

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 5 g pó e gel para gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e gel para gel

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NexoBrid é indicado em todos os grupos etários para a remoção de escaras em doentes com queimaduras térmicas profundas de espessura parcial e total.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Adultos

5 g de pó em 50 g de gel são aplicados em 2,5% da área de superfície corporal total (ASCT), o que corresponde a aproximadamente 450 cm² de um adulto, com uma espessura da camada de gel de 1,5 mm a 3 mm.

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

População pediátrica

Crianças e adolescentes (do nascimento até aos 18 anos de idade)

Para doentes pediátricos com 4-18 anos de idade, NexoBrid não deve ser aplicado em mais do que 15% da ASCT.

Para doentes pediátricos com 0-3 anos de idade, NexoBrid não deve ser aplicado em mais do que 10% da ASCT.

Deve ficar em contacto com a ferida da queimadura durante um período de 4 horas. Existe informação muito limitada sobre a utilização deste medicamento em zonas onde a escara permaneceu após a primeira aplicação.

Não se recomenda uma segunda aplicação subsequente.

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Doentes idosos

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

Modo de administração

Uso cutâneo.

Antes da utilização, o pó deve ser misturado com o gel para produzir um gel uniforme. Para instruções sobre a mistura, ver secção 6.6.

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

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

Medicamentos (como sulfadiazina de prata ou povidona iodada) aplicados topicamente no local da ferida têm de ser removidos e a ferida deve ser limpa antes da aplicação do gel, pois escaras saturadas com medicamentos e os seus resíduos reduzem a sua atividade e diminuem a sua eficácia.

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

Precaução a ter antes de manusear ou administrar o medicamento

Durante a mistura do pó com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica (ver secção 4.4). O pó não deve ser inalado (ver secção 6.6).

Preparação do doente e da área da ferida

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

- O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Deve ser utilizado o controlo da dor de acordo com a prática normal para uma mudança de penso extensa; deverá ser iniciado pelo menos 15 minutos antes da aplicação deste medicamento.
- A ferida tem de ser muito bem limpa e a camada superficial de queratina ou as bolhas removidas da área da ferida, dado que a queratina isolará a escara do contacto direto com o gel e prevenir a remoção da escara pelo mesmo.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana tem de ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar o gel. Restos de medicamentos antibacterianos podem reduzir a atividade deste medicamento diminuindo a sua eficácia.
- A área de onde deseja remover a escara deve ser rodeada por uma barreira adesiva constituída por uma pomada de parafina estéril, aplicando-a alguns centímetros para fora da área de tratamento (utilize um dispositivo de administração). A camada de parafina não deve entrar em

contacto com a área a ser tratada para evitar cobrir a escara, isolando assim a escara do contacto direto com o gel.

Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto accidental com o gel e possível sangramento do leito da ferida, áreas com ferimentos agudos como lacerações ou incisões de escarotomia devem ser protegidas por uma camada de pomada gordurosa estéril ou curativo gorduroso (por exemplo, gaze de petrolato).

- A queimadura deve ser salpicada com solução de cloreto de sódio isotónico estéril de 9 mg/ml (0,9%). A ferida deve ser mantida humedecida durante o procedimento de aplicação.

Aplicação do medicamento

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

Remoção do medicamento

- A remoção deste medicamento é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados, pelo menos, 15 minutos antes da remoção do gel.
- Após 4 horas de tratamento com o medicamento, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva tem de ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida tem de ser removida da ferida limpando-a com um instrumento estéril de bordos não cortantes.
- A ferida deve ser muito bem limpa utilizando primeiro uma gaze ou toalhete estéril grande, e depois uma gaze ou toalhete estéril que foi embebido em solução estéril de cloreto de sódio isotónico de 9 mg/ml (0,9%). A área tratada deve ser esfregada até aparecer uma superfície rosada com pontos hemorrágicos ou um tecido esbranquiçado. O esfregar não remove escaras não dissolvidas aderentes em áreas onde ainda permanece a escara.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante mais 2 horas.

Cuidados da ferida após o desbridamento

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Reações de hipersensibilidade

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

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

É necessário estabelecer uma história de alergias antes da administração (ver secções 4.3 e 6.6).

Exposição cutânea

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

Sensibilidade cruzada

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

Analgesia

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

Queimaduras para as quais este medicamento não é recomendado

Não se recomenda a utilização deste tratamento em:

- queimaduras penetrantes quando materiais estranhos (p. ex., implantes, *pacemakers* e *shunts*) e/ou estruturas vitais (p. ex., vasos de maior calibre, olhos) são ou podem vir a ser expostos durante o desbridamento.
- queimaduras químicas.
- queimaduras contaminadas com substâncias radioativas e outras substâncias perigosas para evitar reações imprevisíveis com o medicamento e diminuir o risco de disseminação da substância nociva.
- queimaduras do pé em doentes diabéticos e doentes com doença vascular oclusiva.

- queimaduras elétricas.

Queimaduras com as quais não existe experiência ou esta é limitada

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

Utilização em doentes com doença cardiopulmonar e pulmonar

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

Utilização em doentes com veias varicosas

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em áreas de veias varicosas, para prevenir a erosão da parede das veias e o risco de hemorragia.

