

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NexoBrid 5 g pulbere și gel pentru gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține 5 g de concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină, corespunzând cu 0,09 g/g de concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină după amestecare (5 g/55 g gel).

Enzimele proteolitice sunt un amestec de enzime din tulpina *Ananas comosus* (planta de ananas).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și gel pentru gel

Pulberea este aproape albă până la bronz deschis. Gelul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NexoBrid este indicat pentru toate grupele de vârstă pentru eliminarea escarelor cu arsuri termice profunde de gradul II și de gradul III.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai de profesioniști în domeniul sănătății calificați, în centre specializate pentru arsuri.

Doze

Adulți

5 g de pulbere în 50 g de gel se aplică pe 2,5% din suprafața totală a corpului (STC), care corespunde cu aproximativ 450 cm² la un adult, cu o grosime a stratului de gel cuprinsă între 1,5 și 3 mm.

NexoBrid nu trebuie aplicat pe o suprafață mai mare de 15% din STC (vezi de asemenea pct. 4.4, Coagulopatie).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți (de la naștere până la 18 ani)

Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani, NexoBrid nu trebuie aplicat pe mai mult de 15% din STC.

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 ani, acest medicament nu trebuie aplicat pe mai mult de 10% din STC.

Trebuie să rămână în contact cu plaga de arsură timp de 4 ore. Există informații foarte limitate privind utilizarea acestui medicament la nivelul zonelor unde au rămas escare după prima aplicare.

Nu se recomandă o a doua aplicare și nici aplicări ulterioare.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu există informații privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Insuficiență hepatică

Nu există informații privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienți vârstnici

Experiența la pacienții vârstnici (>65 ani) este limitată. Nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Cutanată.

Înainte de utilizare, pulberea trebuie amestecată cu gelul, obținându-se un gel uniform. Pentru instrucțiuni privind amestecarea, vezi pct. 6.6.

După amestecare, gelul trebuie aplicat pe plaga umedă, curată și fără cheratină (se îndepărtează veziculele).

Fiecare flacon, gel sau gel reconstituit este destinat unei singure utilizări.

Trebuie eliminate medicamentele aplicate topic (cum sunt sulfadiazina de argint și iodura de povidonă) la nivelul plăgii, iar plaga trebuie curățată înainte de aplicarea gelului, deoarece escarele saturate cu medicamente și reziduurile acestora reduc activitatea acestui medicament și îi reduc eficacitatea.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de aplicare, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Atunci când această pulbere de medicament se amestecă cu gelul, este necesară o manipulare adecvată, care include purtarea mănușilor și a echipamentului de protecție, precum și a ochelarilor de protecție și a unei măști chirurgicale (vezi pct. 4.4). Pulberea nu trebuie inhalată, vezi pct. 6.6.

Pregătirea pacientului și a suprafeței plăgii

Poate fi tratată cu acest medicament o suprafață totală a plăgii care să nu depășească 15% din STC (vezi de asemenea pct. 4.4, Coagulopatie).

- Debridarea enzimatică este o procedură dureroasă și necesită analgezie și/sau anestezie adecvată. Trebuie utilizate măsurile de abordare terapeutică a durerii, care se practică în mod frecvent pentru schimbarea extensivă a pansamentelor; acestea trebuie inițiate cu cel puțin 15 minute înainte de aplicarea acestui medicament.
- Plaga trebuie curățată în profunzime, iar stratul superficial de cheratină sau veziculele de pe suprafața plăgii trebuie îndepărtate, deoarece cheratina poate izola escara de contactul direct cu gelul și poate împiedica îndepărtarea escarelor de către acesta.
- Trebuie aplicat timp de 2 ore un pansament îmbibat cu soluție antibacteriană.
- Înainte de aplicarea gelului, trebuie îndepărtate toate medicamentele antibacteriene aplicate topic. Medicamentele antibacteriene rămase pot reduce activitatea acestui medicament, reducându-i eficacitatea.
- În jurul zonei de unde se dorește îndepărtarea escarei trebuie aplicată o barieră adezivă din unguent cu parafină, acesta fiind aplicat pe câțiva centimetri în afara zonei de tratament (utilizând un aplicator). Stratul de parafină nu trebuie să intre în contact cu zona care urmează să fie tratată, pentru a evita acoperirea escarei, izolând astfel escara de contactul direct cu gelul.

Pentru a preveni iritarea posibilă a pielii cu excoriații de contactul accidental cu gelul și posibilele sângerări ale răni, zonele cu leziuni acute cum sunt lăcerățiile sau inciziile de escarotomie trebuie protejate cu un strat de unguent gras steril sau pansament gras (de exemplu tifon cu vaselină Petrolatum Gauze).

- Plaga de arsură trebuie stropită cu soluție sterilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Plaga trebuie să fie păstrată continuu umedă în timpul procedurii de aplicare.

Aplicarea acestui medicament

- Umeziți zona care urmează să fie tratată pulverizând soluție salină sterilă pe zona mărginită de bariera adezivă de unguent gras.
- În interval de 15 minute de la amestecare, gelul trebuie aplicat topic la nivelul plăgii de arsură umede, în strat cu grosimea de 1,5 până la 3 milimetri.
- Plaga trebuie apoi acoperită cu un pansament care formează un strat ocluziv steril, aderând la materialul barierei adezive sterile aplicat conform instrucțiunilor de mai sus (vezi *Pregătirea pacientului și a suprafeței plăgii*). Acest medicament trebuie să umple tot pansamentul ocluziv și trebuie luate măsuri de precauție pentru a nu rămâne aer sub pansamentul ocluziv. Apăsarea ușoară a pansamentului ocluziv pe suprafața de contact cu bariera adezivă va asigura aderența între stratul ocluziv și bariera adezivă sterilă, realizându-se menținerea completă a gelului pe suprafața de tratament.
- Plaga pansată trebuie acoperită cu un pansament moale, gros, lejer, fixat cu ajutorul unui bandaj.
- Pansamentul trebuie menținut timp de 4 ore.

Îndepărtarea acestui medicament

- Îndepărtarea acestui medicament este o procedură dureroasă și necesită analgezie și/sau anestezie adecvată. Trebuie administrate preventiv medicamente analgezice adecvate, cu cel puțin 15 minute înainte de îndepărtarea gelului.
- După 4 ore de la tratamentul cu medicament, pansamentul ocluziv trebuie îndepărtat, utilizând tehnici aseptice.
- Bariera adezivă trebuie îndepărtată utilizând un instrument steril cu margini neascuțite (de exemplu o spatulă pentru limbă).
- Escara dizolvată trebuie îndepărtată de pe plagă, eliminând-o cu un instrument steril cu margini neascuțite.
- Plaga trebuie bine ștersă, mai întâi cu tifon sau șervețel uscat steril mare, urmat de un tifon sau șervețel steril îmbibat cu o soluție sterilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Zona tratată trebuie curățată până la apariția unei suprafețe roz cu puncte de sângerare sau a unui țesut albicios. Frecarea nu va îndepărta escarele nedizolvate aderente din zonele unde au mai rămas escare.
- Trebuie aplicat timp de alte 2 ore un pansament îmbibat cu o soluție antibacteriană.

Îngrijirea plăgii după debridare

- Zona debridată trebuie acoperită imediat cu substitute de piele temporare sau permanente sau cu pansamente, pentru a preveni deshidratarea și/sau formarea de pseudoescare, și/sau infectarea.
- Înainte de aplicarea unui strat de piele permanentă sau a unui substitut temporar de piele pe o zonă proaspăt debridată enzimatic, trebuie aplicat un pansament ud, care va fi lăsat să se usuce.
- Înaintea aplicării grefelor sau a pansamentelor primare, zona debridată trebuie curățată și reîmprospătată, de exemplu prin periere sau răzuire, pentru a permite aderența pansamentului.
- Pe plăgile cu zone de arsuri profunde de gradul III trebuie aplicate autogrefe cât mai curând posibil după tratament. Trebuie luată în considerare cu atenție aplicarea de straturi de piele permanentă (de exemplu autogrefe) la nivelul plăgilor profunde de gradul II cât mai curând după tratament (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la ananas sau papaya/papaină (vezi de asemenea pct. 4.4) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

Potențialul acestui medicament (un produs proteic) de a determina sensibilizare trebuie luat în considerare.

S-au raportat reacții alergice grave, care au inclus anafilaxie (cu manifestări cum sunt erupția cutanată tranzitorie, eritemul, hipotensiunea arterială, tahicardie) la pacienții la care se efectuează debridarea cu acest medicament (vezi pct. 4.8). În aceste cazuri, o relație cauzală cu acest medicament a fost considerată posibilă, însă o posibilă alergie la medicamentele administrate concomitent, precum analgezicele opioide, trebuie de asemenea avută în vedere.

În literatura de specialitate s-au raportat reacții alergice la bromelaină utilizată în inhalator (incluzând reacțiile anafilactice sau alte reacții de tip imediat, cu manifestări cum sunt bronhospasmul, angioedemul, urticaria și reacțiile la nivelul mucoaselor sau reacțiile gastrointestinale). În cadrul unui studiu care a evaluat cantitatea de particule aeropurtate în timpul preparării acestui medicament nu a relevat pericole profesionale.

În plus, s-a raportat o reacție cutanată alergică de tip tardiv (cheilită) după expunerea dermică pe termen lung (apă de gură), precum și sensibilizare suspectată după expunerea orală și după expunerea profesională repetată pe calea aerului.

