-se a seguir os dados de eficácia obtidos no estudo MW2004-11-02 de uma análise de subgrupos de crianças e adolescentes. Os dados disponíveis são limitados e este medicamento não deve ser utilizado em doentes com menos de 18 anos de idade.

	<b>NexoBrid</b>	<b>SOC</b>	<b>valor p</b>
<b>Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	7,3% ± 15,7	64,9% ± 46,4	<0,0001
<b>Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto*</b>			
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
<b>Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	7,9% ± 17,6	73,3% ± 41,1	<0,0001
<b>Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)</b>			
Número de doentes <sup>2</sup>	14	15	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tempo até à remoção bem sucedida das escaras</b>			
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	

<sup>1</sup> Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

<sup>2</sup> 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 este medicamento 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).

*Estudos de Fase 3 agrupados (estudos MW2010-03-02 e MW2004-02-11)*

#### Análise dos dados sobre encerramento das feridas

No estudo DETECT (MW2010-03-02), o tempo médio medido até ao encerramento completo das feridas foi de 29,35 dias [DP 19,33] e de 27,77 dias [DP 19,83] para os braços de tratamento com o medicamento e SOC, respetivamente (tempo mediano estimado: 27 dias para o medicamento vs. 28 dias para SOC; foi estabelecida a não inferioridade = [margem de não inferioridade de 7 dias] do braço de tratamento com NexoBrid comparativamente a SOC ( $p = 0,0003$ ).

Os resultados dos dados agrupados sobre o encerramento das feridas dos dois estudos de Fase 3 suportaram a não inferioridade do medicamento comparativamente a SOC com base numa margem de não inferioridade de 7 dias. Com base em dados agrupados do estudo DETECT e do estudo MW2004-02-11, o tempo até ao encerramento completo das feridas foi ligeiramente mais longo no grupo do medicamento do que no grupo de SOC, quando calculado utilizando dados reais (média 31,7 dias para o medicamento vs. 29,8 dias para SOC) ou estimado através do método de Kaplan-Meier (mediana 30,0 dias vs. 25,0 dias). O tempo até ao encerramento completo das feridas foi menos de 7 dias mais longo com este medicamento do que com SOC ( $p$  para não inferioridade = 0,0006).

#### *Acontecimentos adversos graves*

A análise agrupada de estudos de Fase 3 (estudos MW2010-03-02 e MW2004-02-11) mostrou que a percentagem de doentes que tiveram AAET (acontecimentos adversos emergentes do tratamento) graves foram semelhantes (< 2% de diferença) no grupo do medicamento (8,5%; 15/177) e no grupo de SOC (6,7%; 10/149).

Os AAET graves foram notificados com mais frequência na classe de sistemas de órgãos “Infeções e infestações” no grupo do medicamento (2,8%) e de SOC (2,7%).

Apenas 2 acontecimentos ocorreram em mais do que um doente (ocorreu sepsia em 3 doentes no grupo do medicamento e num doente no grupo de SOC; ocorreu infeção bacteriana da ferida em 2 doentes no grupo do medicamento e num doente no grupo de SOC).

Foram notificados acontecimentos adversos (graves e não graves) relacionados com sepsia e bacteriemia com taxas de incidência semelhantes nos grupos do medicamento e de SOC: 2,8% no grupo do medicamento e 2% no grupo de SOC.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Foram realizadas análises exploratórias de farmacocinética num subconjunto de doentes tratados com NexoBrid que participaram no estudo MW2008-09-03 e no estudo MW2010-03-02 (DETECT), utilizando o mesmo método bioanalítico. As análises foram efetuadas com dados da concentração de NexoBrid no soro *versus* o tempo e o número de aplicações do tratamento.

Após a aplicação tópica deste medicamento, foram observadas evidências de exposição sérica sistémica em todos os doentes. Em geral, ele parece ser rapidamente absorvido, com uma mediana do valor de  $T_{max}$  de 4,0 horas (duração da aplicação do tratamento). Foi observada exposição ao NexoBrid com concentrações séricas quantificáveis durante 48 horas após a administração da dose. Quando avaliados, a maioria dos doentes não tinha concentrações quantificáveis após 72 horas.

Os resultados da exposição dos estudos MW2008-09-03 e MW2010-03-02 estão listados na tabela a seguir.

Nem todos os doentes tinham valores para além das 4 horas, pois os valores da  $AUC_{final}$  para alguns doentes apenas abrangem 4 horas de exposição *versus* 48 horas de exposição para outros doentes. Em ambos os estudos de FC constatou-se uma correlação estatisticamente significativa entre os valores séricos da  $C_{max}$  e da  $AUC_{0-4}$  *versus* dose ou % de ASCT, sugerindo um aumento da exposição dependente da dose/área de tratamento. A profundidade das feridas tratadas com o medicamento tem um impacto insignificante na exposição sistémica.