Queimaduras faciais

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

Proteção ocular

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

Absorção sistémica

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

Existem dados farmacocinéticos limitados em doentes com uma ASCT superior a 15%. Devido a considerações de segurança (ver secção 4.4, Coagulopatia), este medicamento não deve ser aplicado numa Área de Superfície Corporal Total (ASCT) superior a 15% em doentes adultos e pediátricos com 4-18 anos de idade.

Para doentes pediátricos com 0-3 anos de idade, NexoBrid não deve ser aplicado em mais do que 10% da ASCT.

Prevenção de complicações da ferida

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

Em estudos clínicos, permitiu-se que feridas com restos dérmicos visíveis cicatrizassem por epitelialização espontânea. Em vários casos, não ocorreu cicatrização adequada tendo ulteriormente sido necessário um autoenxerto, causando atrasos no encerramento da ferida que poderão estar associados a um maior risco de complicações relacionadas com a ferida. Portanto, feridas com áreas de queimadura profunda e espessura total que não vão cicatrizar espontaneamente por epitelização de forma atempada devem ser submetidas a autoenxerto logo que for possível após o desbridamento com este medicamento (ver secção 5.1). Também deverá ser cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com este medicamento (ver secções 4.2 e 4.8).

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

Coagulopatia

Uma diminuição da agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogénio plasmático e um aumento moderado do tempo de tromboplastina parcial e dos tempos de protrombina foram notificados na literatura como efeitos possíveis após a administração oral de bromelaína. Dados *in vitro* e em animais sugerem que a bromelaína também pode facilitar a fibrinólise. Durante o desenvolvimento clínico deste medicamento, não se observou qualquer indicação de uma tendência hemorrágica maior ou de hemorragia no local do desbridamento.

O tratamento não deve ser utilizado em doentes com coagulopatias não controladas. Deve ser utilizado com precaução em doentes a tomar anticoagulantes ou outros medicamentos que afetam a coagulação e em doentes com contagens baixas de plaquetas e com maior risco de hemorragia resultante de outras causas, p. ex., úlceras pépticas e sépsis.

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

Monitorização clínica

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

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

Remoção de medicamentos antibacterianos aplicados topicamente antes da aplicação deste medicamento

Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes da aplicação deste medicamento. Restos de medicamentos antibacterianos podem reduzir a atividade deste medicamento diminuindo a sua eficácia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Medicamentos que afetam a coagulação

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

Substratos da CYP2C8 e CYP2C9

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

Medicamentos antibacterianos tópicos

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

Fluorouracilo e vincristina

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

Inibidores da ECA

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

Benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos e antidepressores

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

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação em crianças/adolescentes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína em mulheres grávidas é inexistente.

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

Como a utilização segura deste medicamento durante a gravidez ainda não foi estabelecida, o mesmo não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

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

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos deste medicamento sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente na população de adultos agrupada dos estudos MW2004, MW2005, MW2008 e MW2010 no braço do medicamento (203 doentes, no total) são pirexia e dor (incidência de 13,3% e 3,9%, respetivamente).

As reações adversas notificadas mais frequentemente na população pediátrica (0-18 anos) agrupada (89 doentes, no total) dos estudos MW2004, MW2008 e MW2012 no braço do medicamento foram pirexia e dor (incidência de 16,9% e 7,9%, respetivamente).

Lista tabelada de reações adversas até 3 meses após a cicatrização das feridas

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Infeções e infestações

Frequentes: Infecção da ferida, incluindo celulite*

Perturbações do sistema imunitário

Frequentes: Reações alérgicas não graves, tais como erupção cutânea^a

Desconhecida: Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia^a

Cardiopatias

Frequentes: Taquicardia*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Complicações da ferida*, erupção cutânea local, prurido local

Pouco frequentes: Hematoma intradérmico

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Pirexia/hipertermia*

Frequentes: Dor local*

* ver secção Descrição de reações adversas relacionadas abaixo.

^a ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Pirexia/hipertermia

Na população de adultos agrupada dos estudos MW2004, MW2005, MW2008 e MW2010 com embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação deste medicamento (ver secção 4.2), a pirexia, hipertermia e aumento da temperatura corporal foram notificadas em 13,3% dos doentes adultos tratados com este medicamento vs. 9,7% dos doentes tratados de acordo com o padrão de cuidados (SOC, *standard of care*).

Em estudos iniciais sem embebição com um antibacteriano (estudos MW2001 e MW2002), a pirexia ou hipertermia foi notificada em (este medicamento *vs.* SOC): 35,1% *vs.* 8,6% dos doentes adultos. Na população pediátrica agrupada dos estudos MW2004, MW2008 e MW2012 com embebição por rotina com um antibacteriano antes e após o tratamento, febre, pirexia ou hipertermia foram notificadas em 16,9% dos doentes adultos tratados com este medicamento *versus* 9,3% dos doentes tratados de acordo com o SOC.