Antecedentele de alergie trebuie cunoscute înainte de administrare (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Expunere cutanată

În cazul expunerii cutanate, acest medicament trebuie clătit cu apă pentru a reduce probabilitatea sensibilizării cutanate (vezi pct. 6.6).

Sensibilitate încrucișată

În literatura de specialitate s-a raportat sensibilitate încrucișată între bromelaină și papaya/papaină, precum și proteine de latex (cunoscută drept sindromul latex-fructe), venin de albine și polen de măsline.

Analgezie

Debridarea enzimatică este o procedură dureroasă și poate fi administrată numai după ce s-a instituit analgezia și/sau anestezia adecvată.

Arsuri pentru care acest medicament nu este recomandat

Nu se recomandă utilizarea acestui tratament pentru:

- plăgi de arsură penetrante, în cazul cărora sunt expuse sau ar putea fi expuse în timpul debridării materialele străine (de exemplu implanturi, stimulatoare cardiace și șunturi) și/sau structuri vitale (de exemplu vasele mari, ochii).
- plăgi de arsuri chimice.
- plăgi contaminate cu substanțe radioactive și alte substanțe periculoase, pentru a evita reacțiile neprevăzute cu produsul și un risc crescut de răspândire a substanței nocive.
- arsuri la nivelul picioarelor la pacienții diabetici cu boală vasculară ocluzivă.
- în arsurile electrice.

Arsuri pentru care există experiență limitată sau nu există experiență

Nu există informații provenite din utilizarea acestui medicament pentru arsuri perineale și genitale.

Utilizarea la pacienți cu boli cardiopulmonare și pulmonare

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli cardiopulmonare și pulmonare, incluzând traume pulmonare provocate de arsuri, existente și suspectate.

Utilizarea la pacienții cu vene varicoase

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție pe zonele cu vene varicoase, pentru a preveni eroziunea peretelui venelor și riscul de sângerare.

Plăgi de arsură faciale

Există rapotări în literatura de specialitate privind utilizarea cu succes a acestui medicament pentru plăgi de arsură faciale. Chirurgii specializați în arsuri care nu au experiență cu utilizarea acestui medicament nu trebuie să înceapă utilizarea acestuia pe plăgi de arsură faciale. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Protecție oculară

Trebuie evitat contactul direct cu ochii. Ochii trebuie protejați cu atenție în timpul tratamentului plăgilor de arsură facială, prin utilizarea de unguent oftalmic gras la nivel ocular și prin aplicarea în jurul acestora a unui unguent aderent de tip barieră, pe bază de petrol, pentru a izola și acoperi ochii cu o peliculă ocluzivă.

În caz de expunere oculară, se irigă ochiul expus cu cantități mari de apă, timp de cel puțin 15 minute. Un examen oftalmologic este recomandat înaintea și ulterior debridării.

Absorbție sistemică

Concentratul de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină se absoarbe sistemic din suprafețele cu plăgi de arsură (vezi pct. 5.2).

Datele de farmacocinetică provenite de la pacienții cu o suprafață afectată mai mare de 15% din STC sunt limitate. Din cauza considerentelor privind siguranța (vezi și pct. 4.4, Coagulopatie), acest medicament nu trebuie aplicat pe o suprafață mai mare de 15% din STC la adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani.

La copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 ani, acest medicament nu trebuie aplicat pe mai mult de 10% din STC.

Prevenirea complicațiilor plăgilor

La utilizarea acestui medicament trebuie respectate principiile generale ale îngrijirii adecvate a plăgilor de arsuri. Acestea includ acoperirea adecvată a plăgii pentru țesutul expus (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice, plăgile cu rămășițe dermice vizibile au fost lăsate să se vindece prin epitelizare spontană. În unele cazuri nu s-a produs vindecarea adecvată, fiind necesară aplicarea ulterioară de autogrefe, ceea ce a condus la întârzieri de închidere a plăgilor, care se pot asocia cu risc crescut de apariție a complicațiilor la nivelul plăgii. Prin urmare, pe plăgile cu zone de arsuri profunde de gradul III, care nu se vor vindeca spontan prin epitelizarea în timp util, trebuie aplicate autogrefe cât mai curând posibil după debridarea cu acest medicament (vezi pct. 5.1). Trebuie luată în considerare cu atenție aplicarea de straturi de piele permanentă (de exemplu autogrefe) la nivelul plăgilor profunde de gradul II curând după debridarea cu acest medicament (vezi de asemenea pct. 4.2 și 4.8).

La fel ca în cazul debridării chirurgicale a zonei, pentru a preveni deshidratarea și/sau formarea de pseudoescare și/sau infectarea, zona debridată trebuie acoperită imediat cu substitute de piele temporare sau permanente sau cu pansamente. Când se aplică un strat de piele permanentă (de exemplu autogrefă) sau un substitut temporar de piele (de exemplu alogrefă) pe o zonă proaspăt debridată enzimatic, trebuie avută grijă să fie curățată și reîmprospătată zona debridată, de exemplu prin periere sau răzuire, pentru a permite aderența pansamentului.

Coagulopatie

O reducere a agregării plachetare și a concentrațiilor plasmatice de fibrinogen, precum și o creștere moderată a timpului parțial de tromboplastină și a timpului de protrombină au fost raportate în literatura de specialitate ca reacții posibile la administrarea de bromelaină pe cale orală. De asemenea, studiile *in vitro* și la animale sugerează că bromelaina poate induce fibrinoliza. În timpul dezvoltării clinice a acestui medicament, nu au existat dovezi privind o tendință crescută de sângerare sau privind sângerarea la locul debridării.

Tratamentul nu trebuie utilizat la pacienții cu tulburări de coagulare necontrolate terapeutic. Trebuie utilizat cu precauție la pacienții care utilizează terapie anticoagulantă sau alte medicamente care afectează coagularea și la pacienții cu număr redus de trombocite și risc crescut de sângerare din alte cauze, de exemplu ulcere gastro-duodenale și sepsis.

Pacienții trebuie monitorizați referitor la semnele posibile de tulburări de coagulare și semnele de sângerare.

Monitorizare clinică

În plus față de monitorizarea de rutină pentru pacienții cu arsuri (de exemplu semne vitale, determinări de volum/apă/electroliți, hemoleucogramă, concentrații de albumină serică și valori ale enzimelor hepatice), pacienții tratați cu acest medicament trebuie monitorizați pentru:

- Creșterea temperaturii corpului.
- Semne de procese inflamatorii și infecțioase locale și sistemice.
- Afecțiuni care pot fi precipitate sau agravate de premedicația analgezică (de exemplu dilatare gastrică, greață și risc de vărsături bruște, constipație) sau de profilaxia cu antibiotice (de exemplu diaree).
- Semne de reacții alergice locale sau sistemice.
- Efecte potențiale asupra hemostazei (vezi mai sus).

Îndepărtarea tuturor medicamentelor antibacteriene administrate topic înainte de aplicarea acestui medicament.

Înainte de aplicarea acestui medicament, trebuie îndepărtate toate medicamentele antibacteriene administrate topic. Medicamentele antibacteriene remanente pot reduce activitatea acestui medicament, reducându-i eficacitatea.

Este necesară o manipulare adecvată, care include purtarea mănușilor și a echipamentului de protecție, precum și a ochelarilor de protecție și a unei măști chirurgicale. Pulberea nu trebuie inhalată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Medicamente care afectează coagularea

Reducerea agregării plachetare și a concentrațiilor plasmatice de fibrinogen și o creștere moderată a timpului parțial de tromboplastină și a timpului de protrombină au fost raportate ca reacții posibile la administrarea de bromelaină pe cale orală. Studiile *in vitro* și la animale sugerează că bromelaina poate induce fibrinoliza. Prin urmare, sunt necesare precauții și monitorizare când se prescriu concomitent medicamente care afectează coagularea (vezi de asemenea pct. 4.4).

Substraturi ale CYP2C8 și CYP2C9

Medicamentul, atunci când este absorbit, este un inhibitor al citocromului P 450 2C8 (CYP2C8) și P450 2C9 (CYP2C9). Acest lucru trebuie luat în considerare dacă se utilizează acest medicament la pacienții tratați concomitent cu substraturi ale CYP2C8 (incluzând amiodaronă, amodiachină,

clorochină, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazonă, repaglinidă și torasemidă) și substraturi ale CYP2C9 (incluzând ibuprofen, tolbutamidă, glipizidă, losartan, celecoxib, warfarină și fenitoină).

Medicamente antibacteriene aplicate topic

Medicamentele antibacteriene aplicate topic (cum sunt sulfadiazina de argint sau iodura de povidonă) pot reduce eficacitatea acestui medicament (vezi pct. 4.4).

Fluorouracil și vincristină

Bromelaina poate potența acțiunea fluorouracilului și vincristinei. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea toxicității crescute.

Inhibitori ai ECA

Bromelaina poate potența efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA, determinând scăderi mai mari ale tensiunii arteriale decât cele preconizate. La pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori ai ECA trebuie monitorizată tensiunea arterială.

Benzodiazepine, barbiturice, narcotice și antidepresive

Bromelaina poate amplifica somnolența cauzată de anumite medicamente (de exemplu benzodiazepine, barbiturice, narcotice și antidepresive). Acest lucru trebuie luat în considerare la administrarea concomitentă cu aceste medicamente.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la copii/adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu exista date provenite din utilizarea concentratului de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină la femeile gravide.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evaluarea adecvată a potențialului acestui medicament de a influența dezvoltarea embrionară/fetală (vezi pct. 5.3).