### **Resumo do parâmetros\* de FC medidos em todos os doentes dos estudos MW2008-09-03 e MW2010-03-02**

ID do estudo	N	$T_{max}$ Mediana (intervalo) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/Dose$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dose$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{final}$ (h*ng/ml)	$AUC_{final}/Dose$ (h*ng/ml/g)
<b>Estudo MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1 930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2 760±2 870	149±147
<b>Estudo MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2 500±2 330	215±202

\*Os valores são fornecidos como Média ± DP, com a exceção do  $T_{max}$ , que é fornecido como Mediana (Min-Max).

$AUC_{final}$  = área sob a curva até ao último ponto temporal mensurável,  $AUC_{0-4}$  = área sob a curva da concentração *versus* tempo desde o tempo zero até ao tempo 4 h,  $C_{max}$  = concentração máxima observada,  $T_{max}$  = tempo no qual a concentração máxima foi observada

### Distribuição

De acordo com uma notificação da literatura, aproximadamente 50% da bromelaína no plasma liga-se às antiproteínases  $\alpha_2$ -macroglobulina e  $\alpha_1$ -antiquimiotripsina plasmáticas humanas.

### Eliminação

Os valores médios da semivida de eliminação variaram entre 12 e 17 horas, suportando o decréscimo da presença deste medicamento no soro 72 horas após o tratamento.



## População pediátrica

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Este medicamento não causou irritação significativa 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 embrionário em ratos e coelhos, este medicamento 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<sub>max</sub> humana). Como este medicamento 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

Sulfato de amónio  
Ácido acético

#### Gel

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos mencionados na secção 6.6.

### **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 broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais. Durante a mistura do pó deste medicamento com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica (ver secção 4.4). O pó não deve ser inalado. ver secção 4.2.

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, este medicamento deve ser removido com água.

##### Preparação do gel (mistura do pó com o gel)

- O pó e o gel são estéreis. Tem de 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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Alemanha  
e-mail: info@mediwound.com

**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: 12 de Agosto de 2022

**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

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

#### Posologia

5 g de pó em 50 g de gel são aplicados numa área da queimadura de 2,5% da área de superfície corporal total (ASCT) de um adulto, com uma espessura da camada de gel de 1,5 mm a 3 mm.

O gel não deve ser aplicado em mais de 15% da ASCT (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

Deve ficar em contacto com a queimadura durante um período de 4 horas. Existe informação muito limitada sobre a utilização deste medicamento 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 em doentes com compromisso renal. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente.

##### *Compromisso hepático*

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

#### *Doentes idosos*

A experiência em doentes idosos (>65 anos) é limitada.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia deste tratamento 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 deste medicamento 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. Para instruções sobre a mistura, ver secção 6.6.

Uma vez misturado, o gel deve ser aplicado numa área de ferida limpa, sem queratina (as bolhas foram removidas) e húmida.

Cada frasco para injetáveis, gel ou o gel reconstituído deve ser para uma única utilização.

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 do gel, pois escaras saturadas com medicamentos e os seus resíduos reduzem a sua atividade e diminuem a sua eficácia.

Para instruções sobre a preparação do medicamento antes da aplicação, ver secção 6.6.

#### *Precaução a ter antes de manusear ou administrar o medicamento*

Durante a mistura do pó com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica (ver secção 4.4). O pó não deve ser inalado (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 este medicamento (ver também a secção 4.4, Coagulopatia).

- O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. 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 tem de 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 o gel e prevenir a remoção da escara pelo mesmo.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana tem de ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar o gel. Restos de medicamentos antibacterianos podem reduzir 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 o gel.  
Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto acidental com o gel 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 do gel*

- Humedeça a área a ser tratada, salpicando soro fisiológico estéril na área delimitada pela barreira adesiva com pomada gorda.
- Nos 15 minutos após a mistura, o gel 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 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 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 do gel 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 do gel*

- A remoção deste medicamento é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados, pelo menos, 15 minutos antes da aplicação do gel.
- Após 4 horas de tratamento com o medicamento, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva tem de ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida tem de 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 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 o tratamento. 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).

### **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

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Reações de hipersensibilidade

O potencial deste medicamento (um medicamento à base de proteínas) causar sensibilização deve ser tido em consideração. Foram relatados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (com manifestações como erupção cutânea, eritema, hipotensão e taquicardia) em doentes submetidos a desbridamento com o tratamento (ver secção 4.8). Nestes casos, foi considerada possível uma relação causal com este medicamento, mas também deve ser considerada uma possível alergia a medicamentos concomitantes, tais como analgésicos opioides.