Dor local

Nos doentes adultos agrupados dos estudos MW2004, MW2005, MW2008 e MW2010 nos quais foi utilizada analgesia preventiva (tal como especificado na secção 4.2), foram notificados AA relacionados com dor em 3,9% dos doentes tratados com este medicamento *vs.* 3,5% dos doentes tratados com SOC.

Em estudos iniciais antes da implementação de medidas preventivas (estudos MW2001 e MW2002), incluindo doentes adultos, nos quais a analgesia foi administrada numa base de recurso, a dor foi notificada em 23,4% dos doentes tratados com este medicamento e em 5,7% dos doentes no grupo de SOC.

Na população pediátrica agrupada dos estudos MW2004, MW2008 e MW2012 (após implementação de medidas preventivas), foi notificada dor em (tratados com este medicamento *vs.* SOC): 7,9% *vs.* 9,3% dos doentes.

Infeção da ferida

Em estudos em adultos agrupados (estudos MW2004, MW2005, MW2008 e MW2010) com embebição por rotina com um antibacteriano da zona de tratamento antes e após a aplicação do medicamento, a incidência de infeção da ferida foi superior no grupo de SOC: 5,9% no grupo do medicamento *vs.* 6,3% no grupo de SOC, a incidência de celulite foi de 1,1% *vs.* 0,6% com o medicamento *vs.* SOC, respetivamente.

Na população pediátrica agrupada dos estudos MW2004, MW2008 e MW2012, foi notificada infeção da ferida em 1,1% dos doentes tratados com este medicamento *vs.* 8,1% dos doentes tratados com SOC.

Complicações da ferida

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

Na população de adultos agrupada dos estudos de Fase 2 e 3, incluindo estudos pré- e pós-implementação de embebição com um antibacteriano (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 e MW2010), incluindo 280 doentes tratados com este medicamento e 179 doentes tratados com SOC, foram notificadas as seguintes incidências (medicamento *vs.* SOC): complicação da ferida: 3,2% *vs.* 1,7%; decomposição da ferida: em 1,1% *vs.* 0,6%; perda/insucesso de enxerto de pele: 2,9% *vs.* 2,2%.

Na população pediátrica agrupada dos estudos MW2004, MW2008 e MW2012, foi notificada complicação da ferida com uma incidência semelhante (medicamento *vs.* SOC): 5,6% *vs.* 5,8%, perda/insucesso de enxerto de pele com este medicamento *vs.* SOC: 1,1% *vs.* 2,4%.

Taquicardia

Na população de adultos agrupada de estudos de Fase 2 e 3 (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 e MW2010), 2,9% dos doentes tiveram taquicardia em proximidade temporal com o tratamento com este medicamento. Não foi notificada taquicardia nos braços de SOC e veículo de gel.

Na população pediátrica agrupada dos estudos MW2004, MW2008 e MW2012, foi notificada taquicardia com uma incidência inferior nos doentes tratados com este medicamento (1,1%) comparado com os doentes tratados com SOC (3,5%).

Devem ser consideradas causas alternativas da taquicardia (p. ex., o estado geral do queimado, procedimentos que causam dor, febre e desidratação).

População pediátrica

A experiência de ensaios clínicos em doentes pediátricos (recém-nascidos até 18 anos de idade) inclui a utilização deste medicamento num estudo dedicado controlado com SOC (MW2012), no qual 69 doentes foram expostos a este medicamento (intervalo etário: recém-nascidos até 18 anos de idade; ver secção 5.1 para a distribuição etária) e a utilização em doentes pediátricos nos estudos MW2004 e MW2008, que incluiu 17 e 3 doentes pediátricos, respetivamente (intervalo etário: 4-17 anos). Globalmente, o perfil de segurança em doentes pediátricos foi semelhante ao perfil de segurança em adultos.

Devido aos pequenos números de reações adversas notificadas em cada grupo etário, não é possível retirar conclusões válidas sobre as potenciais diferenças relacionadas com a idade no perfil de segurança.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

Durante o desenvolvimento clínico, foram tratados um total de 536 doentes com o concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína.

Estudo DETECT (MW2010) - (Fase 3b)

Trata-se de um estudo aleatorizado, controlado, em ocultação para o avaliador, com três braços de comparação deste medicamento, padrão de cuidados (SOC) e tratamento com veículo de gel em participantes adultos com queimaduras térmicas profundas parciais e/ou profundas completas. O SOC incluiu métodos cirúrgicos e não cirúrgicos para a remoção de escaras, segundo o critério do investigador.

Os doentes nos braços do medicamento e do veículo de gel que continuavam com escaras após o período de tratamento tópico foram tratados com SOC.

Um total de 175 participantes foram aleatorizados segundo um rácio de 3:3:1 (este medicamento: SOC: veículo de gel) e 169 participantes foram tratados. A média da idade era de 41 anos, 70% dos participantes eram do sexo masculino e 30% eram do sexo feminino.

Dezasseis doentes com ≥ 65 anos de idade (9,1%) foram incluídos no estudo. Sete (7) doentes no braço do medicamento, 5 (6,7%) doentes no braço de SOC e 4 (16%) no braço do veículo de gel. Os participantes tinham uma ou mais feridas-alvo (FA) para serem tratadas para remoção de escaras. A percentagem média da ASC de todas as FA por participante era de 6,1%. A maioria dos participantes (82%) tinha uma a duas FA.