Având în vedere că nu a fost încă stabilită utilizarea în condiții de siguranță a medicamentului în timpul sarcinii, acesta nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă concentratul de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă timp de cel puțin 4 zile de la inițierea aplicării NexoBrid.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea efectelor acestui medicament asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la populația adultă grupată din studiile MW2004, MW2005, MW2008 și MW2010 în brațul cu medicament (203 pacienți în total) sunt pirexie și durere (incidență de 13,3%, respectiv 3,9%).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la populația de copii și adolescenți (0-18 ani) (89 pacienți în total) din studiile MW2004, MW2008 și MW2012 în brațul cu medicament au fost pirexie și durere (incidență de 16,9%, respectiv 7,9%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse până la 3 luni după închiderea plăgii

Următoarele definiții se referă la terminologia privind frecvența, utilizată în continuare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvențele reacțiilor adverse prezentate mai jos reflectă utilizarea acestui medicament pentru îndepărtarea escarelor de pe arsuri profunde de gradul II sau gradul III, într-o schemă de administrare cu profilaxie antibacteriană locală, analgezie/anestezie recomandată, precum și acoperirea cu un pansament ocluziv a suprafeței plăgii timp de 4 ore după aplicarea tratamentului, pentru menținerea acestui medicament la nivelul plăgii.

Infecții și infestări

Frecvente: Infecția plăgii, incluzând celulită*

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: Reacții alergice non-grave, de exemplu erupție cutanată tranzitorie^a

Cu frecvență necunoscută: Reacții alergice grave, incluzând anafilaxie^a

Tulburări cardiace

Frecvente: Tahicardie*

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Complicații la nivelul plăgii*, erupție cutanată tranzitorie la nivel local, prurit la nivel local

Mai puțin frecvente: Hematon intradermic

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Pirexie/hipertermie*

Frecvente: Durere locală*

*vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate mai jos.

^a vezi pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pirexie/hipertermie

La populația adultă din studiile grupate MW2004, MW2005, MW2008 și MW2010 cu îmbibarea de rutină cu o soluție antibacteriană a zonei de tratament înainte și după aplicarea acestui medicament (vezi pct. 4.2), s-au raportat pirexie, hipertermie sau creșterea temperaturii corporale la 13,3% dintre pacienții adulți tratați cu acest medicament, comparativ cu 9,7% dintre pacienții tratați conform terapiei standard (TS).

În studiile incipiente, fără îmbibare cu soluție antibacteriană (studiile MW2001 și MW2002), s-a raportat pirexie sau hipertermie (acest medicament comparativ cu TS) la 35,1%, comparativ cu 8,6% dintre pacienții adulți.

La populația de copii și adolescenți din studiile grupate MW2004, MW2008 și MW2012, cu îmbibarea de rutină cu o soluție antibacteriană înainte și după tratament, s-au raportat febră-pirexie sau hipertermie la 16,9% dintre pacienții tratați cu acest medicament, comparativ cu 9,3% dintre pacienții tratați conform TS.

Durere locală

La populația adultă din studiile grupate MW2004, MW2005, MW2008 și MW2010 în care analgezia preventivă a fost practică (așa cum se specifică la pct. 4.2), s-au raportat EA legate de durere la 3,9% dintre pacienții tratați cu acest medicament, comparativ cu 3,5% dintre pacienții tratați conform cu TS. În studiile incipiente, înainte de implementarea măsurilor preventive (studiile MW2001 și MW2002) care au inclus pacienți adulți, în care s-a asigurat analgezie la cerere, s-a raportat durere la 23,4% dintre pacienții tratați cu acest medicament și la 5,7% dintre pacienții din grupul TS.

La populația de copii și adolescenți din studiile grupate MW2004, MW2008 și MW2012 (după implementarea măsurilor preventive), s-a raportat durere (acest medicament comparativ cu TS) la: 7,9%, comparativ cu 9,3%, dintre pacienți.

Infecția plăgii

În studiile grupate la adulți, cu îmbibarea de rutină cu o soluție antibacteriană a zonei de tratament înainte și după aplicarea medicamentului (studiile MW2004, MW2005, MW2008 și MW2010), incidența infecției plăgii a fost mai mare în grupul cu TS: 5,9% în grupul de tratament cu acest medicament, comparativ cu 6,3% în grupul cu TS, și incidența celulitei a fost de 1,1% și, respectiv, 0,6% la medicament comparativ cu TS.

În studiile grupate la copii și adolescenți (MW2004, MW2008 și MW2012), s-a raportat infecție a plăgii la 1,1% dintre pacienții tratați cu acest medicament, comparativ cu 8,1% dintre pacienții tratați cu TS.

Complicații la nivelul plăgii

Complicațiile la nivelul plăgii raportate au inclus următoarele: adâncirea plăgii, desicarea plăgii, redeschiderea plăgii, pierderea grefei/eșecul grefei.

În studiile grupate de fază 2 și fază 3 la populația adultă (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 și MW2010), care au inclus 280 pacienți tratați cu acest medicament și 179 pacienți tratați cu TS, au fost raportate următoarele incidențe (medicament comparativ cu TS): complicații la nivelul plăgii la 3,2% comparativ cu 1,7%, proces de descompunere la nivelul plăgii la 1,1% comparativ cu cu 0,6%, pierderea grefei/eșecul grefei la 2,9% comparativ cu 2,2%.

Doar la populația de copii și adolescenți din studiile grupate MW2004, MW2008 și MW2012, a fost raportată complicația la nivelul plăgii cu incidență similară (medicament comparativ cu TS): 5,6% comparativ cu 5,8%, pierderea grefei/eșecul grefei la acest medicament comparativ cu TS: 1,1 % comparativ cu 2,4%.

Tahicardie

În studiile grupate de fază 2 și fază 3 la populația adultă (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 și MW2010), 2,9% dintre pacienți au manifestat tahicardie în proximitatea temporală a tratamentului cu acest medicament. Nu s-a raportat tahicardie în brațele cu TS și controlul vehicul gel. La populația de copii și adolescenți din studiile grupate MW2004, MW2008 și MW2012, s-a raportat tahicardie cu o incidență mai mică la pacienții tratați cu medicament (1,1%), comparativ cu pacienții tratați cu TS (3,5%).

Cauzele alternative ale tahicardiei (de exemplu, starea generală indusă de arsură, procedurile care cauzează durere, febra și dehidratarea) trebuie luate în considerare.

Copii și adolescenți

Experiența din studiile clinice la copii și adolescenți (nou-născuți și până la vârsta de 18 ani) include utilizarea acestui medicament într-un studiu dedicat, controlat cu TS (MW2012), în care 69 pacienți au fost expuși la acest medicament (interval de vârstă: nou-născut și până la vârsta de 18 ani; vezi pct. 5.1 pentru distribuția pe vârstă) și utilizarea la copii și adolescenți în studiile MW2004 și MW2008, care au inclus 17 și, respectiv, 3 copii și adolescenți (interval de vârstă: 4-17 ani).

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți este similar cu profilul de siguranță la adulți. Dat fiind numărul scăzut de reacții adverse raportate la fiecare grupă de vârstă, nu este posibil să se tragă concluzii valide cu privire la potențialele diferențe legate de vârstă în ceea ce privește profilul de siguranță.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Tratamentul cu concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină preparate într-un raport pulbere: gel de 1:5 (0,16 g per g de gel amestecat) la pacienți cu arsuri profunde de gradul II și/sau de gradul III în cadrul unui studiu clinic nu a condus la constatări semnificativ diferite comparativ cu tratamentul cu concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină preparate într-un raport pulbere:gel de 1:10 (0,09 g per 1 g de gel amestecat).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru tratamentul plăgilor și ulcerațiilor, enzime proteolitice; codul ATC: D03BA03.

Mecanism de acțiune

Amestecul de enzime din acest medicament dizolvă escarele plăgilor de arsură. Componentele specifice responsabile pentru acest efect nu au fost identificate. Componenta principală este bromelaina din tulpină.

Eficacitate și siguranță clinică

Pe parcursul dezvoltării clinice, au fost tratați cu concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină în total 536 pacienți.

Studiul DETECT (MW2010) - (Faza 3b)

Acesta a fost un studiu randomizat, controlat, în regim orb pentru evaluator, cu trei brațe, care a comparat acest medicament, terapia standard de îngrijire (TS) și tratamentul cu controlul vehicul gel, la subiecții adulți cu arsuri termice profunde de gradul II și/sau de gradul III. TS a inclus atât metode chirurgicale, cât și metode nechirurgicale pentru îndepărtarea escarelor, la latitudinea investigatorilor. Subiecții din brațele cu medicament și cu vehicul gel, cărora le rămăseseră escare în urma perioadei de tratament topic, au fost tratați cu TS.

În total, 175 subiecți au fost randomizați într-un raport de 3:3:1 (acest medicament: TS: vehicul gel) și 169 subiecți au fost tratați. Vârsta medie a fost de 41 ani, 70% dintre subiecți erau bărbați și 30% erau femei.

În studiu au fost incluși 16 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (9,1%): șapte (7) (9,3%) pacienți din brațul cu medicament, 5 (6,7%) pacienți din brațul cu TS și 4 (16%) pacienți din brațul cu vehicul gel. Subiecții au avut una sau mai multe plăgi vizate (PV) care urmau să fie tratate pentru îndepărtarea escarelor. Procentul mediu din STC al tuturor PV per subiect a fost de 6,1%. Majoritatea subiecților (82%) au avut una sau două PV.

