

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NexoBrid 2 g, poudre et gel pour gel

NexoBrid 5 g, poudre et gel pour gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 2 g ou 5 g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne, ce qui correspond à 0,09 g/g de concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne après mélange (ou 2 g/22 g de gel ou 5 g/55 g de gel).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et gel pour gel

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NexoBrid est indiqué dans tous les groupes d'âges pour le traitement des escarres chez les patients présentant des brûlures thermiques du second degré et du troisième degré.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

2 g de poudre dans 20 g de gel sont appliqués sur 1 % de la surface corporelle totale (SCT) d'un adulte, ce qui correspond à environ 180 cm², avec une épaisseur de la couche de gel de 1,5 à 3 mm.

5 g de poudre dans 50 g de gel sont appliqués sur 2,5 % de la SCT, ce qui correspond à environ 450 cm² pour un adulte, avec une épaisseur de la couche de gel de 1,5 à 3 mm.

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

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (de la naissance à l'âge de 18 ans)

Chez les patients pédiatriques âgés de 4 à 18 ans, NexoBrid ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la SCT.

Chez les patients pédiatriques âgés de 0 à 3 ans, ce médicament ne doit pas être appliqué sur plus de 10 % de la SCT.

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

Une deuxième administration n'est pas recommandée.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

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

Patients âgés

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

Mode d'administration

Voie cutanée.

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

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

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

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

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

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

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

Préparation du patient et de la zone de la plaie

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

- Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Une prise en charge en prévention de la douleur doit être mise en place au moins 15 minutes avant l'application de ce médicament, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être soigneusement nettoyée et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie ; autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec le gel, ce qui en bloquerait l'action.
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.

- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer le gel. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de ce médicament et diminuer son efficacité.
- La zone où se situe l'escarre à retirer doit être entourée par une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter pour éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec le gel. Pour éviter une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec le gel, et d'éventuels saignements de la zone de la plaie, les zones à risque de la plaie, comme les lacérations ou les incisions d'escharotomie, devraient être protégées grâce à une couche de pommade grasse stérile ou un pansement gras (p. ex. gaze avec vaseline).
- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

Application du médicament

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

Retrait du médicament

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

Soins de la brûlure après le débridement

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de éviter un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.
- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.

- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après un débridement (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Réactions d'hypersensibilité

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

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

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

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

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

Exposition cutanée

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

Réaction croisée

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

Analgésie

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

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

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

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

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

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

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

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

Utilisation chez des patients présentant des varices

Ce médicament doit être utilisé avec précaution dans les zones touchées par des varices pour éviter l'érosion des parois veineuses et le risque de saignement.

Brûlures au niveau du visage

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

Protection oculaire

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

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

Absorption systémique

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

Les données pharmacocinétiques sur les patients brûlés sur plus de 15 % de la surface corporelle totale (SCT) sont limitées. Pour des raisons de sécurité (voir également rubrique 4.4, Coagulopathie), ce médicament ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la SCT chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 4 à 18 ans.

Chez les patients pédiatriques âgés de 0 à 3 ans, ce médicament ne doit pas être appliqué sur plus de 10 % de la SCT.

Prévention des complications de la plaie

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

Au cours des études cliniques, une cicatrisation par épithélialisation spontanée a été tentée sur des plaies présentant des restes visibles de derme. Dans plusieurs cas, une cicatrisation adéquate n'a pas pu être obtenue, imposant le recours ultérieur à une autogreffe et entraînant des retards de cicatrisation qui peuvent être associés à un risque accru de complications des plaies. Par conséquent, les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde qui ne cicatriseront pas spontanément par épithélialisation dans un délai acceptable doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par ce médicament (voir rubrique 5.1). Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des brûlures du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par ce médicament (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Comme en cas de débridement chirurgical de la plaie, la zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de éviter un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection. Lors de l'application d'un revêtement cutané permanent (par ex, autogreffe) ou d'un substitut cutané temporaire (par ex, allogreffe) sur une zone récemment débridée par des enzymes, des soins doivent être apportés pour nettoyer la plaie qui a été débridée, par exemple par brosse ou grattage pour permettre au pansement d'adhérer.

Coagulopathie

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

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

Surveillance clinique

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

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

Retrait des médicaments antibactériens topiques avant l'application de ce médicament

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Médicaments affectant la coagulation

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

Substrats du CYP2C8 et du CYP2C9

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

Médicaments antibactériens topiques

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

Fluoro-uracile et vincristine

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

IEC

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

Benzodiazépines, barbituriques, narcotiques et antidépresseurs

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

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'enfant/l'adolescent.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

Fécondité

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

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans la population adulte groupée des études MW2004, MW2005, MW2008 et MW2010 dans le groupe traité par ce médicament (203 patients au total) sont la pyrexie et la douleur (incidence de 13,3 % et 3,9 %, respectivement).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans la population pédiatrique groupée (0-18 ans) (89 patients au total) des études MW2004, MW2008 et MW2012 dans le groupe traité par ce médicament étaient la pyrexie et la douleur (incidence de 16,9 % et 7,9 %, respectivement).