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

Incidência da remoção completa de escaras no estudo DETECT

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

RE=remoção de escaras

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

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

	NexoBrid (N = 75)	Padrão de cuidados (N = 75)
Incidência de excisão cirúrgica (número de participantes)	4,0% (3)	72,0% (54)
Mediana do tempo até à remoção completa de escaras	1,0 dia	3,8 dias
Perda de sangue relacionada com a remoção de escaras ^a	14,2 \pm 512,4 ml	814,5 \pm 1 020,3 ml

Dados de longo termo (12 e 24 meses após o encerramento das feridas)

O ensaio de Fase 3 (DETECT) incluiu um seguimento de longo termo para avaliar a cosmése e a função nas consultas de seguimento aos 12 e 24 meses. Aos 12 meses, a avaliação das cicatrizes com a escala *Modified Vancouver Scar Score* (MVSS) demonstrou resultados comparáveis entre este medicamento, SOC e o veículo de gel, com pontuações médias de 3,70, 5,08 e 5,63, respetivamente. Aos 24 meses, as pontuações MVSS médias foram de 3,04, 3,30 e 2,93, respetivamente. As análises estatísticas incluíram a não inferioridade (margem de NI predefinida de 1,9 pontos) do tratamento com este medicamento comparativamente a SOC e demonstraram que o tratamento com este medicamento não tem quaisquer efeitos deletérios clinicamente significativos na cosmése e função de cicatrizes de queimaduras comparativamente com o tratamento SOC aos 24 meses, após o encerramento das feridas.

As medições da funcionalidade e da qualidade de vida (QdV) aos 12 e aos 24 meses foram semelhantes entre os grupos de tratamento. As pontuações médias na escala *Lower Extremity*

Functional Scale (LEFS), as pontuações médias QuickDASH, as avaliações da amplitude de movimento (ADM), bem como a QdV a longo termo, tal como medida pela EVA (escala visual analógica) EQ-5D e a escala *Burn Specific Health Scale-Brief* (BSHS-B), foram semelhantes entre os braços de tratamento.

Segurança cardíaca

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

Estudo MW2004 (Fase 3)

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

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

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

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

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

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

	NexoBrid	SOC	valor p
Feridas profundas de espessura parcial que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	106	88	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	15,1%	62,5%	<0,0001
% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média \pm DP)	$5,5\% \pm 14,6$	$52,0\% \pm 44,5$	<0,0001
Feridas profundas de espessura parcial submetidas a auto-enxerto			
Número de feridas	106	88	
% de feridas submetidas a auto-enxerto	17,9%	34,1%	0,0099
% da área de feridas submetidas a auto-enxerto (média \pm DP)	$8,4\% \pm 21,3$	$21,5\% \pm 34,8$	0,0054
Feridas profundas de espessura parcial e/ou total que necessitaram de excisão/abrasão dérmica (cirurgia)			
Número de feridas	163	170	
% de feridas que necessitaram de cirurgia	24,5%	70,0%	<0,0001

% da área de feridas submetidas a excisão ou a abrasão dérmica ¹ (média ± DP)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tempo até ao encerramento completo das feridas (tempo desde a DCE**)			
Número de doentes ²	70	78	
Dias até ao encerramento da última ferida (média ± DP)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
Tempo até à remoção bem sucedida das escaras			
Número de doentes	67	73	
Dias (média ± DP) desde o consentimento	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Doentes não notificados como tendo uma remoção bem sucedida das escaras	7	8	

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

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

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

** Declaração de Consentimento Esclarecido

Dados de longo termo

A formação de cicatrizes e a qualidade de vida a longo termo em adultos e crianças que participaram no estudo MW2004-11-02 foram avaliadas num estudo não intervencional, em ocultação para o avaliador, de extensão do MW2004.

A população incluída composta por 89 participantes, incluindo 72 adultos e 17 participantes pediátricos (< 18 anos) era representativa da população do estudo MW-2004.

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

A QdV foi avaliada nos adultos com o questionário SF-36. As pontuações médias para os diversos parâmetros foram semelhantes em ambos os grupos. A pontuação global do componente físico (51,1 vs. 51,3, respetivamente) e a pontuação global do componente mental (51,8 vs. 49,1, respetivamente) foram comparáveis entre ambos os grupos.

Estudo pediátrico MW2012 (CIDS)

Trata-se de um estudo aleatorizado (1:1), em regime aberto, controlado com SOC, de grupos paralelos em 145 participantes (0-18 anos de idade) hospitalizados com queimaduras térmicas de espessura profunda parcial ou profunda completa abrangendo 1% a 30% da ASCT (média da área das FA: 5,57% da ASCT). Os participantes foram aleatorizados para este medicamento (2 g de pó em 20 g de gel por 180 cm² durante 4 horas) ou SOC (procedimentos cirúrgicos e/ou não cirúrgicos de remoção de escaras). Existiam três co-parâmetros de avaliação primários: a mediana do tempo até remoção completa das escaras, a % de área de ferida excisada cirurgicamente e a cosmese e função da pele 12 meses após a cicatrização das feridas (pontuação na escala *Modified Vancouver Scar Scale*). Os dados demográficos e os principais resultados são apresentados na tabela a seguir.