Criteriul final de evaluare principal a fost incidența îndepărtării complete (>95%) a escarelor, în comparație cu vehiculul gel. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus timpul până la îndepărtarea completă a escarelor, incidența exciziilor chirurgicale și a pierderii de sânge legate de debridare, în comparație cu TS. Timpul până la finalizarea închiderii plăgii, refacerea din punct de vedere estetic pe termen lung și parametrii funcționalității, evaluate prin Scala Vancouver modificată privind cicatricile (MVSS) după perioada de monitorizare de 12 luni, au fost analizate drept criteriile finale de evaluare a siguranței.

Incidența îndepărtării complete a escarelor în studiul DETECT

	NexoBrid (ÎE/N)	Vehicul gel (ÎE/N)	Valoare p
Incidența îndepărtării complete a escarelor	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p<0,0001

ÎE=îndepărtarea escarelor

Comparativ cu TS, acest medicament a evidențiat reduceri semnificative ale incidenței îndepărtării chirurgicale a escarelor (excizie tangențială/minoră/Versajet și/sau prin dermabraziune), ale timpului până la îndepărtarea completă a escarelor și ale pierderii de sânge efective asociate îndepărtării escarelor, astfel cum se arată mai jos. S-a observat o eficacitate similară privind îndepărtarea escarelor la pacienții vârstnici.

Incidența exciziei chirurgicale a escarelor, timpul până la îndepărtarea completă a escarelor și pierderea de sânge în studiul DETECT

	NexoBrid (N=75)	Terapie standard (N=75)
Incidența exciziei chirurgicale (numărul de subiecți)	4,0% (3)	72,0% (54)
Timpul median până la îndepărtarea completă a escarelor	1,0 zile	3,8 zile
Pierderea de sânge legată de îndepărtarea escarelor	14,2±512,4 ml	814,5±1 020,3 ml

Date pe termen lung (12 și 24 luni după închiderea plăgii)

Studiul de fază 3 (DETECT) a inclus monitorizare pe termen lung pentru a evalua refacerea din punct de vedere estetic și funcționalitatea la vizitele de monitorizare de la 12 și 24 luni. La 12 luni, evaluarea cicatricilor folosind Scala Vancouver modificată privind cicatricile (MVSS) a demonstrat rezultate comparabile între acest medicament, TS și vehiculul gel, cu scoruri medii de 3,70, 5,08 și, respectiv, 5,63. La 24 luni, scorurile MVSS medii au fost 3,04, 3,30, respectiv 2,93. Analizele statistice au indicat non-inferioritatea (marja de non-inferioritate predefinită de 1,9 puncte) tratamentului cu acest medicament, comparativ cu TS și au arătat că tratamentul cu acest medicament nu are niciun efect dăunător, semnificativ din punct de vedere clinic, asupra refacerii estetice a cicatricilor de arsuri și funcționalității comparativ cu tratamentul TS la 24 luni după închiderea plăgii.

Parametrii funcționalității și calității vieții la 12 și 24 luni au fost similari între grupurile de tratament. Scorurile medii ale Scalei funcționale privind extremitățile inferioare (LEFS), scorurile medii QuickDASH, evaluările amplitudinii de mișcare (ADM), precum și calitatea vieții pe termen lung, măsurată prin scala vizuală analogă (SVA) EQ-5D și Scala prescurtată privind sănătatea specifică în arsuri (BSHS-B), au fost similare între brațele de tratament.

Siguranța cardiacă

Într-un substudiu privind siguranța cardiacă, ECG-urile obținute de la maximum 150 pacienți au fost utilizate pentru a evalua efectele potențiale ale acestui medicament asupra parametrilor ECG. Studiul nu a arătat niciun efect clar al acestui medicament asupra ritmului cardiac, intervalului PR, duratei QRS (depolarizare cardiacă) și repolarizării cardiace (QTc). Nu au existat noi modificări morfologice ECG relevante clinic care să demonstreze un semnal de îngrijorare.

Studiul MW2004 (Faza 3)

Aceasta a fost un studiu de fază 3, de confirmare, în regim deschis, multinațional, multicentric, randomizat, care a evaluat acest medicament, comparativ cu TS la pacienți spitalizați cu arsuri termice profunde de gradul II și/sau de gradul III, cu o suprafață de 5 până la 30% din STC, însă cu plăgi de arsură totale de nu mai mult de 30% din STC. Zona medie a plăgii țintă, ca procent din STC, a fost de $5,1 \pm 3,5$ pentru acest medicament și de $5,2 \pm 3,4$ pentru TS.

Intervalul de vârstă în grupul tratat cu acest medicament a fost de 4,4 până la 55,7 ani. Intervalul de vârstă în grupul cu TS a fost de 5,1 până la 55,7 ani.

Criteriile de evaluare finale co-principale pentru analiza de eficacitate au fost:

- procentul de plăgi profunde de gradul II care au necesitat excizie sau dermabraziune și
- procentul de plăgi profunde de gradul II la care s-au aplicat autogrefe.

Al doilea criteriu de evaluare finală co-principal poate fi evaluat numai din punct de vedere al plăgilor profunde de gradul II, excluzând suprafețele cu plăgi de grad III, deoarece arsurile de gradul III necesită întotdeauna aplicarea de grefe.

Datele referitoare la eficacitate generate în cadrul acestui studiu pentru toate grupele de vârstă combinate, precum și provenite dintr-o analiză de subgrup pentru copii și adolescenți sunt rezumate mai jos.

	NexoBrid	TS	Valoarea p
Plăgi profunde de gradul II care au necesitat excizie/dermabraziune (intervenție chirurgicală)			
Număr de plăgi	106	88	
% de plăgi care au necesitat intervenție chirurgicală	15,1%	62,5%	<0,0001
% de suprafață a plăgii excizate sau pentru care s-a efectuat dermabraziune ¹ (media $\pm$ AS)	$5,5\% \pm 14,6$	$52,0\% \pm 44,5$	<0,0001
Plăgi profunde de gradul II la care s-a aplicat autogrefă*			
Număr de plăgi	106	88	
% de plăgi la care s-a aplicat autogrefă	17,9%	34,1%	0,0099
% de suprafață a plăgii la care s-a aplicat autogrefă (media $\pm$ AS)	$8,4\% \pm 21,3$	$21,5\% \pm 34,8$	0,0054
Plăgi profunde de gradul II și/sau de gradul III care au necesitat excizie/dermabraziune (intervenție chirurgicală)			
Număr de plăgi	163	170	
% de plăgi care au necesitat intervenție chirurgicală	24,5%	70,0%	<0,0001
% de suprafață a plăgii excizate sau pentru care s-a efectuat dermabraziune ¹ (media $\pm$ AS)	$13,1\% \pm 26,9$	$56,7\% \pm 43,3$	<0,0001
Timpul până la închiderea completă a plăgii (timpul de la FCI**)			
Număr de pacienți ²	70	78	
Zile până la închiderea ultimei plăgi (media $\pm$ AS)	$36,2 \pm 18,5$	$28,8 \pm 15,6$	
Timpul până la eliminarea cu succes a escarelor			
Număr de pacienți	67	73	

Zile (media $\pm$ AS) de la consimțământ	0,8 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 5,8	
Pacienți la care nu s-a raportat eliminarea cu succes a escarelor	7	8	

¹ Măsurat la prima ședință, dacă a existat mai mult de o ședință chirurgicală.

² Toți pacienții randomizați pentru care au fost disponibile date privind închiderea completă a plăgii.

*Acest criteriu final poate fi evaluat numai din punct de vedere al plăgilor profunde de gradul II, excluzând suprafețele de grad III, deoarece arsurile de gradul III necesită întotdeauna aplicarea de grefe.

** Formular de consimțământ informat

Date pe termen lung

Formarea de cicatrici pe termen lung și calitatea vieții la adulții și copiii care au participat la studiul MW2004 au fost evaluate în cadrul unui studiu de extensie a MW2004 non-intervențional, în regim orb pentru evaluator.

Populația înrolată alcătuită din 89 subiecți a inclus 72 adulți și 17 subiecți copii și adolescenți (<18 ani) a fost reprezentativă pentru populația studiului MW2004.

Evaluarea cicatricilor la 2-5 ani folosind MVSS a demonstrat rezultate comparabile între grupurile de studiu, cu un scor total mediu de 3,12 comparativ cu 3,38 pentru acest medicament comparativ cu TS (p=0,88).

Calitatea vieții a fost evaluată la adulți folosind chestionarul SF-36. Scorurile medii pentru diferiții parametri au fost similare în ambele grupuri. Scorul general al componentei fizice (51,1 și, respectiv, 51,3) și scorul general al componentei mentale (51,8 față de, respectiv, 49,1) au fost comparabile între ambele grupuri.

Studiul MW2012 la copii și adolescenți (CIDS)

Acest studiu este un studiu randomizat (1:1), în regim deschis, controlat cu TS, cu grupuri paralele, efectuat la 145 subiecți spitalizați (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) cu arsuri termice profunde, parțiale sau de grosime totală, care afectează 1% până la 30% din suprafața totală a corpului (suprafață medie a PV: 5,57% din STC). Subiecții au fost randomizați la acest medicament (2 g pulbere în 20 g gel pe 180 cm² timp de 4 ore) sau TS (proceduri chirurgicale și/sau nechirurgicale de îndepărtare a escarelor). Au existat trei criterii finale de evaluare co-primare: timpul median până la îndepărtarea completă a escarelor, procentul din suprafața plăgii excizată chirurgical și cosmeza și funcția cutanată la 12 luni după închiderea plăgii (scorul la Scala Vancouver modificată privind cicatrizarea). Datele demografice și principalele rezultate sunt prezentate în tabelul de mai jos.