Liste des effets indésirables jusqu'à 3 mois après la cicatrisation de la plaie

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

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

Infections et infestations

Fréquent : infection de la plaie, y compris cellulite*

Affections du système immunitaire

Fréquent : réactions allergiques non graves de type éruption cutanée^a

Fréquence indéterminée : réactions allergiques graves comprenant des réactions anaphylactiques^a

Affections cardiaques

Fréquent : tachycardie*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : complications de la plaie*, éruption cutanée locale, prurit local

Peu fréquent : hématome intradermique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : pyrexie/hyperthermie*

Fréquent : douleur locale*

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

^a Voir rubrique 4.4.

Description des effets indésirables sélectionnés

Pyrexie/hyperthermie

Dans la population adulte groupée des études MW2004, MW2005, MW2008 et MW2010 au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter avant et après l'application de ce médicament (voir rubrique 4.2), une pyrexie, une hyperthermie et une augmentation de la température corporelle ont été signalées chez 13,3 % des patients adultes traités par ce médicament, contre 9,7 % des patients ayant reçu le traitement de référence (TdR).

Dans les études de phase précoce sans imprégnation antibactérienne (études MW2001 et MW2002), la pyrexie ou l'hyperthermie a été signalée (pour ce médicament contre le TdR) : chez 35,1 % contre 8,6 % des patients adultes.

Dans la population pédiatrique groupée des études MW2004, MW2008 et MW2012 au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine avant et après le traitement, une fièvre-pyrexie ou une hyperthermie ont été signalées chez 16,9 % des patients traités par ce médicament contre 9,3 % des patients ayant reçu le TdR.

Douleur locale

Chez les patients adultes groupés des études MW2004, MW2005, MW2008 et MW2010, dans lesquelles une analgésie préventive a été administrée (comme indiqué dans la rubrique 4.2), des effets indésirables de type douleur ont été signalés chez 3,9 % des patients traités avec ce médicament contre 3,5 % des patients recevant le TdR.

Au cours des études de phase précoce avant la mise en œuvre des actions préventives (études MW2001 et MW2002) incluant des patients adultes, dans lesquelles l'analgésique a été administré à la demande, une douleur a été rapportée chez 23,4 % des patients traités par ce médicament et chez 5,7 % des patients dans le groupe recevant le TdR.

Dans la population pédiatrique groupée des études MW2004, MW2008 et MW2012 (après mise en œuvre des actions préventives), une douleur a été signalée (traitement avec ce médicament contre TdR) chez 7,9 % contre 9,3 % des patients.

Infection de la plaie

Dans les études groupées chez l'adulte au cours desquelles un pansement imprégné d'antibactérien a été appliqué en routine sur la zone à traiter avant et après l'application du médicament (études MW2004, MW2005, MW2008 et MW2010), l'incidence de l'infection de la plaie a été plus élevée dans le groupe recevant le TdR : 5,9 % dans le groupe traité par ce médicament contre 6,3 % dans le groupe TdR, et l'incidence de la cellulite a été de 1,1 % et 0,6 % dans le groupe traité par ce médicament et dans le groupe recevant le TdR, respectivement.

Dans la population pédiatrique groupée des études MW2004, MW2008 et MW2012, une infection de la plaie a été signalée chez 1,1 % des patients traités par ce médicament contre 8,1 % des patients recevant le TdR.

Complications de la plaie

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

Dans les populations adultes groupées des études de phase 2 et 3 incluant des études avant et après application d'un pansement imprégné d'antibactérien (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 et MW2010) portant sur 280 patients traités par ce médicament et 179 patients ayant reçu le TdR, les incidences rapportées ont été les suivantes (ce médicament contre TdR) : complication de la plaie : chez 3,2 % contre 1,7 %, décomposition de la plaie : 1,1 % contre 0,6 %, échec de la greffe cutanée/perde du greffon : 2,9 % contre 2,2 %.

Dans la population pédiatrique groupée uniquement des études MW2004, MW2008 et MW2012, une complication de la plaie a été signalée avec une incidence comparable (ce médicament contre TdR) : 5,6 % contre 5,8 % ; échec de la greffe cutanée/perde du greffon dans le groupe traité par ce médicament contre le TdR : 1,1 % contre 2,4 %.

Tachycardie

Dans la population adulte groupée des études de phase 2 et 3 (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 et MW2010), 2,9 % des patients ont présenté une tachycardie à un moment proche du traitement par ce médicament. Aucune tachycardie n'a été signalée dans le groupe TdR et le groupe véhicule.

Dans la population pédiatrique groupée des études MW2004, MW2008 et MW2012, une tachycardie a été signalée avec une incidence plus faible chez les patients traités par ce médicament (1,1 %) que chez ceux ayant reçu le TdR (3,5 %).

Les autres causes possibles de tachycardie (par ex., l'état général lié aux brûlures, les procédures provoquant une douleur, de la fièvre et une déshydratation) doivent être prises en considération.

Population pédiatrique

Les données d'essai clinique chez les patients pédiatriques (de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans) incluent l'utilisation de ce médicament dans une étude contrôlée contre TdR (MW2012), au cours de laquelle 69 patients ont été exposés à ce médicament (fourchette d'âges : de la naissance à 18 ans ; voir la rubrique 5.1 pour la distribution par âge), et l'utilisation chez des patients pédiatriques dans les études MW2004 et MW2008, qui incluaient 17 et 3 patients pédiatriques, respectivement (fourchette d'âges : 4-17 ans).

Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les patients pédiatrique est similaire à celui des adultes. Compte tenu du faible nombre d'effets indésirables signalés dans chaque groupe d'âges, il est impossible de tirer des conclusions valides concernant d'éventuelles différences liées à l'âge pour le profil de sécurité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité cliniques

Au cours du développement clinique, un total de 536 patients a été traité avec le concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne.

Étude DETECT (MW2010) - (phase 3b)

Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée, avec évaluateur en aveugle, comprenant trois groupes et comparant ce médicament, le traitement de référence (TdR) et le traitement par véhicule chez des patients adultes présentant des brûlures thermiques au 2^e et/ou au 3^e degré. Le TdR incluait à la fois des méthodes chirurgicales et non chirurgicales pour le retrait des escarres, à la discrétion des investigateurs. Les patients inclus dans le groupe traité par ce médicament et dans le groupe véhicule chez lesquels des escarres persistaient après la période de traitement topique ont reçu le TdR.

Au total, 175 patients ont été randomisés selon un rapport de 3:3:1 (ce médicament:TdR: véhicule) et 169 patients ont reçu un traitement. L'âge moyen était de 41 ans, 70 % des patients étaient de sexe masculin et 30 % de sexe féminin.

Seize patients âgés de ≥ 65 ans (9,1 %) ont été inclus dans l'étude. Sept (7) patients (9,3 %) dans le groupe traité par ce médicament, 5 patients (6,7 %) dans le groupe TdR et 4 patients (16 %) dans le groupe véhicule. Les patients présentaient une ou plusieurs plaies cibles (PC) à traiter pour le retrait des escarres. La SCT moyenne, en pourcentage, correspondant à toutes les PC par patient était de 6,1 %. La majorité des patients (82 %) présentaient une ou deux PC.

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

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

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

RE = retrait de l'escarre

Par comparaison avec le TdR, ce médicament a conduit à des réductions significatives de l'incidence du retrait chirurgical de l'escarre (excision tangentielle/mineure/par avulsion/Versajet et/ou par dermabrasion), du délai avant retrait complet de l'escarre et de la perte de sang effective liée au retrait

de l'escarre, comme montré ci-dessous. Une efficacité similaire du retrait de l'escarre a été observée dans la population âgée.

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

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

Données à long terme (12 et 24 mois après la cicatrisation de la plaie)

L'étude de phase 3 (DETECT) comprenait un suivi à long terme visant à évaluer l'aspect esthétique et l'état fonctionnel aux visites de suivi à 12 et à 24 mois. À 12 mois, l'évaluation de la cicatrice à l'aide de l'échelle MVSS (Modified Vancouver Scar Scale) a montré des résultats comparables entre ce médicament, le TdR et le véhicule, avec des scores moyens de 3,70, 5,08 et 5,63, respectivement. À 24 mois, les scores moyens à l'échelle MVSS étaient de 3,04, 3,30 et 2,93 respectivement. Les analyses statistiques ont indiqué une non-infériorité (marge de NI prédéfinie de 1,9 points) du traitement par ce médicament par comparaison avec le TdR et ont montré que le traitement par ce médicament n'a pas d'effet délétère cliniquement significatif sur l'aspect esthétique et l'état fonctionnel de la cicatrice due à la brûlure, comparé au TdR, 24 mois après la cicatrisation de la plaie. Les mesures fonctionnelles et les mesures de qualité de vie (QdV) à 12 et 24 mois ont été similaires dans les différents groupes de traitement. Les scores moyens sur l'échelle LEFS (Lower Extremity Functional Scale), les scores QuickDASH moyens, les évaluations de l'amplitude de mouvement (AdM) ainsi que la QdV à long terme, mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA) EQ-5D et de l'échelle BSHS-B (Burn Specific Health Scale-Brief), ont été similaires dans les différents groupes de traitement.

Sécurité cardiaque

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

Étude MW2004 (phase 3)

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

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

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

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

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

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

	NexoBrid	TdR	Valeur de p
Brûlures du 2nd degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)			
Nombre de plaies	106	88	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	15,1 %	62,5 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée ¹ (moyenne ± écart-type)	5,5 % ± 14,6	52,0 % ± 44,5	<0,0001
Brûlures du 2nd degré profond ayant reçu une autogreffe*			
Nombre de plaies	106	88	
% de plaies ayant reçu une autogreffe	17,9 %	34,1 %	0,0099
% de zone de plaie ayant reçu une autogreffe (moyenne ± écart-type)	8,4 % ± 21,3	21,5 % ± 34,8	0,0054
Brûlures du 2nd degré profond et (ou) du 3^e degré nécessitant une excision/dermabrasion (intervention chirurgicale)			
Nombre de plaies	163	170	
% de plaies nécessitant une intervention chirurgicale	24,5 %	70,0 %	<0,0001
% de zone de plaie excisée ou dermabrasée ¹ (moyenne ± écart-type)	13,1 % ± 26,9	56,7 % ± 43,3	<0,0001
Délai jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (délai à partir du FCE**)			
Nombre de patients ²	70	78	
Jours jusqu'à la cicatrisation de la dernière plaie (moyenne ± écart-type)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
Temps nécessaire pour un retrait réussi des escarres			
Nombre de patients	67	73	
Jours (moyenne ± écart-type) à partir du consentement	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	
Patients pour lesquels le succès du retrait des escarres n'a pas rapporté	7	8	