Foram notificadas na literatura reações alérgicas à bromelaína inalada (incluindo reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações, tais como broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais). Não foi detetado qualquer risco profissional num estudo que avaliou a quantidade de partículas em suspensão no ar durante a preparação do gel de NexoBrid. Foi também notificada uma reação cutânea alérgica retardada (queilite) após exposição dérmica prolongada (solução para lavagem da boca), assim como casos de suspeita de sensibilização após exposição oral e após exposição ocupacional repetida das vias respiratórias. É necessário estabelecer uma história de alergias antes da administração (ver secções 4.3 e 6.6).

##### Exposição cutânea

No caso de exposição cutânea, este medicamento 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.

##### Analgesia

O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e deve ser administrado apenas após o estabelecimento de uma analgesia e/ou anestesia adequadas.

##### Queimaduras para as quais este medicamento não é recomendado

Não se recomenda a utilização deste tratamento 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.
- queimaduras do pé em doentes diabéticos e doentes com doença vascular oclusiva.
- queimaduras elétricas.

##### Queimaduras com as quais não existe experiência ou esta é limitada

Não existe experiência com a utilização deste medicamento em queimaduras genitais e do períneo.

## Utilização em doentes com doença cardiopulmonar e pulmonar

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

## Queimaduras faciais

Existem relatos na literatura sobre a utilização bem-sucedida deste medicamento em queimaduras faciais. Os cirurgiões de queimados sem experiência na utilização deste medicamento não devem começar a utilizá-lo em queimaduras faciais. O tratamento tem de ser utilizado com precaução nestes doentes.

## Proteção ocular

O contacto direto com os olhos tem de ser evitado. Os olhos têm de ser protegidos cuidadosamente durante o tratamento de queimaduras faciais, utilizando uma pomada oftálmica gorda e uma barreira adesiva com vaselina em redor para isolar e os olhos devem ser cobertos com película oclusiva. No caso de exposição ocular, irrigar os olhos expostos com água em abundância durante pelo menos 15 minutos. Recomenda-se um exame oftalmológico antes e depois do desbridamento.

## Absorção sistémica

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

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

## Prevenção de complicações da ferida

Deve aderir-se aos princípios gerais dos cuidados corretos a ter com queimaduras quando se utiliza este medicamento. Estes incluem a cobertura apropriada da ferida na zona exposta de tecido (ver secção 4.2).

Em estudos clínicos, permitiu-se que feridas com restos dérmicos visíveis cicatrizassem por epitelialização espontânea. Em vários casos, não ocorreu cicatrização adequada tendo ulteriormente sido necessário um autoenxerto, causando atrasos no encerramento da ferida que poderão estar associados a um maior risco de complicações relacionadas com a ferida. Portanto, feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total que não vão cicatrizar espontaneamente por epitelização de forma atempada devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com NexoBrid (ver secção 5.1). 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 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.

## Coagulopatia

Uma 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 deste medicamento, não se observou qualquer indicação de uma tendência hemorrágica maior ou de hemorragia no local do desbridamento.

O tratamento não deve ser utilizado em doentes com coagulopatias não controladas. Deve ser utilizado com precaução em doentes a tomar anticoagulantes ou outros medicamentos que afetam a coagulação e em doentes 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 e sinais de hemorragia.

### Monitorização clínica

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 este tratamento 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 deste medicamento. Restos de medicamentos antibacterianos podem reduzir a atividade deste medicamento diminuindo a sua eficácia.

É necessário um manuseamento

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

### Medicamentos que afetam a coagulação

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 secção 4.4).

### Substratos da CYP2C8 e CYP2C9

O medicamento, 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 este medicamento 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 tópicos

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

### Fluorouracilo e vincristina

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

### Inibidores da ECA

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 doentes a tomar inibidores da ECA.

### Benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos e antidepressores

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 concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína em mulheres grávidas é inexistente.

Os estudos em animais são insuficientes para avaliar corretamente o potencial deste medicamento para interferir com o desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Como a utilização segura do medicamento durante a gravidez ainda não foi estabelecida, o mesmo 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 deste medicamento 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 e dor local (incidência de 15,2 % e 4,0% respetivamente).

### 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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 deste medicamento 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 do tratamento, durante 4 horas com um penso oclusivo para retenção de NexoBrid na ferida.

#### *Infeções e infestações*

Frequentes: Infeção da ferida\*

#### *Perturbações do sistema imunitário*

Frequentes: Reações alérgicas não graves, tais como erupção cutânea<sup>a</sup>

Desconhecida: Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia<sup>a</sup>

#### *Cardiopatias*

Frequentes: Taquicardia\*

#### *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\*

\* ver secção Descrição de reações adversas relacionadas abaixo.