Um total de 145 doentes foi aleatorizado e incluído no conjunto de análise completo (CAC): 72 no braço do medicamento e 73 no braço de SOC. Destes, 139 (95,9%) doentes foram tratados e incluídos no conjunto de análise da segurança (CAS): 69 (95,8%) no braço do medicamento e 70 (95,9%) no braço de SOC.

A distribuição etária era a seguinte (medicamento vs. SOC): 0-11 meses 4 vs. 4; 12-23 meses 19 vs. 18; 24 meses-3 anos 15 vs. 14; 4-11 anos 25 vs. 25 e 12-18 anos 9 vs. 11.

Globalmente, a idade, etnia, altura, peso e índice de massa corporal (IMC) dos doentes eram semelhantes entre os braços de tratamento. Ao nível do doente, a % média da ASCT das FA era de 5,85% para os doentes no braço do medicamento vs. 5,30% no braço de SOC.

Resultados da eficácia:

Comparado com SOC, o tratamento com o medicamento resultou numa mediana do tempo para completar a remoção de escaras significativamente mais curta, percentagens médias significativamente menores da área de ferida excisada cirurgicamente para remoção de escaras. Os doentes tratados com este medicamento tiveram menos excisões cirúrgicas comparado com SOC (ver tabela).

Resultados a longo termo (12 meses)

Relativamente à cosmese e função avaliadas aos 12 meses, tal como medido pela MVSS, foi demonstrada a não inferioridade do tratamento com o medicamento comparado com SOC (valor de $p < 0,0001$), utilizando uma margem de não inferioridade de 1,9.

Estudo pediátrico MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	SOC (N = 73)	Valor p
Idade (média, DP)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Resultados			
Tempo até completar a remoção de escara			
Mediana, dias (CAC)	0,99	5,99	0,0008
Percentagem de área de ferida excisada cirurgicamente (CAC)			
Média ± DP (CAC)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
MVSS aos 12 meses			
Média ± DP (CAC)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (Não inferioridade demonstrada)
Incidência de excisão cirúrgica (%)			
A proporção e número de doentes que necessitaram de excisão cirúrgica para remoção de escaras (CAC)*	8,33	64,38	
Tempo médio até à última cicatrização de ferida – dados observados (dias)			
Média ± DP (CAC)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

*Numa análise de subgrupos por grupo etário, a superioridade deste medicamento em relação a SOC foi demonstrada consistentemente em cada grupo etário.

A alteração média na hemoglobina após os procedimentos de remoção de escaras, tanto ao nível do doente como ao nível do procedimento foi inferior para os doentes tratados com o medicamento comparado com SOC.

Tempo até alcançar a cicatrização completa de feridas

O tempo até alcançar a cicatrização completa (> 95%) de feridas ao nível da ferida-alvo foi comparável entre os braços de tratamento com este medicamento e SOC. Na população adulta agrupada, a mediana estimada do tempo de Kaplan-Meier para a cicatrização completa de feridas (dados conglomerados das FA num doente) foi (este medicamento [N=280] vs. SOC [N=179]): 32 (IC de 95%: 29,0-34,0) dias vs. 28 (IC de 95%: 24,0-29,0) dias, respetivamente.

Na população pediátrica agrupada, o tempo até alcançar a cicatrização completa (> 95%) de feridas ao nível da ferida-alvo foi comparável entre os braços de tratamento com este medicamento e SOC. A

mediana estimada do tempo de Kaplan-Meier foi (este medicamento [N=89] vs. SOC [N=86]): 31 (IC de 95%: 27,0-36,0) dias vs. 31 (IC de 95%: 24,0-37,0) dias, respetivamente.

Os resultados de ambas as populações suportaram a não inferioridade do medicamento comparativamente a SOC com base numa margem de não inferioridade de 7 dias.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

População adulta

Absorção

Foram realizadas análises exploratórias de farmacocinética num subconjunto de doentes tratados com este medicamento que participaram no estudo MW2010 (DETECT).

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

Os resultados da exposição do estudo MW2010 estão listados na tabela a seguir.

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

Resumo do parâmetros* de FC medidos em todos os doentes do estudo MW2010

ID do estudo	N	T_{max} Mediana (intervalo) (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/Dose$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dose$ (h*ng/ml/g)	AUC_{final} (h*ng/ml)	$AUC_{final}/Dose$ (h*ng/ml/g)
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

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

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

Distribuição

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

Eliminação

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

Quando foram avaliados, a maioria dos doentes não tinha concentrações quantificáveis após 72 horas.

População pediátrica

Foram realizadas análises exploratórias de farmacocinética num subestudo de FC do estudo MW2012 (CIDS). As análises foram realizadas com dados da concentração sérica do medicamento *versus* o tempo.

Foram colhidas amostras de FC de 16 doentes tratados com o medicamento. Todos os doentes foram tratados com uma única aplicação.