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

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

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

** Formulaire de consentement éclairé

Données à long terme

La formation de la cicatrice à long terme et la qualité de vie des adultes et enfants ayant participé à l'étude MW2004 ont été évaluées dans une étude non interventionnelle, d'extension de l'étude MW2004 avec évaluateur en aveugle..

La population incluse de 89 patients, dont 72 adultes et 17 patients pédiatriques (< 18 ans), était représentative de la population de l'étude MW2004.

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

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

Étude pédiatrique MW2012 (CIDS)

Il s'agissait d'une étude randomisée (1:1), en ouvert, contrôlée contre TdR et en groupes parallèles menée auprès de 145 patients hospitalisés (0-18 ans) présentant des brûlures thermiques du second degré profond ou du troisième degré touchant de 1 % à 30 % de la surface corporelle totale (surface moyenne des PC : 5,57 % de la SCT). Les patients ont été randomisés pour recevoir ce médicament (2 g de poudre dans 20 g de gel pour 180 cm² pendant 4 heures) ou le TdR (interventions chirurgicales et/ou non chirurgicales de retrait des escarres). L'étude comportait trois critères co-primaires : le délai médian avant retrait complet de l'escarre, le % de zone de plaie excisée chirurgicalement et l'aspect esthétique et l'état fonctionnel de la peau 12 mois après la cicatrisation de la plaie (score à l'échelle Modified Vancouver Scar Scale). Les données démographiques et les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Au total, 145 patients ont été randomisés et inclus dans la population FAS (Full Analysis Set) : 72 dans le groupe traité par ce médicament et 73 dans le groupe TdR. Parmi ces patients, 139 (95,9 %) ont été traités et inclus dans la population SAS (Safety Analysis Set) : 69 (95,8 %) dans le groupe traité par le médicament et 70 (95,9 %) dans le groupe TdR.

La distribution par âge était la suivante (ce médicament contre le TdR) : 0-11 mois : 4 contre 4, 12-23 mois : 19 contre 18, 24 mois-3 ans : 15 contre 15, 4-11 ans : 25 contre 25 et 12-18 ans : 9 contre 11.

Dans l'ensemble, l'âge des patients, leur groupe ethnique, leur taille, leur poids et leur indice de masse corporelle (IMC) étaient comparables dans les groupes de traitement. Au niveau du patient, le % moyen de SCT des PC était de 5,85 % pour les patients du groupe traité par ce médicament contre 5,30 % dans le groupe TdR.

Résultats d'efficacité :

Par rapport au TdR, le traitement par le médicament a significativement réduit le délai nécessaire avant retrait complet de l'escarre et le pourcentage moyen de la zone de plaie excisée chirurgicalement pour le retrait de l'escarre. Les patients traités avec ce médicament ont eu moins d'excisions chirurgicales que les patients recevant le TdR (voir le tableau).

Résultats à long terme (12 mois)

Concernant l'aspect esthétique et l'état fonctionnel évalués à 12 mois, mesurés par l'échelle MVSS, la non-infériorité du traitement par le médicament par comparaison avec le TdR a été démontrée (valeur de $p < 0,0001$) avec une marge de non-infériorité de 1,9.

Étude pédiatrique MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	TdR (N = 73)	Valeur de p
Âge (moyenne, écart-type)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Résultats			
Délai avant retrait complet de l'escarre			

Médiane, jours (FAS)	0,99	5,99	0,0008
Pourcentage de la zone de plaie excisée chirurgicalement (FAS)			
Moyenne ± écart-type (FAS)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
Score MVSS à 12 mois			
Moyenne ± écart-type (FAS)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (Non-infériorité démontrée)
Incidence de l'excision chirurgicale (%)			
Proportion et nombre de patients ayant nécessité une excision chirurgicale pour le retrait de l'escarre (FAS)*	8,33	64,38	
Délai moyen avant cicatrisation de la dernière plaie – données d'observation (jours)			
Moyenne ± écart-type (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

*Dans une analyse de sous-groupes par groupe d'âges, la supériorité de ce médicament par rapport au TdR a été systématiquement démontrée dans chaque groupe d'âges.

La variation moyenne du taux d'hémoglobine après une intervention de retrait des escarres, tant au niveau du patient qu'au niveau de l'intervention, était inférieure chez les patients traités par le médicament par rapport au TdR.

Délai jusqu'à cicatrisation complète de la plaie

Le délai jusqu'à cicatrisation complète (> 95 %) de la plaie au niveau de la PC était comparable entre le groupe traité par ce médicament et le groupe recevant le TdR. Dans la population adulte groupée, le délai médian jusqu'à cicatrisation complète de la plaie estimé selon l'analyse de Kaplan-Meier (données par grappe des PC d'un patient) était (ce médicament [N = 280] contre TdR [N = 179]) : 32 (IC à 95 % : 29,0 – 34,0) jours contre 28 (IC à 95 % : 24,0 – 29,0) jours, respectivement.