<sup>a</sup> ver secção 4.4.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Pirexia/hipertermia*

Em estudos agrupados (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02) com embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação deste medicamento (ver secção 4.2), a pirexia ou hipertermia foi notificada em 15,2% dos doentes tratados com o medicamento e em 11,3% dos doentes de controlo tratados de acordo com o padrão de cuidados (SOC, *standard of care*).

Em estudos iniciais sem embebição com um antibacteriano (estudos MW2001-10-03 e MW2002-04-01), a pirexia ou hipertermia foi notificada em 35,1% dos doentes tratados com NexoBrid em comparação com 8,6% dos doentes tratados com SOC.

##### *Dor local*

Em estudos agrupados (MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02) nos quais o regime com o medicamento incluiu a analgesia preventiva recomendada de acordo com a prática de rotina para mudanças de penso extensas em doentes queimados (ver secção 4.2), a dor foi notificada em 4,0% dos doentes tratados com o medicamento e em 3,8% dos doentes de controlo tratados de acordo com o SOC.

Em estudos iniciais nos quais a analgesia foi administrada a doentes tratados com o medicamento numa base de recurso, a dor foi notificada em 23,4% dos doentes tratados com o medicamento e em 5,7% dos doentes no grupo de SOC.

##### *Infeção da ferida*

Em estudos agrupados (estudos MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02) com embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação do medicamento, a incidência de infeção da ferida foi de 5,4% no grupo do medicamento e de 8,1% no grupo de SOC.

Em estudos agrupados realizados antes da implementação da embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento (estudos MW2001-10-03 e MW2002-04-01), a incidência de infeção da ferida foi de 7,8% no grupo do medicamento e de 0% no grupo do padrão de cuidados.

### *Complicações da ferida*

Foram notificadas complicações da ferida incluindo o seguinte: aprofundamento da ferida, dessecação da ferida, reabertura da ferida, perda/insucesso do enxerto e hematoma intradérmico local.

Em estudos de Fase 2 e 3 agrupados (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), incluindo 300 doentes tratados com NexoBrid e 195 doentes tratados com SOC, foram notificadas as seguintes incidências: complicação da ferida em 3% nos doentes tratados com NexoBrid e em 1,5% nos doentes tratados com SOC, perda/insucesso de enxerto de pele em 3% nos doentes tratados com NexoBrid e em 2,5% nos doentes tratados com SOC, decomposição da ferida em 1% nos doentes tratados com NexoBrid e nos doentes tratados com SOC, hematoma intradérmico local em 0,7% nos doentes tratados com NexoBrid e em nenhum dos doentes tratados com SOC.

### *Taquicardia*

Em estudos de Fase 2 e 3 agrupados (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 e MW2010-03-02), 2,7% dos doentes tiveram taquicardia em proximidade temporal com o tratamento com NexoBrid. Devem ser consideradas causas alternativas da taquicardia (p. ex., o estado geral do queimado, procedimentos que causam dor, febre e desidratação).

### 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. Este medicamento não é indicado para utilização em doentes com menos de 18 anos de idade (ver secção 4.2).

### 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.

### Mecanismo de ação

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

### Eficácia e segurança clínicas

Durante o desenvolvimento clínico, foram tratados um total de 467 doentes com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína.

#### *Estudo DETECT (MW2010-03-02) - (Fase 3b)*

Trata-se de um estudo multinacional, multicêntrico, em ocultação para o avaliador, aleatorizado, controlado, com três braços cujo objetivo era demonstrar a superioridade do tratamento com este medicamento comparativamente ao controlo com veículo de gel (placebo) e tratamento com padrão de cuidados (SOC), em participantes adultos hospitalizados com queimadura térmica profunda parcial e/ou profunda completa de > 3% da ASCT e queimaduras totais abrangendo 30% ou menos da ASCT. A % média da ASCT da ferida-alvo era de cerca de 6%.

As análises foram planeadas por fases: a primeira análise foi efetuada no final da Fase Aguda (desde o início do estudo até terem passado 3 meses desde que o último doente alcançou o encerramento completo das feridas) e a segunda análise foi realizada após o último doente ter chegado à consulta de seguimento aos 12 meses.

Um total de 175 participantes foram aleatorizados (coorte de intenção de tratar) segundo um rácio de 3:3:1 (este medicamento: SOC: veículo de gel) e 169 participantes foram tratados. Os doentes no braço de tratamento com SOC foram tratados com SOC cirúrgico e/não cirúrgico, segundo o critério do investigador.