În total, 145 pacienți au fost randomizați și incluși în setul complet de analiză (SCA): 72 în brațul cu medicament și 73 în brațul cu TS. Dintre aceștia, 139 (95,9%) pacienți au fost tratați și incluși în setul de analiză de siguranță (SAS): 69 (95,8%) în brațul cu medicament și 70 (95,9%) în brațul de tratament cu TS.

Distribuția pe vârstă a fost următoarea (medicament comparativ cu TS): 0-11 luni: 4 comparativ cu 4, 12-23 luni: 19 comparativ cu 18, 24 luni-3 ani: 15 comparativ cu 15, 4-11 ani: 25 comparativ cu 25 și 12-18 ani: 9 comparativ cu 11.

În general, vârsta, etnia, înălțimea, greutatea și indicele de masă corporală (IMC) pacienților au fost similare între brațele de tratament. La nivel de pacient, procentul mediu din STC al PV a fost de 5,85% pentru pacienții din brațul cu medicament, comparativ cu 5,30% în brațul cu TS.

Rezultatele privind eficacitatea:

Comparativ cu TS, tratamentul cu acest medicament a dus la un timp median semnificativ mai scurt până la îndepărtarea completă a escarelor și un procent mediu semnificativ mai mic din zona plăgii excizată chirurgical pentru îndepărtarea escarelor. Pacienții tratați cu acest medicament au avut mai puține excizii chirurgicale comparativ cu TS (vezi tabelul).

Rezultate pe termen lung (12 luni)

În ceea ce privește cosmeza și funcția evaluate la 12 luni, măsurate prin MVSS, a fost demonstrată non-inferioritatea tratamentului cu acest medicament, comparativ cu TS (valoarea $p < 0,0001$), folosind o marjă de non-inferioritate de 1,9.

Studiul MW2012 la copii și adolescenți (CIDS)

	NexoBrid (N = 72)	TS (N = 73)	Valoarea p
Vârstă (medie, AS)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Rezultate			
Timpul până la îndepărtarea completă a escarelor			
Mediană, zile (SCA)	0,99	5,99	0,0008
Procentul din zona plăgii excizată chirurgical (SCA)			
Medie $\pm$ AS (SCA)	1,5 $\pm$ 12,13	48,1 $\pm$ 46,58	<0,0001
MVSS la 12 luni			
Medie $\pm$ AS (SCA)	3,83 $\pm$ 2,876	4,86 $\pm$ 3,256	<0,0001 (non-inferioritate demonstrată)
Incidența exciziei chirurgicale (%)			
Proporția și numărul de pacienți care au necesitat excizie chirurgicală pentru îndepărtarea escarelor (SCA)*	8,33	64,38	
Timpul mediu până la închiderea ultimei plăgi – date observate (zile)			
Medie $\pm$ AS (SCA)	28,65 $\pm$ 16,56	27,74 $\pm$ 18,154	

*Într-o analiză a subgrupurilor pe grupe de vârstă, superioritatea acestui medicament față de TS a fost demonstrată în mod constant în fiecare grupă de vârstă.

Modificarea medie a hemoglobinei în urma procedurilor de îndepărtare a escarelor atât la nivel de pacient, cât și la nivel de procedură a fost mai mică pentru pacienții tratați cu acest medicament, comparativ cu TS.

Timpul până la închiderea completă a plăgii

Timpul până la închiderea completă (>95%) a plăgii la nivel de PV a fost comparabil între brațul de tratament cu acest medicament și cel cu TS. La populația adultă grupată, timpul median estimat conform Kaplan-Meier până la închiderea completă a plăgii (date grupate de la toate PV la un pacient) a fost (acest medicament [N=280] comparativ cu TS [N=179]): 32 (Î95%: 29,0 - 34,0) zile comparativ cu, respectiv, 28 (Î95%: 24,0 - 29,0) zile.

La populația de copii și adolescenți grupată, timpul până la închiderea completă (>95%) a plăgii la nivel de PV a fost comparabil între brațul de tratament cu acest medicament și cel cu TS. Timpul median estimat conform Kaplan-Meier a fost (acest medicament [N=89] comparativ cu TS [N=86]): 31 (Î95%: 27,0 - 36,0) zile comparativ cu, respectiv, 31 (Î95%: 24,0 - 37,0) zile.

Rezultatele obținute la ambele populații susțin non-inferioritatea medicamentului, comparativ cu TS, pe baza unei marje de non-inferioritate de 7 zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Populația adultă

Absorbție

Analizele farmacocinetice exploratorii au fost efectuate la un subgrup de pacienți tratați cu acest medicament care au participat la studiul MW2010 (DETECT).

Dovezi ale expunerii sistemice în ser au fost observate la toți pacienții după administrarea topică a acestui medicament. În general, acesta pare a fi absorbit rapid, cu o valoare mediană a T_{max} de 4,0 ore (durata aplicării tratamentului). Expunerea la acest medicament a fost observată cu concentrații serice cuantificabile la 48 ore după administrarea dozei.

Rezultatele expunerii din studiul MW2010 sunt enumerate în tabelul de mai jos.

Nu au fost obținute date de la toți pacienții după 4 ore, ca atare valorile ASC_{ultim} pentru unii pacienți acoperă doar 4 ore de expunere, față de 48 ore de expunere pentru alți pacienți.

A existat o corelație semnificativă statistic între valorile C_{max} serice și ASC_{0-4} față de doză sau %STC, sugerând o creștere a expunerii dependentă de doză/zona de tratament. Adâncimea plăgii tratate are un impact neglijabil asupra expunerii sistemice.

Rezumatul parametrilor FC* măsurați la toți pacienții din studiul MW2010

ID studiu	N	T_{max} median (interval) (ore)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/doză$ (ng/ml/g)	ASC_{0-4} (oră x ng/ml)	$ASC_{0-4}/doză$ (oră x ng/ml/g)	ASC_{ultim} (oră x ng /ml)	$ASC_{ultim}/doză$ (oră x 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	2500±2330	215±202

*Valorile sunt raportate drept medie $\pm$ AS, cu excepția valorii T_{max} , care este raportată ca mediană (min-max).

ASC_{ultim} =aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, până la ultimul punct de timp măsurabil, ASC_{0-4} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero până la momentul 4 ore, C_{max} =concentrația plasmatică maximă observată, T_{max} =timpul până la obținerea concentrației plasmatice maxime

Distribuție

Conform unui raport din literatură, la nivel plasmatic, aproximativ 50% din cantitatea de bromelaină se leagă de antiproteinele plasmatice umane α_2 -macroglobulină și α_1 -antichimotripsină.

Eliminare

Valorile medii ale timpului de înjumătățire prin eliminare au variat între 12 și 17 ore, susținând prezența scăzută în ser la 72 ore după tratament.

Când au fost evaluați, majoritatea pacienților nu au prezentat concentrații cuantificabile după 72 ore.

Copii și adolescenți

Analizele farmacocinetice exploratorii au fost efectuate în cadrul unui substudiu FC al studiului MW2012 (CIDS). Analizele au fost efectuate pe datele concentrației serice ale medicamentului în funcție de timp.

Au fost recoltate probe de sânge pentru FC de la 16 pacienți tratați cu medicamentul. Toți pacienții au fost tratați cu o singură aplicare.

Dovezi ale expunerii sistemice în ser au fost observate la toți cei 16 pacienți pentru care au fost disponibile probe pentru FC. Concentrațiile au crescut relativ rapid, cu valorile mediane ale T_{max} cuprinse între 2 și 4 ore, corespunzătoare perioadei de administrare topică.

Expunerea sistemică la medicament a fost în corelație cu doza topică aplicată.

Rezultatele expunerii sunt enumerate în tabelul de mai jos.

Rezumatul parametrilor FC măsurați la pacienții din studiul MW2012

(Grupă de vârstă, ani)	N*	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Doză (ng/ml/g)	ASC ₀₋₄ (h*ng/ml)	ASC ₀₋₄ /Doză (h*ng/ml/g)	ASC _{ultim} (h*ng/ml)	ASC _{ultim} /Doză (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

* Zece subiecți au fost incluși în analizele FC principale.

Eliminare

Majoritatea pacienților nu au avut concentrații cuantificabile ale medicamentului după 48 ore și nu au existat concentrații cuantificabile la niciun pacient la 72 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Acest medicament nu a determinat iritație semnificativă la aplicarea pe pielea intactă la rasele mici de porcine, însă a cauzat iritare severă și durere la aplicarea pe pielea vătămată (cu excoriații).

Administrarea unică a unei perfuzii intravenoase cu o soluție preparată din pulberea medicamentului la rasele mici de porcine a fost bine tolerată la valori ale dozei de până la 12 mg/kg (atingând concentrații plasmatice de 2,5 ori mai mari decât concentrația plasmatică la om după aplicarea dozei propuse din punct de vedere clinic asupra a 15% din STC), însă dozele mai mari au fost deosebit de toxice, cauzând hemoragie la nivelul mai multor țesuturi. Injecțiile intravenoase repetate cu doze de până la 12 mg/kg la interval de trei zile la rasele mici de porcine au fost bine tolerate la primele patru injecții, însă după următoarele două injecții s-au observat semne clinice severe de toxicitate (de exmplu hemoragie la nivelul mai multor organe). Astfel de reacții puteau fi încă observate după perioada de recuperare de 2 săptămâni.