Dans la population pédiatrique groupée, le délai jusqu'à cicatrisation complète (> 95 %) de la plaie au niveau de la PC était comparable dans le groupe traité par le médicament et le groupe recevant le TdR. Le délai médian estimé selon l'analyse de Kaplan-Meier était (ce médicament [N = 89] contre TdR [N = 86]) : 31 (IC à 95 % : 27,0 – 36,0) jours contre 31 (IC à 95 % : 24,0 – 37,0) jours, respectivement.

Les résultats des deux populations corroborent la non-infériorité de ce médicament par rapport au TdR, sur la base d'une marge de non-infériorité de 7 jours.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Population adulte

Absorption

Des analyses pharmacocinétiques exploratoires ont été réalisées chez un sous groupe de patients traités par ce médicament ayant participé à l'étude MW2010 (DETECT).

Des signes d'exposition sérique systémique ont été observés chez tous les patients après l'administration topique de ce médicament. En règle générale, il semble être rapidement absorbé, avec une valeur médiane du T_{max} de 4,0 heures (durée d'application du traitement). Une exposition au médicament a été observée avec des concentrations sériques quantifiables sur une période de 48 heures après l'administration de la dose.

Les résultats issus de l'étude MW2010 concernant l'exposition sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Une corrélation statistiquement significative a été observée entre la C_{max} sérique et l'ASC₀₋₄ d'une part et la dose ou le %SCT d'autre part, ce qui suggère une augmentation de l'exposition dépendante de la

dose/surface traitée. La profondeur de la plaie traitée a eu un impact négligeable sur l'exposition systémique.

Résumé des paramètres PK* mesurés chez l'ensemble des patients de l'étude MW2010

Étude	N	T _{max} Médiane (intervalle) (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /Dose (ng/mL/g)	ASC ₀₋₄ (h*ng/mL)	ASC ₀₋₄ /Dose (h*ng/mL/g)	ASC _{der} (h*ng/mL)	ASC _{der} /Dose (h*ng/mL/g)
MW2010	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

* Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± ET, sauf le T_{max}, qui est exprimé en termes de médiane (Min-Max).

ASC_{der} = aire sous la courbe jusqu'à la dernière mesure disponible dans le temps ; ASC₀₋₄ = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps entre zéro et 4 heures ; C_{max} = concentration maximale observée ; T_{max} = délai d'obtention de la concentration maximale

Distribution

D'après une publication, environ 50 % de la bromélaïne plasmatique est liée aux antiprotéinases plasmatiques humaines α₂-macroglobuline et α₁-antichymotrypsine.

Élimination

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

Aucune concentration quantifiable n'a été détectée chez la majorité des patients lors de l'évaluation effectuée après 72 heures.

Population pédiatrique

Des analyses pharmacocinétiques exploratoires ont été réalisées dans une sous-étude PK de l'étude MW2012 (CIDS). Ces analyses ont porté sur les données de concentration sérique du médicament par rapport au temps.

Des échantillons de sang pour analyse PK ont été prélevés chez 16 patients traités par le médicament. Tous les patients ont reçu une seule application du médicament.

Des signes d'exposition systémique sérique ont été observés chez les 16 patients pour qui des échantillons PK étaient disponibles. Les concentrations ont augmenté assez rapidement, avec des valeurs médianes de T_{max} comprises entre 2 et 4 heures, ce qui correspond à la période d'administration topique.

Une corrélation a été établie entre l'exposition systémique au médicament et la dose appliquée par voie topique.

Les résultats d'exposition sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Résumé des paramètres PK mesurés chez les patients de l'étude MW2012

(Group e d'âges, ans)	N*	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /Dose (ng/mL/g)	ASC ₀₋₄ (h*ng/mL)	ASC ₀₋₄ /Dose (h*ng/mL/g)	ASC _{der} (h*ng/mL)	ASC _{der} /Dose (h*ng/mL/g)
< 2 ^a	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4-11 ^b	5	4,0 (2,0-4,0)	205 ± 169	32,8 ± 23,9	416 ± 259	67,9 ± 44,7	2 240 ± 2 220	366 ± 350
12-18 ^c	3	4,0 (2,0-4,0)	180 ± 114	19,2 ± 7,50	499 ± 315	53,3 ± 20,4	1 560 ± 887	174 ± 67,4

* Dix patients ont été inclus dans les principales analyses PK.