Os dados demográficos globais dos participantes e as características das queimaduras no início do estudo eram comparáveis entre os braços do estudo. O intervalo da idade no grupo tratado com este medicamento era de 18 a 75 anos, 18 a 72 anos no grupo de SOC e de 18 a 70 anos no grupo de veículo de gel. Dezanove (16) (9,1%) doentes com  $\geq 65$  anos de idade foram incluídos no estudo: sete (7) (9,3%) doentes no braço do medicamento, 5 (6,7%) doentes no braço de SOC e 4 (16%) doentes no braço de veículo de gel. A média da idade nos 3 braços era de 41 anos, e 65%, 79% e 60% dos participantes eram do sexo masculino nos braços do medicamento, SOC e veículo de gel (placebo), respetivamente. A ferida-alvo era a área queimada a ser tratada (remoção de escaras) com NexoBrid, SOC ou veículo de gel. Ao nível dos doentes, a % média da ASCT da ferida-alvo era de 6,28% para os doentes no braço de tratamento como medicamento, de 5,91% no SOC e de 6,53% no veículo de gel (média de 1,7 feridas-alvo por participante).

O parâmetro de avaliação primário era a incidência de remoção completa de escaras (> 95%) comparativamente ao veículo de gel. Os parâmetros de avaliação secundários incluíam o tempo até à remoção completa de escaras, a redução do fardo cirúrgico e a perda de sangue relacionada com o desbridamento comparativamente ao SOC. O tempo até ao encerramento completo das feridas, a cosmese a longo prazo e as medidas da função pela escala *Modified Vancouver Scar Scale* (MVSS) após o período de seguimento de 12 meses foram analisados como parâmetros de avaliação da segurança.

#### **Incidência da remoção completa de escaras no estudo DETECT**

	<b>NexoBrid (RE/N)</b>	<b>Veículo de gel (RE/N)</b>	<b>Valor p</b>
Incidência da remoção completa de escaras	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	$p < 0,0001$

RE=remoção de escaras

Comparativamente aos SOC, o medicamento resultou em reduções significativas na incidência de remoção cirúrgica de escaras (excisão tangencial/*minor*/avulsão/*Versajet* e/ou dermoabrasão), no tempo até à remoção completa de escaras e na perda real de sangue relacionada com a remoção de escaras, conforme ilustrado a seguir. Foi observada uma eficácia semelhante da remoção de escaras na população idosa.

### **Incidência da excisão cirúrgica de escaras, tempo até à remoção completa de escaras e perda de sangue no estudo DETECT**

	<b>NexoBrid (N = 75)</b>	<b>Padrão de cuidados (N = 75)</b>	<b>Valor p</b>
Incidência de excisão cirúrgica (número de participantes)	4,0% (3)	72,0% (54)	$p < 0,0001$
Mediana do tempo até à remoção completa de escaras	1,0 dia	3,8 dias	$p < 0,0001$
Perda de sangue relacionada com a remoção de escaras <sup>a</sup>	14,2 ± 512,4 ml	814,5 ± 1 020,3 ml	$p < 0,0001$

<sup>a</sup> Perda real de sangue calculada pelo método descrito em McCullough 2004:

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

EBV= Volume de sangue estimado, assume-se que seja de 70 cm<sup>3</sup>/kg\* de peso; (Hb<sub>antes</sub>- Hb<sub>depoi</sub>) = Alteração na Hb durante o processo de remoção de escaras; V<sub>WB</sub>= Volume [ml] de sangue total transfundido durante o processo de remoção de escaras; V<sub>PC</sub>= Volume [ml] de concentrado de eritócitos transfundido durante o processo de remoção de escaras.

#### Dados de longo termo (12 meses)

O ensaio de Fase 3 (DETECT) incluiu um seguimento de longo termo para avaliar a cosmése e a função. Aos 12 meses, a avaliação das cicatrizes com a escala *Modified Vancouver Scar Score* (MVSS) demonstrou resultados comparáveis entre o medicamento, SOC e o veículo de gel, com pontuações médias de 3,70, 5,08 e 5,63, respetivamente. As análises estatísticas incluíram a não inferioridade (margem de NI predefinida de 1,9 pontos) do tratamento com o medicamento comparativamente a SOC ( $p < 0,0027$ ).

As medições da funcionalidade e da qualidade de vida (QdV) aos 12 meses foram semelhantes entre os grupos de tratamento. As pontuações médias na escala *Lower Extremity Functional Scale* (LEFS) foram semelhantes entre o medicamento e SOC (e ligeiramente inferiores com o veículo de gel). As pontuações médias QuickDASH foram semelhantes entre SOC e o veículo de gel e ligeiramente inferiores como medicamento. Os resultados da avaliação da amplitude de movimento (ADM) foram semelhantes entre o medicamento e SOC, com uma percentagem superior de doentes com pontuações anormais de ADM no grupo do veículo de gel. A QdV, tal como medida pela EVA (escala visual analógica) EQ-5D e a escala *Burn Specific Health Scale-Brief* (BSHS-B), foi semelhante entre os braços de tratamento.