Foram observadas evidências de exposição sérica sistémica em todos os 16 doentes para os quais estavam disponíveis amostras de FC. As concentrações aumentaram relativamente rápido, com a mediana dos valores de T_{max} situada entre 2 e 4 horas, correspondendo ao período de aplicação tópica. A exposição sistémica ao medicamento estava correlacionada com a dose tópica aplicada.

Os resultados da exposição estão listados na tabela a seguir.

Resumo dos parâmetros de FC medidos em doentes do estudo MW2012

(Grupo etário, anos)	N*	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/Dose$ (ng/ml/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC _{0-4/Dose} (h*ng/ml/g)	AUC _{última} (h*ng/ml)	AUC _{última/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	2240±2220	366±350
12-18 ^c	3	4,0 (2,0-4,0)	180±114	19,2±7,50	499±315	53,3±20,4	1560±887	174±67,4

* Dez participantes foram incluídos nas análises de FC principais.

Eliminação

A maioria dos doentes não tinha concentrações quantificáveis do medicamento após 48 horas, sem concentrações quantificações em nenhum doente às 72 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Este medicamento não causou irritação significativa quando aplicado na pele intacta do miniporco, mas causou irritação e dor graves quando aplicado na pele lesada (escoriada).

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

Os achados toxicológicos do medicamento em miniporcões juvenis foram semelhantes aos dos adultos. A aplicação tópica do medicamento (0,09 g/g) a porcos jovens (2 meses de idade) não causou quaisquer achados toxicológicos sistémicos e locais relevantes quando foi aplicado a feridas de queimadura com uma formulação e regime posológico relevantes para a utilização do medicamento no ser humano. Após injeções intravenosas repetidas de doses de 4, 8 e 12 mg/kg a cada três dias em miniporcões juvenis, foram notadas alterações relacionadas após a quinta dose no dia 10, em todos os grupos de dose. Os achados incluíram convulsões e vermelhidão da pele, bem como achados, tais como diminuição da atividade, dificuldades respiratórias e ataxia em alguns animais.

Foi observada uma tendência para aumento dos intervalos QT e QTc no dia 10 pós-dose nos animais tratados. Estes valores foram obtidos após observações clínicas significativas, acima descritas.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sulfato de amônio
Ácido acético

Gel

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Foram feitas notificações de exposição ocupacional à bromelaína que causaram sensibilização. A sensibilização pode ter ocorrido durante a inalação do pó de bromelaína. As reações alérgicas à bromelaína incluem reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais. Durante a mistura do pó deste medicamento com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização

de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica (ver secção 4.4). O pó não deve ser inalado. ver secção 4.2.

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

Preparação do gel (mistura do pó com o gel)

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/12/803/002

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

Data da primeira autorização: 18 de Dezembro de 2012
Data da última renovação: 12 de Agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do medicamento em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional com a autoridade nacional competente. O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar que, na altura do lançamento, todos os Profissionais de Saúde em

unidades especializadas para queimados que poderão utilizar e/ou prescrever este medicamento recebem a formação específica e um conjunto do material educacional.

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

O conjunto do material educacional deve conter o seguinte:

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

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

Antes de prescrever este medicamento

- O limite da área total que pode ser tratada de até 15% da ASCT em adultos e crianças/adolescentes com > 3 anos de idade; o limite da área total que pode ser tratada de até 10% da ASCT em crianças com 0 - 3 anos de idade.
- O risco de reação alérgica e de reatividade cruzada e a contra-indicação em doentes alérgicos ao ananás e à papaína ou a aplicação anterior do medicamento
- O risco de mortalidade acrescida em doentes com doenças cardiopulmonares

Antes de aplicar este medicamento

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

Depois de aplicar este medicamento

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 5 g pó e gel para gel
concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes para o pó: ácido acético, sulfato de amônio.
Excipientes para o gel: carbômero 980, fosfato dissódico anidro, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e gel para gel

1 frasco para injetáveis de 5 g de pó
1 frasco de 50 g de gel

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Não congelar.

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

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

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

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

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

NexoBrid pó (frasco para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

NexoBrid 5 g pó para gel
concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, sulfato de amônio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para gel
5 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS**

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Gel para NexoBrid pó

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gel para 5 g de NexoBrid

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Gel
50 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó e gel para serem misturados antes da aplicação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Uso cutâneo.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Não congelar.

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

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

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

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

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

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR PESSOAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NexoBrid 5 g pó e gel para gel

concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se você ou a sua criança tiverem quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é NexoBrid e para que é utilizado

O que é NexoBrid

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

Para que é utilizado NexoBrid

NexoBrid é utilizado em adultos, adolescentes e crianças de todas as idades para remover tecido queimado da ferida de queimaduras profundas ou parcialmente profundas da pele.

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

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

NexoBrid não pode ser utilizado:

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

Advertências e precauções

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

- se tem ou sua criança tem uma doença do coração;
- se tem ou sua criança tem diabetes;
- se tem ou sua criança tem uma úlcera péptica ativa no estômago;
- se tem ou sua criança tem uma doença vascular (com oclusão vascular);
- se tem ou sua criança tem veias dilatadas na área junto à queimadura;
- se tem ou sua criança tem implantes ou um *pacemaker* ou um *shunt* vascular;
- se tem ou sua criança tem problemas com hemorragias ou estão a tomar anticoagulantes;
- se as suas feridas ou as da sua criança entraram em contacto com produtos químicos ou outras substâncias perigosas;

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

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

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

No caso de contacto com a pele, lave com água para remover NexoBrid. Deste modo o desenvolvimento de uma reação alérgica a NexoBrid será menos provável.