Élimination

Aucune concentration quantifiable du médicament n'a été retrouvée chez une majorité des patients après 48 heures, et aucune concentration quantifiable n'a été détectée chez aucun patient à 72 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Les résultats toxicologiques du médicament chez les mini-porcs juvéniles étaient comparables à ceux des adultes. L'application topique du médicament (0,09 g/g) à de jeunes porcs (âgés de 2 mois) n'a entraîné aucun effet toxicologique local ou systémique notable après application sur des brûlures dans une formulation et selon un schéma posologique pertinents pour l'utilisation humaine du produit. Après des injections intraveineuses répétées de doses de 4, 8 et 12 mg/kg tous les trois jours à des mini-porcs juvéniles, des changements connexes ont été observés après la cinquième dose le jour 10 dans tous les groupes de dose. Les observations incluaient des convulsions et une rougeur de la peau, ainsi qu'une baisse de l'activité, des difficultés à respirer et une ataxie chez certains animaux. Une tendance à l'augmentation des intervalles QT et QTc a été observée le jour 10 après administration de la dose chez les animaux traités. Ces valeurs ont été obtenues après d'importantes observations cliniques, qui sont décrites plus haut.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Sulfate d'ammonium
Acide acétique

Gel

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

- La poudre et le gel sont stériles. Une technique d'asepsie doit être utilisée lors du mélange de la poudre et du gel.
- Le flacon de poudre doit être ouvert en détachant l'opercule en aluminium avec précaution et en retirant le bouchon en caoutchouc.
- Lors de l'ouverture du flacon de gel, il faut vérifier que la bague d'inviolabilité se sépare bien du bouchon du flacon. Si la bague d'inviolabilité était déjà détachée du bouchon avant ouverture, le flacon de gel doit être jeté et un autre flacon de gel neuf doit être utilisé.
- La poudre est ensuite versée dans le flacon de gel.

- La poudre et le gel doivent être mélangés avec soin jusqu'à obtention d'un mélange uniforme légèrement écru à légèrement brun. Il faut généralement mélanger la poudre et le gel pendant 1 à 2 minutes.
- Le gel doit être préparé au chevet du patient.

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

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

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

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

EU/1/12/803/001
EU/1/12/803/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israël

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit procéder à une distribution contrôlée de ce médicament de sorte que le produit ne soit pas disponible pour utilisation dans un centre avant qu'au moins un chirurgien de ce centre n'ait bénéficié d'une formation officielle à l'utilisation de ce

médicament. Ceci vient s'ajouter au matériel de formation qui doit être remis à tous les utilisateurs potentiels.

Le dossier de formation doit contenir les éléments suivants :

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

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

Avant la prescription de ce médicament

- La limitation de la surface totale de plaie traitée à 15 % de la SCT chez les adultes et les enfants/adolescents âgés > 3 ans ; la limitation à 10 % de la SCT chez les enfants âgés de 0 à 3 ans.
- Le risque de réaction allergique et de réactivité croisée et la contre-indication chez les patients allergiques à l'ananas ou à la papaïne ou à une précédente application du produit
- Le risque de mortalité accrue chez les patients souffrant de maladies cardiopulmonaires

Avant l'application de ce médicament

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

Après l'application de ce médicament

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et gel pour gel

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/12/803/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Poudre NexoBrid (flacon)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide acétique, sulfate d'ammonium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour gel
Flacon de 2 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/12/803/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Gel pour poudre NexoBrid

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

gel pour NexoBrid 2 g

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel
Flacon de 20 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

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

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

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

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

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

EU/1/12/803/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et gel pour gel

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/12/803/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Poudre NexoBrid (flacon)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide acétique, sulfate d'ammonium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour gel
Flacon de 5 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée.

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

EU/1/12/803/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Gel pour poudre NexoBrid

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

gel pour NexoBrid 5 g

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel
Flacon de 50 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Poudre et gel à mélanger avant application.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement.

Voie cutanée

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

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

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

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

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

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

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

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

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

EU/1/12/803/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRE 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

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

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

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

Que contient cette notice ? :

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

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

Qu'est-ce que NexoBrid

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

Dans quel cas NexoBrid est-il utilisé

NexoBrid est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous les âges pour retirer le tissu brûlé des plaies profondes de la peau ou des brûlures du 2nd degré profond. Utiliser NexoBrid peut réduire la nécessité, ou l'étendue, d'un retrait chirurgical des tissus brûlés et/ou d'une greffe de peau.

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

NexoBrid ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

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

Avertissements et précautions

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

- vous ou votre enfant êtes atteint d'une maladie cardiaque ;
- vous ou votre enfant êtes atteint de diabète ;
- vous ou votre enfant avez un ulcère actif dans l'estomac ;
- vous ou votre enfant avez une maladie vasculaire (avec occlusion vasculaire) ;
- vous ou votre enfant avez des veines dilatées dans la zone proche de la brûlure ;
- vous ou votre enfant avez des implants, un pacemaker ou un shunt vasculaire ;
- vous ou votre enfant avez des problèmes de saignement ou prenez des anticoagulants ;

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

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

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

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

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

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

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

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

NexoBrid ne doit pas être utilisé sur les brûlures chimiques, les brûlures électriques, les brûlures du pied chez les patients diabétiques et les patients présentant une maladie veino-occlusive, les brûlures infectées ou lorsque NexoBrid pourrait entrer en contact avec du matériel médical (p. ex. implants, pacemakers et shunts) ou avec les gros vaisseaux sanguins, les yeux ou d'autres régions importantes du corps. NexoBrid doit être utilisé avec précaution dans les zones atteintes par des varices (veines dilatées et tordues) pour éviter le risque de saignement des varices.