#### Segurança cardíaca:

Num subestudo de segurança cardíaca, os ECG de até 150 doentes foram utilizados para avaliar os potenciais efeitos deste medicamento nos parâmetros do ECG. O estudo não demonstrou qualquer efeito inequívoco deste medicamento no batimento cardíaco, intervalo PR, duração do QRS (despolarização cardíaca) e repolarização cardíaca (QTc). Não se constataram novas modificações morfológicas no ECG clinicamente relevantes, demonstrativas de um sinal de preocupação.

#### Estudo MW2004-02-11 (Fase 3)

Tratou-se de um estudo confirmativo de Fase 3, aleatorizado, multicêntrico, multinacional, aberto de avaliação deste medicamento comparativamente a SOC em doentes hospitalizados com queimaduras térmicas de espessura profunda parcial e/ou profunda completa abrangendo 5% a 30% da ASCT, mas com feridas totais por queimadura não superiores a 30% da ASCT. A área média da ferida-alvo tratada em % da ASCT era de 5,1 ± 3,5 para este medicamento e de 5,2 ± 3,4 para SOC.

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 o medicamento 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 parâmetros 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.

O segundo parâmetro de avaliação coprimário 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.

	<b>NexoBrid</b>	<b>SOC</b>	<b>valor p</b>
<b>Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto</b>			
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
<b>Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)</b>			
Número de doentes <sup>2</sup>	70	78	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tempo até à remoção bem sucedida das escaras</b>			
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	

<sup>1</sup> Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

<sup>2</sup> 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

#### Dados de longo termo

Um estudo multicêntrico, não intervencional, em ocultação para o avaliador (MW2012-01-02) avaliou a formação de cicatrizes e a qualidade de vida a longo termo em adultos e crianças que participaram no estudo MW2004-11-02.

Um total de 89 participantes foi incluído no estudo, incluindo 72 adultos (> 18 anos) e 17 participantes pediátricos. A comparação das características no início do estudo entre os participantes incluídos e não incluídos no estudo MW2012-01-02 indicou que a população incluída era representativa da população do estudo MW-2004-11-02.

A avaliação das cicatrizes aos 2-5 anos com a escala MVSS demonstrou resultados comparáveis entre os grupos do estudo com uma pontuação global total média de 3,12 e 3,38 para o medicamento e SOC, respetivamente (p = 0,88).

A QdV foi avaliada nos adultos com o questionário SF-36. As pontuações médias para os diversos parâmetros foram semelhantes no grupo do medicamento comparativamente ao grupo de SOC. A pontuação global do componente físico (51,1 e 51,3, respetivamente) e a pontuação global do componente mental (51,8 vs. 49,1, respetivamente) foram comparáveis entre os grupos do medicamento e SOC.

#### População pediátrica

Resumem-se a seguir os dados de eficácia obtidos no estudo MW2004-11-02 de uma análise de subgrupos de crianças e adolescentes. Os dados disponíveis são limitados e este medicamento não deve ser utilizado em doentes com menos de 18 anos de idade.

	NexoBrid	SOC	valor p
<b>Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	7,3% ± 15,7	64,9% ± 46,4	<0,0001
<b>Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto*</b>			
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
<b>Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)</b>			
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 <sup>1</sup> (média ± DP)	7,9% ± 17,6	73,3% ± 41,1	<0,0001
<b>Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)</b>			
Número de doentes <sup>2</sup>	14	15	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tempo até à remoção bem sucedida das escaras</b>			
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	

<sup>1</sup> Determinada na primeira sessão, no caso de mais do que uma sessão.

<sup>2</sup> 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 este medicamento 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).

*Estudos de Fase 3 agrupados (estudos MW2010-03-02 e MW2004-02-11)*

#### Análise dos dados sobre encerramento das feridas

No estudo DETECT (MW2010-03-02), o tempo médio medido até ao encerramento completo das feridas foi de 29,35 dias [DP 19,33] e de 27,77 dias [DP 19,83] para os braços de tratamento com o medicamento e SOC, respetivamente (tempo mediano estimado: 27 dias para o medicamento vs. 28 dias para SOC; foi estabelecida a não inferioridade = [margem de não inferioridade de 7 dias] do braço de tratamento com NexoBrid comparativamente a SOC ( $p = 0,0003$ ).

Os resultados dos dados agrupados sobre o encerramento das feridas dos dois estudos de Fase 3 suportaram a não inferioridade do medicamento comparativamente a SOC com base numa margem de não inferioridade de 7 dias. Com base em dados agrupados do estudo DETECT e do estudo MW2004-02-11, o tempo até ao encerramento completo das feridas foi ligeiramente mais longo no grupo do medicamento do que no grupo de SOC, quando calculado utilizando dados reais (média 31,7 dias para o medicamento vs. 29,8 dias para SOC) ou estimado através do método de Kaplan-Meier (mediana 30,0 dias vs. 25,0 dias). O tempo até ao encerramento completo das feridas foi menos de 7 dias mais longo com este medicamento do que com SOC ( $p$  para não inferioridade = 0,0006).