A utilização de NexoBrid para remover tecido queimado pode causar febre, inflamação ou infeção da ferida e, possivelmente, infeção generalizada. Você ou a sua criança poderão ser controlados regularmente para verificar se têm estas condições e poderão ser-lhe administrados medicamentos para evitar ou para tratar infeções.

NexoBrid pode diminuir a capacidade do sangue de formar coágulos, o que aumenta o risco de hemorragia. NexoBrid deve ser utilizado com precaução se você ou a sua criança estiverem a ser tratados com medicamentos que reduzem a capacidade do sangue para formar coágulos (os chamados anticoagulantes) ou se você ou a sua criança tiverem uma tendência geral para ter hemorragias, uma úlcera do estômago, uma intoxicação do sangue ou outra situação que possa causar-lhe uma hemorragia. Após o tratamento com NexoBrid, o seu médico pode verificar os níveis da coagulação do sangue.

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

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

NexoBrid não deve ser utilizado em queimaduras químicas, em queimaduras elétricas, em queimaduras no pé em doentes diabéticos e em doentes com doença vascular oclusiva, em queimaduras contaminadas e em queimaduras penetrantes nas quais NexoBrid poderá entrar em contacto com materiais estranhos (por exemplo implantes, *pacemakers* e *shunts*) ou vasos de maior calibre, olhos ou outras partes importantes do corpo.

NexoBrid deve ser utilizado com precaução em áreas de veias varicosas (varizes), para prevenir o risco de hemorragia nessas veias.

Outros medicamentos e NexoBrid

Informe o seu médico se você ou a sua criança estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente ou vierem a tomar outros medicamentos.

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

NexoBrid pode:

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

- paclitaxel (utilizados para tratar o cancro),
- torasemida (utilizada para aumentar o fluxo de urina)
- ibuprofeno (utilizado para tratar a febre, dor e algumas formas de inflamação),
- losartan (utilizado para tratar a tensão arterial elevada),
- celecoxib (utilizado para tratar algumas formas de inflamação)
- varfarina (utilizada para diminuir a coagulação do sangue),
- fenitoína (utilizada para tratar a epilepsia),
- intensificar a sua reação ou a reação da sua criança aos medicamentos contra o cancro fluorouracilo e vincristina.
- causar uma diminuição não desejada da tensão arterial quando você ou a sua criança estão a ser tratados com medicamentos chamados inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), que são utilizados para tratar a hipertensão arterial e outras condições.
- aumentar a sonolência quando utilizado com medicamentos que causam sonolência. Estes medicamentos incluem, por exemplo, medicamentos para dormir, os denominados tranquilizantes, alguns medicamentos para a dor e antidepressores.
- sulfadiazina de prata ou povidona iodada no local da ferida podem diminuir a eficácia do medicamento

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

Gravidez e amamentação

A utilização de NexoBrid não é recomendada durante a gravidez.

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

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

3. Como é utilizado NexoBrid

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

5 g de NexoBrid pó misturados em 50 g de gel são aplicados com uma espessura de 1,5 mm a 3 mm numa área da queimadura de 2,5 por cento da superfície corporal de um doente adulto.

Deve permanecer durante 4 horas e depois deve ser removido. Não se recomenda uma segunda aplicação subsequente.

- NexoBrid não deve ser aplicado em mais de 15% da superfície total do corpo em adultos e em crianças/adolescentes com 4 - 18 anos.
- Em crianças com 0 – 3 anos de idade, este medicamento não deve ser aplicado em mais de 10% da superfície total do corpo.

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

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

- NexoBrid será aplicado numa zona da ferida que esteja limpa, não tenha bolhas e esteja húmida.
- Outros medicamentos (como a sulfadiazina de prata e a povidona-iodada) serão removidos da zona da ferida antes de NexoBrid ser aplicado.

- Antes da aplicação de NexoBrid, será aplicado um penso embebido numa solução antibacteriana durante 2 horas.
- Ser-lhe-á administrada ou à sua criança a medicação apropriada para evitar e tratar a dor pelo menos 15 minutos antes de NexoBrid ser aplicado e antes de ser retirado.
- Depois de NexoBrid e do tecido morto terem sido removidos da ferida, será aplicado um penso embebido numa solução antibacteriana durante mais 2 horas.
- O frasco para injetáveis que contém o pó, o frasco com gel e o gel preparado são para uma única utilização.