Autres médicaments et NexoBrid

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

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

NexoBrid peut :

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

Ces médicaments peuvent être :

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

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

Grossesse et allaitement

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

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

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

3. Comment NexoBrid est-il utilisé

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

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

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

- NexoBrid ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la surface corporelle totale chez les adultes et les enfants/adolescents âgés de 4 à 18 ans.
- Chez les enfants âgés de 0 à 3 ans, ce médicament ne doit pas être appliqué sur plus de 10 % de la surface corporelle totale.

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

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

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

Si trop de NexoBrid est utilisé

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

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

- Fièvre

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

- Douleur dans la zone traitée de la brûlure (même si des médicaments sont utilisés pour éviter ou atténuer la douleur provoquée par le retrait des tissus brûlés)
- Infection de la brûlure, y compris infection de la peau qui entoure la plaie (cellulite)
- Complications de la plaie, notamment : aggravation en profondeur de la plaie, ouverture de la plaie, dessèchement de la plaie et rupture, échec de cicatrisation des greffons de peau
- Éruption cutanée ou rougeur dans la zone qui entoure la brûlure
- Réactions allergiques non graves de type éruption cutanée
- Rythme cardiaque rapide
- Démangeaisons dans la zone de la brûlure. Ces démangeaisons sont très fréquentes dans le cadre du processus normal de cicatrisation des brûlures.

Peu fréquent

- Bleus dans la zone de la plaie

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

- Réactions allergiques graves, dont réactions anaphylactiques

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment NexoBrid est-il conservé

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

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

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

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

Ne pas congeler.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NexoBrid

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

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

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

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

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

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

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

Préparation et administration

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

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

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

Préparation du patient et de la zone de la plaie

- La surface totale de plaie traitée par NexoBrid ne peut pas dépasser 15 % de la SCT chez les adultes et les enfants/adolescents âgés de > 3 ans ; chez les enfants âgés de 0 à 3 ans, la surface traitée ne doit pas dépasser 10 % de la SCT.
- Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Une prise en charge préventive de la douleur doit être instaurée au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être nettoyée soigneusement et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie (autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec NexoBrid, ce qui bloquerait l'action de NexoBrid).
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.
- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer NexoBrid. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de NexoBrid et diminuer son efficacité.
- La zone dont l'escarre doit être retirée doit être entourée avec une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter afin d'éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec NexoBrid.
Pour éviter une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec NexoBrid et d'éventuels saignements de la zone de la plaie, les zones à risque de la plaie, comme les lacérations ou les incisions d'escharotomie, devraient être protégées grâce à une couche de pommade grasse stérile ou un pansement gras (p. ex. gaze avec vaseline).
Le médicament doit être utilisé avec précaution dans les zones touchées par les varices pour éviter l'érosion des parois veineuses et le risque de saignement.
- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

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

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

Application de NexoBrid

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

Retrait de NexoBrid

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

Soins de la brûlure après le débridement

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de éviter un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.

- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée et préparée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.
- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NexoBrid. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par NexoBrid.

Recommandations pour une manipulation sans risque

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

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

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

Élimination

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

Notice : information de l'utilisateur

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

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

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

Que contient cette notice ? :

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

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

Qu'est-ce que NexoBrid

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

Dans quel cas NexoBrid est-il utilisé

NexoBrid est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous les âges pour retirer le tissu brûlé des plaies profondes de la peau ou des brûlures du 2nd degré profond. Utiliser NexoBrid peut réduire la nécessité, ou l'étendue, d'un retrait chirurgical des tissus brûlés et/ou d'une greffe de peau.

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

NexoBrid ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

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

Avertissements et précautions

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

- vous ou votre enfant êtes atteint d'une maladie cardiaque ;
- vous ou votre enfant êtes atteint de diabète ;
- vous ou votre enfant avez un ulcère actif dans l'estomac ;
- vous ou votre enfant avez une maladie vasculaire (avec occlusion vasculaire) ;
- vous ou votre enfant avez des veines dilatées dans la zone proche de la brûlure ;
- vous ou votre enfant avez des implants, un pacemaker ou un shunt vasculaire ;
- vous ou votre enfant avez des problèmes de saignement ou prenez des anticoagulants ;
- votre (vos) plaie(s) ou la (les) plaie(s) de votre enfant a (ont) été en contact avec des produits chimiques ou d'autres substances dangereuses ;

- vous ou votre enfant êtes atteint d'une maladie pulmonaire ;
- vos poumons ou les poumons de votre enfant ont subi ou peuvent avoir subi des lésions à la suite de l'inhalation de fumée ;
- vous ou votre enfant êtes allergique au latex, aux piqûres d'abeille ou au pollen d'olivier. Dans ce cas, il est possible que vous ou votre enfant fassiez également une réaction allergique à NexoBrid.

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

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

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

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

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

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

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

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

NexoBrid doit être utilisé avec précaution dans les zones touchées par des varices (veines dilatées et tordues) pour éviter le risque de saignement des varices.