#### *Acontecimentos adversos graves*

A análise agrupada de estudos de Fase 3 (estudos MW2010-03-02 e MW2004-02-11) mostrou que a percentagem de doentes que tiveram AAET (acontecimentos adversos emergentes do tratamento) graves foram semelhantes (< 2% de diferença) no grupo do medicamento (8,5%; 15/177) e no grupo de SOC (6,7%; 10/149).

Os AAET graves foram notificados com mais frequência na classe de sistemas de órgãos “Infeções e infestações” no grupo do medicamento (2,8%) e de SOC (2,7%).

Apenas 2 acontecimentos ocorreram em mais do que um doente (ocorreu sepsia em 3 doentes no grupo do medicamento e num doente no grupo de SOC; ocorreu infeção bacteriana da ferida em 2 doentes no grupo do medicamento e num doente no grupo de SOC).

Foram notificados acontecimentos adversos (graves e não graves) relacionados com sepsia e bacteriemia com taxas de incidência semelhantes nos grupos do medicamento e de SOC: 2,8% no grupo do medicamento e 2% no grupo de SOC.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Foram realizadas análises exploratórias de farmacocinética num subconjunto de doentes tratados com NexoBrid que participaram no estudo MW2008-09-03 e no estudo MW2010-03-02 (DETECT), utilizando o mesmo método bioanalítico. As análises foram efetuadas com dados da concentração de NexoBrid no soro *versus* o tempo e o número de aplicações do tratamento.

Após a aplicação tópica deste medicamento, foram observadas evidências de exposição sérica sistémica em todos os doentes. Em geral, ele parece ser rapidamente absorvido, com uma mediana do valor de  $T_{max}$  de 4,0 horas (duração da aplicação do tratamento). Foi observada exposição ao NexoBrid com concentrações séricas quantificáveis durante 48 horas após a administração da dose. Quando avaliados, a maioria dos doentes não tinha concentrações quantificáveis após 72 horas.

Os resultados da exposição dos estudos MW2008-09-03 e MW2010-03-02 estão listados na tabela a seguir.

Nem todos os doentes tinham valores para além das 4 horas, pois os valores da  $AUC_{final}$  para alguns doentes apenas abrangem 4 horas de exposição *versus* 48 horas de exposição para outros doentes. Em ambos os estudos de FC constatou-se uma correlação estatisticamente significativa entre os valores séricos da  $C_{max}$  e da  $AUC_{0-4}$  *versus* dose ou % de ASCT, sugerindo um aumento da exposição dependente da dose/área de tratamento. A profundidade das feridas tratadas com o medicamento tem um impacto insignificante na exposição sistémica.

### **Resumo do parâmetros\* de FC medidos em todos os doentes dos estudos MW2008-09-03 e MW2010-03-02**

ID do estudo	N	$T_{max}$ Mediana (intervalo) (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{max}/Dose$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dose$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{final}$ (h*ng/ml)	$AUC_{final}/Dose$ (h*ng/ml/g)
<b>Estudo MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50 – 4,1)	800±640	44,7±36,6	1 930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2 760±2 870	149±147
<b>Estudo MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Min=30,7) (Max=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2 500±2 330	215±202

\*Os valores são fornecidos como Média ± DP, com a exceção do  $T_{max}$ , que é fornecido como Mediana (Min-Max).

$AUC_{final}$  = área sob a curva até ao último ponto temporal mensurável,  $AUC_{0-4}$  = área sob a curva da concentração *versus* tempo desde o tempo zero até ao tempo 4 h,  $C_{max}$  = concentração máxima observada,  $T_{max}$  = tempo no qual a concentração máxima foi observada

### Distribuição

De acordo com uma notificação da literatura, aproximadamente 50% da bromelaína no plasma liga-se às antiproteínases  $\alpha_2$ -macroglobulina e  $\alpha_1$ -antiquimiotripsina plasmáticas humanas.

### Eliminação

Os valores médios da semivida de eliminação variaram entre 12 e 17 horas, suportando o decréscimo da presença deste medicamento no soro 72 horas após o tratamento.

### *População pediátrica*

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

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Este medicamento não causou irritação significativa 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, este medicamento 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 este medicamento 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

Sulfato de amónio

Ácido acético

#### Gel

Carbómero 980

Fosfato dissódico anidro

Hidróxido de sódio

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos mencionados na secção 6.6.

### **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. Durante a mistura do pó deste medicamento com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica (ver secção 4.4). O pó não deve ser inalado. ver 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, este medicamento deve ser removido com água.