Se for utilizado mais NexoBrid do que deveria

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

- Febre

Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)

- Dor na área tratada da ferida da queimadura (mesmo que sejam utilizados medicamentos para impedir ou diminuir a dor causada pela remoção do tecido queimado)
- Infecção da queimadura, incluindo infecção da pele em redor da ferida (celulite)
- As complicações da ferida incluem aprofundamento da ferida, abertura da ferida, feridas que secam e se desagregam, a não cicatrização correta dos enxertos de pele
- Erupção na pele ou vermelhidão na área em redor da ferida da queimadura
- Reações alérgicas não graves, tais como erupção cutânea
- Batimento cardíaco rápido
- Comichão na área da ferida da queimadura. A comichão na área da ferida da queimadura é muito frequente, como parte do processo natural de cicatrização da queimadura.

Pouco frequentes

- Nódos negros na área da ferida

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

- Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como é conservado NexoBrid

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

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

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

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

Não congelar.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NexoBrid

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

Qual o aspeto de NexoBrid e conteúdo da embalagem

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

Preparação e administração

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

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

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

Preparação do doente e da área da ferida

- Uma área total de ferida com não mais de 15% da ASCT pode ser tratada com NexoBrid em adultos e crianças/adolescentes com > 3 anos de idade; em crianças com 0 - 3 anos de idade uma área total de ferida com não mais de 10% da ASCT pode ser tratada.
- O desbridamento enzimático é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Deve ser utilizado o controlo da dor de acordo com a prática normal para uma mudança de penso extensa; deverá ser iniciado pelo menos 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- A ferida deve ser muito bem limpa e a camada superficial de queratina ou as bolhas removidas da área da ferida, dado que a queratina isolará a escara do contacto direto com NexoBrid e impedirá a remoção da escara por NexoBrid.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante 2 horas.
- Todos os medicamentos antibacterianos aplicados topicamente devem ser removidos antes de aplicar NexoBrid. Restos de medicamentos antibacterianos podem reduzir a atividade de NexoBrid diminuindo a sua eficácia.
- A área de onde deseja remover a escara com uma barreira adesiva constituída deve ser rodeada por uma pomada de parafina estéril, aplicando-a alguns centímetros para fora da área de tratamento (utilize um dispositivo de administração). A camada de parafina não deve entrar em contacto com a área a ser tratada para evitar cobrir a escara, isolando assim a escara do contacto direto com NexoBrid.
Para prevenir a possível irritação da pele escoriada causada pelo contacto accidental com NexoBrid e possível sangramento do leito da ferida, áreas com ferimentos agudos como lacerações ou incisões de escarotomia devem ser protegidas por uma camada de pomada gordurosa estéril ou curativo gorduroso (por exemplo, gaze de petrolato). Este medicamento deve ser utilizado com precaução em áreas de veias varicosas, para prevenir a erosão da parede das veias e o risco de hemorragia.
- A queimadura deve ser salpicada com solução de cloreto de sódio isotónico estéril de 9 mg/ml (0,9%). A ferida deve ser mantida humedecida durante o procedimento de aplicação.

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

- O pó e o gel de NexoBrid são estéreis. Deve ser utilizada uma técnica asséptica quando se misturar o pó de NexoBrid com o gel. O pó não deve ser inalado. É necessário utilizar luvas e vestuário de proteção, bem como proteção ocular e uma máscara cirúrgica.

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

Aplicação de NexoBrid

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

Remoção de NexoBrid

- A remoção de NexoBrid é um procedimento doloroso e necessita de analgesia e/ou anestesia adequadas. Devem ser administrados os analgésicos preventivos apropriados, pelo menos, 15 minutos antes da aplicação de NexoBrid.
- Após 4 horas de tratamento com NexoBrid, o penso oclusivo deve ser removido utilizando técnicas assépticas.
- A barreira adesiva deve ser removida utilizando um instrumento estéril de bordos não cortantes (p. ex., uma espátula para a língua).
- A escara dissolvida deve ser removida da ferida limpando-a com um instrumento estéril de bordos não cortantes.
- A ferida deve ser muito bem limpa utilizando primeiro uma gaze ou toalhete estéril grande, e depois uma gaze ou toalhete estéril que foi embebido em solução estéril de cloreto de sódio isotónico de 9 mg/ml (0,9%). A área tratada deve ser esfregada até aparecer uma superfície rosada com pontos hemorrágicos ou um tecido esbranquiçado. O esfregar não remove escaras não dissolvidas aderentes em áreas onde ainda permanece a escara.
- Um penso embebido numa solução antibacteriana deve ser aplicado durante mais 2 horas.

Cuidados da ferida após o desbridamento

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

cuidadosamente ponderada a colocação de coberturas de pele permanente (p. ex., autoenxertos) em feridas profundas de espessura parcial logo após o desbridamento com NexoBrid.

Recomendações par um manuseamento seguro

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

Foram feitas notificações de exposição ocupacional à bromelaína que causaram sensibilização. A sensibilização pode ter ocorrido durante a inalação do pó de bromelaína. As reações alérgicas à bromelaína incluem reações anafiláticas e outras reações de tipo imediato com manifestações tais como broncospasmo, angioedema, urticária e reações mucosas e gastrointestinais. Durante a mistura do pó de NexoBrid com o gel, é necessário um manuseamento apropriado, incluindo a utilização de luvas e vestuário de proteção, bem como óculos de proteção e uma máscara cirúrgica. O pó não deve ser inalado.

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

Eliminação

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