Constatările toxicologice cu privire la medicament la puii de porci miniaturali au fost similare cu cele de la adulți. Aplicarea topică a medicamentului (0,09 g/g) la porci tineri (cu vârsta de 2 luni) nu a determinat nicio constatare toxicologică locală și sistemică relevantă atunci când a fost aplicat pe plăgi de arsură într-o formulare și într-o schemă de dozare relevante pentru utilizarea la om a medicamentului. În urma injecțiilor intravenoase repetate cu doze de 4, 8 și 12 mg/kg la fiecare a treia zi la puii de porci miniaturali, s-au observat modificări asociate după a cincea doză în ziua 10 în toate grupurile de doze. Constatările au inclus convulsii și înroșirea pielii, precum și constatări precum scăderea activității, dificultăți de respirație și ataxie la unele dintre animale.

O tendință de creștere a intervalelor QT și QTc a fost observată în ziua 10 după administrare la animalele tratate. Aceste valori au fost obținute în urma unor observații clinice semnificative, descrise mai sus.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolani și iepuri, acest medicament administrat intravenos nu a indicat dovezi de toxicitate indirectă sau directă asupra embrionului/fetusului în curs de dezvoltare. Însă nivelurile de expunere maternă au fost considerabil mai scăzute decât cele maximum raportate în context clinic (de 10-500 ori mai reduse decât ASC la om, de 3-50 ori mai reduse decât C_{max} la om). Deoarece acest medicament a fost dificil de tolerat de către animalele părinte, aceste studii nu sunt considerate relevante pentru evaluarea riscului la om. Acest medicament nu a indicat activitate genotoxică la investigarea în cadrul setului standard de studii *in vitro* și *in vivo*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Sulfat de amoniu
Acid acetic

Gel

Carbomer 980
Fosfat disodic anhidru
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Din punct de vedere microbiologic și deoarece activitatea enzimatică a medicamentului scade progresiv după amestecare, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat după preparare (în interval de 15 minute).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C).

A se păstra în poziție verticală, pentru ca gelul să rămână în partea de jos a flaconului și în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 g pulbere într-un flacon (sticlă de tip II) sigilat cu cauciuc (bromobutilic), un dop și acoperit cu un capac fără filet (aluminiu) și 50 g gel într-un flacon (borosilicat, sticlă de tip I), sigilat cu un dop din cauciuc și acoperit cu un capac cu filet (polipropilenă cu securizare).

Mărimea ambalajului: 1 flacon de pulbere și 1 flacon de gel.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Există rapoarte privind expunerea profesională la bromelaină, care a produs sensibilizare. Este posibil ca sensibilizarea să fi apărut din cauza inhalării pulberii de bromelaină. Reacțiile alergice la bromelaină includ reacții anafilactice sau alte reacții de tip imediat, cu manifestări cum sunt bronhospasmul, angioedemul, urticaria și reacțiile la nivelul mucoaselor sau gastrointestinale. La amestecarea pulberii de medicament cu gelul, este necesară manipularea adecvată, inclusiv purtarea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție, precum și ochelari de protecție și o mască chirurgicală (vezi pct. 4.4). Pulberea nu trebuie inhalată, vezi pct. 4.2.

Trebuie evitată expunerea accidentală a ochilor. În caz de expunere oculară, ochiul expus trebuie irigat cu cantități mari de apă, timp de cel puțin 15 minute. În caz de expunere cutanată, acest medicament trebuie clătit cu apă.

Prepararea gelului (amestecarea pulberii cu gelul)

- Pulberea și gelul sunt sterile. La amestecarea pulberii cu gelul trebuie utilizată o tehnică aseptică.
- Flaconul cu pulbere trebuie deschis rupând cu atenție capacul fără filet din aluminiu și îndepărtând dopul din cauciuc.
- La deschiderea flaconului cu gel, trebuie confirmat faptul că inelul de securizare se separă de capacul fără filet al flaconului. Dacă inelul de securizare a fost deja separat de capacul fără filet înainte de deschidere, flaconul cu gel trebuie aruncat și trebuie utilizat alt flacon cu gel, nou.
- Pulberea se transferă apoi în flaconul cu gel corespunzător.
- Pulberea și gelul trebuie amestecate până se obține un amestec uniform, de culoarea bronzului deschis până la maroniu deschis. Acest lucru necesită, de obicei, amestecarea pulberii și gelului timp de 1 până la 2 minute.
- Gelul trebuie preparat lângă patul pacientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/803/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Decembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea produsului în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață stabilește conținutul și formatul materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă. Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că, în momentul lansării, toți profesioniștii din domeniul sănătății din centrele specializate în arsuri, care se

preconizează că vor utiliza și/sau prescrie acest medicament, beneficiază de o instruire specifică și primesc un pachet educațional.

DAPP trebuie să efectueze o distribuție controlată a acestui medicament, pentru a se asigura că produsul nu este disponibil pentru utilizare la un centru până când cel puțin un chirurg de la centrul respectiv va fi beneficiat de instruire formală cu privire la utilizarea acestui medicament. Aceasta în plus față de materialul educațional pe care trebuie să-l primească toți utilizatorii potențiali.

Pachetul educațional trebuie să conțină următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul cu informații pentru pacient
- Pachetul de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Pachetul de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să reprezinte un ghid de tratament pas cu pas, care să includă informații despre următoarele elemente cheie:

Înainte de prescrierea acestui medicament

- Limitarea suprafeței totale care poate fi tratată la 15% STC la adulți și copii/adolescenți cu vârsta >3 ani; limitarea la 10% STC la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 ani.
- Riscul de reacții alergice și de reactivitate încrucișată, precum și contraindicația pentru pacienții alergici la ananas și papaină sau la o aplicare anterioară a produsului
- Riscul crescut de mortalitate la pacienții cu boli cardiopulmonare

Înainte de aplicarea acestui medicament

- Necesitatea managementului durerii
- Necesitatea curățării și pregătirii plăgii înainte de tratamentul, cu
 - Aplicarea unui pansament îmbibat cu o soluție antibacteriană timp de două ore înainte de aplicarea medicamentului
 - Protejarea zonelor cutanate adiacente
- Metoda de preparare a medicamentului și de aplicare pe zona cu plăgi

După aplicarea acestui medicament

- Îndepărtarea acestui medicament și a escarei dizolvate
- Evaluarea plăgii și avertizarea împotriva repetării tratamentului
- Managementul plăgii după tratamentul cu acest medicament, cu
 - Aplicarea unui pansament îmbibat cu o soluție antibacteriană timp de două ore
 - Efectuarea de proceduri de aplicare de grefe cât mai curând posibil după debridare
- Faptul că acest medicament poate determina o reacție alergică, o tendință crescută de sângerare și iritație locală severă, și că pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al semnelor și simptomelor acestora
- Faptul că pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al semnelor și simptomelor de infecție la nivelul plăgii și la nivel sistemic

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NexoBrid 5 g pulbere și gel pentru gel
concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține 5 g de concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină, corespunzând cu 0,09 g/g de concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină după amestecare (sau cu 5 g/55 g gel).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți pentru pulbere: Acid acetic, sulfat de amoniu.
Excipienți pentru gel: Carbomer 980, fosfat disodic anhidru, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și gel pentru gel

1 flacon de 5 g pulbere
1 flacon de 50 g gel

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pulbere și gel pentru amestecare înainte de aplicare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

Cutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A se păstra în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/803/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**NexoBrid pulbere (flacon)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NexoBrid 5 g pulbere pentru gel
concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un flacon conține 5 g de concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină, corespunzând cu 0,09 g/g de concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină după amestecare (sau cu 5 g/55 g gel).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic, sulfat de amoniu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru gel

5 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pulbere și gel pentru amestecare înainte de aplicare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

Cutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/803/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Gel pentru pulbere NexoBrid****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gel pentru 5 g NexoBrid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină: 0,09 g/g (sau 5 g/55 g gel) după amestecare.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Carbomer 980, fosfat disodic anhidru, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Gel
50 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pulbere și gel pentru amestecare înainte de aplicare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

Cutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A se păstra în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/803/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

NexoBrid 5 g pulbere și gel pentru gel concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este NexoBrid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de administrarea NexoBrid
3. Cum se utilizează NexoBrid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NexoBrid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NexoBrid și pentru ce se utilizează

Ce este NexoBrid

NexoBrid conține un amestec de enzime numit „concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină”, care este produs dintr-un extract din tulpina plantei ananas.

Pentru ce se utilizează NexoBrid

NexoBrid se utilizează la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele pentru a elimina țesutul ars de pe plăgi de arsură profundă sau parțial profundă a pielii.

NexoBrid poate reduce necesitatea sau amploarea îndepărtării chirurgicale a țesutului ars și/sau ale transplantului de piele.