Autres médicaments et NexoBrid

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

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

NexoBrid peut :

- augmenter les effets de certains médicaments qui sont inactivés par des enzymes du foie appelées CYP2C8 et CYP2C9. Cela est dû au fait que NexoBrid peut pénétrer la circulation sanguine par la brûlure. Ces médicaments peuvent être :
 - l'amiodarone (utilisée dans le traitement de certaines formes de battements irréguliers du cœur),

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

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

Grossesse et allaitement

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

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

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

3. Comment NexoBrid est-il utilisé

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

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

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

- NexoBrid ne doit pas être appliqué sur plus de 15 % de la surface corporelle totale chez les adultes et les enfants/adolescents âgés de 4 à 18 ans.
- Chez les enfants âgés de 0 à 3 ans, ce médicament ne doit pas être appliqué sur plus de 10 % de la surface corporelle totale.

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

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

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

Si trop de NexoBrid est utilisé

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

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

- Fièvre

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

- Douleur dans la zone traitée de la brûlure (même si des médicaments sont utilisés pour éviter ou atténuer la douleur provoquée par le retrait des tissus brûlés)
- Infection de la brûlure, y compris infection de la peau qui entoure la plaie (cellulite)
- Complications de la plaie, notamment : aggravation en profondeur de la plaie, ouverture de la plaie, dessèchement de la plaie et rupture, échec de cicatrisation des greffons de peau
- Éruption cutanée ou rougeur dans la zone qui entoure la brûlure
- Réactions allergiques non graves de type éruption cutanée
- Rythme cardiaque rapide
- Démangeaisons dans la zone de la brûlure. Ces démangeaisons sont très fréquentes dans le cadre du processus normal de cicatrisation des brûlures.

Peu fréquent

- Bleus dans la zone de la plaie

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

- Réactions allergiques graves, dont réactions anaphylactiques

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment NexoBrid est-il conservé

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

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

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

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

Ne pas congeler.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NexoBrid

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

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

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

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

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

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

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

Préparation et administration

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

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

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

Préparation du patient et de la zone de la plaie

- La surface totale de plaie traitée par NexoBrid ne peut pas dépasser 15 % de la SCT chez les adultes et les enfants/adolescents âgés de > 3 ans ; chez les enfants âgés de 0 à 3 ans, la surface traitée ne doit pas dépasser 10 % de la SCT.
- Le débridement enzymatique est une procédure douloureuse et nécessite donc une analgésie et/ou une anesthésie adéquate. Une prise en charge préventive de la douleur doit être instaurée au moins 15 minutes avant l'application de NexoBrid, comme pour un changement important de pansement.
- La plaie doit être nettoyée soigneusement et la couche de kératine superficielle ou les phlyctènes doi(ven)t être retirée(s) de la zone de la plaie (autrement la kératine empêcherait l'escarre d'être en contact direct avec NexoBrid, ce qui bloquerait l'action de NexoBrid).
- Une compresse imprégnée d'une solution antibactérienne doit être appliquée pendant 2 heures.
- Tous les médicaments antibactériens topiques doivent être retirés avant d'appliquer NexoBrid. S'il reste des médicaments antibactériens, ils pourraient réduire l'activité de NexoBrid et diminuer son efficacité.
- La zone dont l'escarre doit être retirée doit être entourée avec une couche isolante de pommade stérile à base de paraffine en l'appliquant à quelques centimètres de la zone de traitement (à l'aide d'un tube). La couche de paraffine ne doit pas entrer en contact avec la zone à traiter afin d'éviter que l'escarre ne soit recouverte, ce qui l'empêcherait d'être en contact direct avec NexoBrid.
Pour éviter une éventuelle irritation de la peau abrasée par contact accidentel avec NexoBrid et d'éventuels saignements de la zone de la plaie, les zones à risque de la plaie, comme les lacérations ou les incisions d'escharotomie, devraient être protégées grâce à une couche de pommade grasse stérile ou un pansement gras (p. ex. gaze avec vaseline). Le médicament doit être utilisé avec précaution dans les zones touchées par des varices pour éviter l'érosion des parois veineuses et le risque de saignement.
- La brûlure doit être irriguée par une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La plaie doit rester humide au cours de l'application.

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

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

Application de NexoBrid

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

Retrait de NexoBrid

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

Soins de la brûlure après le débridement

- La zone débridée doit être immédiatement recouverte par des substituts cutanés temporaires ou permanents, ou des pansements afin de éviter un assèchement et (ou) la formation d'une pseudo-escarre et (ou) une infection.
- Avant l'application d'un revêtement cutané permanent ou d'un substitut cutané temporaire sur une zone récemment débridée par des enzymes, un pansement humide (« wet-to-dry ») imprégné doit être appliqué.

- Avant l'application des greffes ou du pansement primaire, la plaie qui a été débridée doit être nettoyée et préparée, par exemple par brossage ou grattage, pour permettre au pansement d'adhérer.
- Les plaies présentant des zones de brûlure du troisième degré et de brûlure profonde doivent recevoir une autogreffe le plus vite possible après le débridement par NexoBrid. Une attention particulière doit être apportée si une application de revêtements cutanés permanents (p. ex. autogreffes) sur des plaies du second degré est effectuée peu de temps après le débridement par NexoBrid.

Recommandations pour une manipulation sans risque

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

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

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

Élimination

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