#### Preparação do gel (mistura do pó com o gel)

- O pó e o gel são estéreis. Tem de 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

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

**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: 12 de Agosto de 2022

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

**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

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
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**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam adotadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

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:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
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.	30/06/2022



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

**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  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

NexoBrid pó (frasco para injetáveis)

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NexoBrid 2 g pó 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: ácido acético, sulfato de amônio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para gel  
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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Alemanha  
e-mail: info@mediwound.com

**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****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS**

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

**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**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS**



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

**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  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

NexoBrid pó (frasco para injetáveis)

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NexoBrid 5 g pó 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: ácido acético, sulfato de amônio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para gel

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

**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****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS**

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

**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**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS**

## **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.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **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 indesejáveis 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 diabetes;
- se tem uma úlcera péptica ativa no estômago;
- se tem uma doença vascular (com oclusão vascular);
- se tem implantes ou um *pacemaker* ou um *shunt* vascular;
- se tem problemas com hemorragias ou está a tomar anticoagulantes;



- se as suas feridas entraram em contacto com produtos químicos ou outras substâncias perigosas;
- 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 estiver a ser tratado com medicamentos que reduzem a capacidade do sangue para formar coágulos (os chamados anticoagulantes) ou 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 elétricas, em queimaduras no pé em doentes diabéticos e em doentes com doença vascular oclusiva, 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.
  - sulfadiazina de prata ou povidona iodada no local da ferida podem diminuir a eficácia do medicamento.

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 com uma espessura de 1,5 mm a 3 mm numa área da queimadura de 1 por cento da superfície corporal de um doente adulto.

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% 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 e antes de ser retirado.
- 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, o frasco com gel e o gel misturado preparado são para uma única utilização.

#### **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 indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10)

- Febre

**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, a não cicatrização correta dos enxertos de pele
- Reações alérgicas não graves, tais como erupção cutânea
- Batimento cardíaco rápido

**Frequência desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, 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 NexoBrid 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: um frasco para injetáveis contém 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**

Este medicamento 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**

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

Fabricante  
Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Alemanha

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **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.
- O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. 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 reduzir 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. É necessário utilizar luvas e vestuário de proteção, bem como proteção ocular e uma máscara cirúrgica.
- 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*

- Humedeça a área a ser tratada, salpicando soro fisiológico estéril na área delimitada pela barreira adesiva com pomada gorda.
- 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*

- A remoção de NexoBrid é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados, pelo menos, 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- 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 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.

#### Recomendações par um manuseamento seguro

Cada frasco para injetáveis, gel, ou o gel reconstituído de NexoBrid deve ser utilizado apenasnum único 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. Durante a mistura do pó de NexoBrid com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica. O pó não deve ser inalado.

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.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **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 indesejáveis possíveis
6. 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 diabetes;
- se tem uma úlcera péptica ativa no estômago;
- se tem uma doença vascular (com oclusão vascular);
- se tem implantes ou um *pacemaker* ou um *shunt* vascular;
- se tem problemas com hemorragias ou está a tomar anticoagulantes;



- se as suas feridas entraram em contacto com produtos químicos ou outras substâncias perigosas;
- 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 estiver a ser tratado com medicamentos que reduzem a capacidade do sangue para formar coágulos (os chamados anticoagulantes) ou 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 elétricas, em queimaduras no pé em doentes diabéticos e em doentes com doença vascular oclusiva, 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.
- sulfadiazina de prata ou povidona iodada no local da ferida podem diminuir a eficácia do medicamento

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 com uma espessura de 1,5 mm a 3 mm numa área da queimadura de 2,5 por cento da superfície corporal de um doente adulto. 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% 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 e antes de ser retirado.
- 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, o frasco com gel e o gel preparado são para uma única utilização.

#### **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 indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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.

##### **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10)

- Febre

##### **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, a não cicatrização correta dos enxertos de pele
- Reações alérgicas não graves, tais como erupção cutânea
- Batimento cardíaco rápido

##### **Desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, 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 NexoBrid 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: um frasco para injetáveis contém 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**

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

Fabricante  
Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56  
48155 Münster  
Alemanha

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **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.
- O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. 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 reduzir 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. É necessário utilizar luvas e vestuário de proteção, bem como proteção ocular e uma máscara cirúrgica.
- 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*

- Humedeça a área a ser tratada, salpicando soro fisiológico estéril na área delimitada pela barreira adesiva com pomada gorda.
- 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*

- A remoção de NexoBrid é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados, pelo menos, 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- 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 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.

#### Recomendações par um manuseamento seguro

Cada frasco para injetáveis, gel, ou o gel reconstituído de NexoBrid deve ser utilizado apenas num único 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. Durante a mistura do pó de NexoBrid com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica. O pó não deve ser inalado.

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.