2. Ce trebuie să știți înainte de administrarea NexoBrid

NexoBrid nu trebuie utilizat:

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic la bromelaină
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic la ananas
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic la papaya/papaină
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic la oricare dintre celelalte componente ale pulberii sau gelului (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să se utilizeze NexoBrid, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală de inimă;
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți diabet zaharat;
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți un ulcer gastric activ la nivelul stomacului;
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală vasculară (cu ocluzie vasculară);
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți vene mărite în zona din apropierea arsurii;
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți implanturi sau un stimulator cardiac sau șunt vascular;
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți probleme cu sângerarea sau dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați

- medicamente care subțiază sângele;
- plaga (plăgile) dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră a (au) intrat în contact cu substanțe chimice sau alte substanțe periculoase;
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală de plămâni;
- plămânii dumneavoastră sau copilului dumneavoastră au fost deteriorați de inhalarea fumului sau este posibil să fi fost;
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic la latex, înțepături de albină sau polen de măsline. În acest caz, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți avea reacții alergice și la NexoBrid.

Reacțiile alergice pot determina, de exemplu, dificultăți la respirație, umflare la nivelul pielii, urticarie, alte reacții pe piele, înroșire a pielii, tensiune arterială mică, puls rapid și disconfort abdominal sau o combinație de astfel de manifestări. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră observați vreunul dintre aceste semne sau simptome, informați imediat medicul sau cadrul medical.

Reacțiile alergice pot fi severe și pot necesita tratament medical.

În caz de contact cu pielea, clătiți NexoBrid cu apă. Acest lucru este necesar pentru a face ca o reacție alergică la NexoBrid să fie mai puțin probabilă.

Utilizarea NexoBrid pentru eliminarea țesutului ars poate determina febră, inflamarea plăgii sau infectarea plăgii și, posibil, la infecție generală. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți fi verificat în mod regulat pentru a se detecta prezența unor astfel de afecțiuni și vi se pot administra medicamente pentru prevenirea sau tratarea infecțiilor.

NexoBrid poate reduce capacitatea sângelui de a forma cheaguri, ceea ce crește riscul de sângerare. NexoBrid trebuie utilizat cu precauție dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți tratat cu medicamente care reduc capacitatea sângelui de a forma cheaguri (așa numite medicamente care subțiază sângele) sau dacă sunteți predispus la sângerare, ulcer la stomac, septicemie sau alte afecțiuni care v-ar putea produce sângerări dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. După tratamentul cu NexoBrid, medicul dumneavoastră poate verifica parametri de coagulare a sângelui.

Trebuie evitat contactul direct al NexoBrid cu ochii. Dacă NexoBrid ajunge la nivelul ochilor, spălați-i cu apă din abundență, timp de cel puțin 15 minute.

Pentru a împiedica problemele de vindecare a plăgii, plaga de arsură tratată va fi acoperită cât mai curând posibil cu substitute de piele temporare sau permanente sau cu pansamente.

NexoBrid nu trebuie utilizat în cazul plăgilor de arsuri chimice, arsuri electrice, al arsurilor la nivelul picioarelor la pacienții diabetici și la pacienți cu boală vasculară ocluzivă, al plăgilor contaminate și al plăgilor la care ar putea intra în contact cu materiale străine (de exemplu implanturi, stimulatori cardiace și șunturi) și/sau cu vasele mari de sânge, ochii sau alte părți importante ale corpului.

NexoBrid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Medicul dumneavoastră va fi precaut și va urmări semnele de coagulare redusă a sângelui sau de sângerare când prescrie alte medicamente care afectează coagularea sângelui, deoarece NexoBrid poate reduce coagularea sângelui.

NexoBrid poate:

- crește efectele anumitor medicamente care sunt inactivate de o enzimă hepatică numită CYP2C8 și CYP2C9. deoarece NexoBrid poate fi absorbit din plaga de arsură în circulația sângelui. Exemple de astfel de medicamente sunt:
 - amiodaronă (utilizată pentru tratarea anumitor forme de bătăi neregulate ale inimii),
 - amodiachină și clorochinină (utilizate pentru tratarea malariei și a anumitor forme de inflamație),
 - fluvastatină (utilizat pentru tratarea valorilor mari ale colesterolului),
 - pioglitazonă, repaglinidă, tolbutamidă și glipizidă (utilizate pentru tratarea diabetului),

- paclitaxel (utilizat pentru tratarea cancerului),
- torasemidă (utilizată pentru creșterea fluxului urinar),
- ibuprofen (utilizat pentru tratarea febrei, durerii și anumitor forme de inflamație),
- losartan (utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale mari),
- celecoxib (utilizat pentru tratarea anumitor forme de inflamație),
- warfarină (utilizată pentru a reduce coagularea sângelui), și
- fenitoină (utilizată pentru tratarea epilepsiei).
- intensifica reacția dumneavoastră sau copilului dumneavoastră la medicamentele pentru cancer fluorouracil și vincristină.
- cauza o scădere nedorită a tensiunii arteriale când sunteți tratat cu medicamente numite inhibitori ai ECA, utilizați pentru tratarea tensiunii arteriale mari și a altore afecțiuni.
- amplifică somnolența când se utilizează în același timp cu medicamente care pot cauza somnolență. Aceste medicamente includ, de exemplu, medicamente pentru somn, așa-numitele tranchilizante, unele medicamente pentru durere și antidepresivele.
- Sulfadiazina de argint sau iodura de povidonă aplicate la nivelul plăgii po reduce eficacitatea medicamentului.

Dacă nu sunteți sigur dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați vreunul dintre medicamentele menționate mai sus, întrebați medicul înainte de a se utiliza NexoBrid.

Sarcina și alăptarea

Utilizarea NexoBrid în timpul sarcinii nu este recomandată.

Ca măsură de precauție, trebuie să nu alăptați timp de cel puțin 4 zile după aplicarea NexoBrid.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

3. Cum se utilizează NexoBrid

NexoBrid poate fi aplicat doar izare de către specialiști în clinici specializate în arsuri. Va fi preparat chiar înainte de utilizare și aplicat de către un medic sau un alt profesionist în domeniul sănătății.

NexoBrid 5 g de pulbere amestecate în 50 g de gel se aplică cu o grosime cuprinsă între 1,5 și 3 milimetri pe o suprafață cu plăgi de arsură reprezentând 2,5% din suprafața corpului unui pacient adult.

Trebuie lăsat să acționeze timp de 4 ore, după care trebuie îndepărtat. Nu se recomandă o a doua aplicare și nici aplicări ulterioare.

- NexoBrid nu trebuie aplicat pe mai mult de 15% din suprafața totală a corpului la adulți și copii/adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani.
- La copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 ani, acest medicament nu trebuie aplicat pe mai mult de 10% din suprafața totală a corpului.

Instrucțiunile pentru prepararea gelului NexoBrid sunt furnizate la finalul acestui prospect, în secțiunea pentru personalul medical sau profesioniști din domeniul sănătății.

Înainte de aplicarea pe o plagă cu arsuri, pulberea NexoBrid se amestecă într-un gel. Acesta trebuie utilizat în interval de 15 minute după amestecare.

- NexoBrid va fi aplicat pe plaga curată, fără vezicule și umedă.
- Alte medicamente (cum sunt sulfadiazina de argint sau iodura de povidonă) vor fi îndepărtate de pe suprafața plăgii înainte de aplicarea NexoBrid.
- Înainte de aplicarea NexoBrid, va fi aplicat timp de 2 ore un pansament îmbibat cu o soluție antibacteriană.

- Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vi se va administra un medicament adecvat pentru prevenirea și tratarea durerii, cu cel puțin 15 minute înainte de aplicarea NexoBrid, precum și înainte de îndepărtarea NexoBrid.
- După îndepărtarea NexoBrid și eliminarea țesutului mort de la nivelul plăgii, va fi aplicat timp de alte 2 ore un pansament îmbibat cu o soluție antibacteriană.
- Flaconul care conține pulberea, flaconul cu gel și gelul preparat sunt destinate unei singure utilizări.

Dacă se utilizează prea mult NexoBrid

Dacă se aplică prea mult gel NexoBrid pe o plagă de arsură, gelul în exces poate fi șters.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apărea reacții alergice la NexoBrid, care pot determina, de exemplu, dificultăți la respirație, umflarea pielii, urticarie, înroșirea pielii, tensiune arterială mică, puls rapid și greață/vărsături/crampe la nivelul stomacului sau o combinație de astfel de manifestări. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră observați vreunul dintre aceste simptome sau semne, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau cadrul medical.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Durere în zona tratată a plăgii de arsură (chiar dacă sunt utilizate medicamente pentru a preveni sau diminua durerea cauzată de îndepărtarea țesutului ars)
- Infecție a plăgii de arsură, incluzând infecție a pielii din jurul plăgii (celulită)
- Complicații la nivelul plăgii, incluzând adâncirea, deschiderea plăgii, uscarea și descompunerea țesuturilor de la nivelul plăgii, incapacitatea pielii de a se vindeca în mod corespunzător
- Erupție trecătoare pe piele sau înroșirea zonei din jurul plăgii de arsură
- Reacții alergice care nu sunt grave precum erupția trecătoare pe piele.
- Bătăi rapide ale inimii
- Mâncărime în zona plăgii de arsură. Mâncărimea în zona plăgii de arsură este foarte frecventă ca parte a procesului normal de vindecare a arsurilor.

Mai puțin frecvente

- Echimoze în zona plăgii

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NexoBrid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați NexoBrid după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului cu pulbere, a flaconului cu gel și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2 °C-8 °C).

NexoBrid trebuie păstrat în poziție verticală, pentru ca gelul să rămână în partea de jos a flaconului și în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

NexoBrid trebuie utilizat în interval de 15 minute de la amestecarea pulberii cu gelul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NexoBrid

- Substanța activă (din pulberea din flacon) este reprezentată de un concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină: un flacon conține 5 g, corespunzând cu 0,09 g de concentrat de enzime proteolitice îmbogățite cu bromelaină după amestecare.
- Celelalte componente sunt:
 - o în pulbere: sulfat de amoniu și acid acetic
 - o în gel: carbomer 980, fosfat disodic anhidru, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată NexoBrid și conținutul ambalajului

NexoBrid este furnizat sub formă de pulbere și gel pentru gel (pulbere într-un flacon (5 g) și gel într-un flacon (50 g)), mărimea ambalajului: 1 cutie (un ambalaj conține un flacon cu pulbere și un flacon cu gel).

Pulberea NexoBrid este aproape albă până la bronz deschis, iar gelul este limpede și incolor.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Preparare și administrare

Din punct de vedere microbiologic și deoarece activitatea enzimatică a medicamentului scade progresiv după amestecare, medicamentului reconstituit trebuie utilizat imediat după preparare (în interval de 15 minute).

NexoBrid trebuie aplicat pe plaga umedă, curată și fără cheratină (se îndepărtează veziculele).

Trebuie eliminate de la nivelul plăgii medicamentele aplicate topic (cum sunt sulfadiazina de argint și iodura de povidonă), iar plaga trebuie curățată înainte de aplicarea NexoBrid.

Pregătirea pacientului și a suprafeței plăgii

- Poate fi tratată cu NexoBrid o suprafață totală a plăgii care să nu depășească 15% din STC adulți și copii/adolescenți cu vârsta >3 ani; la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 ani, acest medicament nu trebuie aplicat pe mai mult de 10% din STC.
- Debridarea enzimatică este o procedură dureroasă și necesită analgezie și/sau anestezie adecvată. Trebuie instituite măsurile de abordare terapeutică a durerii, care se practică în mod frecvent pentru schimbarea extensivă a pansamentelor; acestea trebuie inițiate cu cel puțin 15 minute înainte de aplicarea NexoBrid.
- Plaga trebuie curățată în profunzime și stratul superficial de cheratină sau veziculele trebuie îndepărtate de pe suprafața plăgii, deoarece cheratina poate izola escara de contactul direct cu NexoBrid și poate împiedica îndepărtarea escarelor de către NexoBrid.
- Trebuie aplicat timp de 2 ore un pansament îmbibat cu soluție antibacteriană.
- Înainte de aplicarea NexoBrid, trebuie îndepărtate toate medicamentele antibacteriene aplicate topic. Medicamentele antibacteriene rămase pot reduce activitatea NexoBrid, reducându-i eficacitatea.
- În jurul zonei de unde se dorește îndepărtarea escarei trebuie aplicată o barieră adezivă din unguent cu parafină, acesta fiind aplicat pe câțiva centimetri în afara zonei de tratament (utilizând un aplicator). Stratul de parafină nu trebuie să intre în contact cu zona care urmează să fie tratată, pentru a evita acoperirea escarei, izolând astfel escara de contactul direct cu NexoBrid.
Pentru a preveni iritarea posibilă a pielii cu excoriații de contactul accidental cu NexoBrid și posibilele sângerări ale răni, zonele cu leziuni acute cum sunt lăcerățiile sau inciziile de decomprimare trebuie protejate cu un strat de unguent gras steril sau pansament gras (de exemplu tifon cu vaselină Petrolatum Gauze). Acest medicament trebuie utilizat cu precauție pe zonele cu vene varicoase, pentru a preveni eroziunea peretelui venelor și riscul de sângerare.
- Plaga de arsuri trebuie stropită cu soluție sterilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Plaga trebuie să fie menținută continuu umedă în timpul procedurii de aplicare.

Prepararea gelului NexoBrid (amestecarea pulberii cu gelul)

- Pulberea și gelul NexoBrid sunt sterile. La amestecarea pulberii NexoBrid cu gelul trebuie utilizată o tehnică aseptică. Pulberea nu trebuie inhalată. Purtarea mănușilor și îmbrăcăminții de protecție, precum și a ochelarilor de protecție și a măștii chirurgicale este necesară.
- Flaconul cu pulbere NexoBrid trebuie deschis rupând cu atenție capacul fără filet din aluminiu și îndepărtând dopul din cauciuc.
- La deschiderea flaconului cu gel trebuie confirmat faptul că inelul de securizare se separă de capacul fără filet al flaconului. Dacă inelul de securizare a fost deja separat de capacul fără filet înainte de deschidere, flaconul cu gel trebuie aruncat și trebuie utilizat alt flacon cu gel, nou.

- Pulberea NexoBrid se transferă apoi în flaconul cu gel corespunzător.
- Pulberea și gelul NexoBrid trebuie bine amestecate până se obține un amestec uniform, de culoarea bronzului deschis până la maroniu deschis. Acest lucru necesită, de obicei, amestecarea pulberii și gelului NexoBrid timp de 1 până la 2 minute.
- Gelul NexoBrid trebuie preparat lângă patul pacientului.

Aplicarea NexoBrid

- Umeziți zona care urmează să fie tratată pulverizând soluție salină sterilă pe zona mărginită de bariera adezivă de unguent gras.
- În interval de 15 minute de la amestecare, NexoBrid trebuie aplicat topic la nivelul plăgii de arsură, într-un strat cu grosimea de 1,5 până la 3 milimetri.
- Plaga trebuie apoi acoperită cu un pansament care formează un strat ocluziv steril, aderând la materialul barierei adezive sterile aplicat conform instrucțiunilor de mai sus (vezi *Pregătirea pacientului și a suprafeței plăgii*). Gelul NexoBrid trebuie să umple tot pansamentul ocluziv și trebuie avută o grijă deosebită de a nu rămâne aer sub pansamentul ocluziv. Apăsarea ușoară a pansamentului ocluziv pe suprafața de contact cu bariera adezivă va asigura aderența între stratul ocluziv și bariera adezivă sterilă, realizându-se menținerea completă a NexoBrid pe suprafața de tratament.
- Plaga pansată trebuie acoperită cu un pansament moale, gros, lejer, fixat cu ajutorul unui bandaj.
- Pansamentul trebuie menținut timp de 4 ore.

Îndepărtarea NexoBrid

- Îndepărtarea NexoBrid este o procedură dureroasă și necesită analgezie și/sau anestezie adecvată. Trebuie administrate preventiv medicamente analgezice adecvate, cu cel puțin 15 minute înainte de aplicarea NexoBrid.
- După 4 ore de la tratamentul cu NexoBrid, pansamentul ocluziv trebuie îndepărtat, utilizând tehnici aseptice.
- Bariera adezivă trebuie îndepărtată utilizând un instrument steril cu margini neascuțite (de ex. o emплу spatulă pentru limbă).
- Escara dizolvată trebuie îndepărtată de pe plagă, fiind eliminată cu un instrument steril cu margini neascuțite.
- Plaga trebuie bine ștearsă mai întâi cu tifon sau șervețel uscat steril mare, urmat de un tifon sau șervețel steril îmbibat cu o soluție sterilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Zona tratată trebuie curățată până la apariția unei suprafețe roz cu puncte de sângerare sau a unui țesut albicios. Frecarea nu va îndepărta escarele nedizolvate aderente din zonele unde au mai rămas escare.
- Trebuie aplicat timp de alte 2 ore un pansament îmbibat în soluție antibacteriană.

Îngrijirea plăgii după debridare

- Zona debridată trebuie acoperită imediat cu substitute de piele temporare sau permanente sau cu pansamente pentru a preveni deshidratarea și/sau formarea de pseudoescare, și/sau infectarea.
- Înainte de aplicarea unui strat de piele permanentă sau a unui substitut temporar de piele pe o zonă proaspăt debridată enzimatic, trebuie aplicat un pansament ud, care va fi lăsat să se usuce.
- Înaintea aplicării grefelor sau a pansamentelor primare, zona debridată trebuie curățată și reîmprospătată, de exemplu prin periere sau răzuire, pentru a permite aderența pansamentului.
- Pe plăgile cu zone de arsuri profunde de gradul III trebuie aplicate autogrefe cât mai curând posibil după debridarea cu NexoBrid. Trebuie luată în considerare cu atenție aplicarea de straturi de piele permanentă (de exemplu autogrefe) la nivelul plăgilor profunde de gradul II, curând după debridarea cu NexoBrid.

Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

Fiecare flacon, gel sau gel reconstituit NexoBrid trebuie utilizat numai pentru un singur pacient.

Există rapoarte privind expunerea profesională la bromelaină, care a produs sensibilizare. Este posibil ca sensibilizarea să fi apărut din cauza inhalării pulberii de bromelaină. Reacțiile alergice la

bromelaină includ reacții anafilactice sau alte reacții de tip imediat, cu manifestări cum sunt bronhospasmul, angioedemul, urticaria și reacțiile la nivelul mucoaselor sau reacțiile gastrointestinale. La amestecarea pulberii NexoBrid cu gelul, este necesară manipularea adecvată, inclusiv purtarea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție, precum și ochelari de protecție și o mască chirurgicală. Pulberea nu trebuie inhalată.

A se evita expunerea accidentală a ochilor. În caz de expunere oculară, se irigă ochiul expus cu cantități mari de apă, timp de cel puțin 15 minute. În caz de expunere cutanată, se clătește NexoBrid cu apă.

Eliminare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.