

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NexoBrid 5 g polvo y gel para gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (5 g/55 g de gel).

Las enzimas proteolíticas son una mezcla de enzimas del tallo de *Ananas comosus* (planta de la piña).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y gel para gel

El polvo varía entre blancuzco y canela claro. El gel es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NexoBrid está indicado en todos los grupos de edad para la extracción de escaras en pacientes con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

4.2 Posología y forma de administración

La aplicación de este medicamento debe ser efectuada únicamente por profesionales sanitarios cualificados, en centros especializados en quemados.

Posología

Adultos

Se aplican 5 g de polvo en 50 g de gel a un 2,5% del área de superficie corporal total (ASCT), que corresponde aproximadamente a 450 cm² de un adulto con una capa de un espesor de 1,5 a 3 mm.

NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del ASCT (ver también la sección 4.4, Coagulopatía).

Población pediátrica

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta los 18 años)

NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del ASCT en pacientes pediátricos de 4 a 18 años.

Este medicamento no debe aplicarse a más de un 10% del ASCT en pacientes pediátricos de 0 a 3 años.

Debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de este medicamento en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada. No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No existe información sobre el uso en los pacientes con insuficiencia renal. Debe vigilarse atentamente a estos pacientes

Insuficiencia hepática

No existe información sobre el uso en los pacientes con insuficiencia hepática. Debe vigilarse atentamente a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. No es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

Uso cutáneo.

Antes del uso, el polvo debe mezclarse con el gel para generar un gel uniforme. Para conocer las instrucciones sobre la mezcla, ver sección 6.6.

Una vez mezclado, el gel debe aplicarse en una zona lesional húmeda, limpia y sin queratina (tras la extracción de las ampollas).

Cada vial, gel o gel reconstituido se debe utilizar para un solo uso exclusivamente.

Deben retirarse los medicamentos de uso tópico (como la sulfadiazina argéntica o la povidona yodada) de la zona lesional y la herida debe limpiarse antes de la aplicación del gel, ya que la escara saturada con medicamentos y sus residuos reduce su actividad y disminuye su eficacia.

Para conocer las instrucciones sobre la preparación del medicamento antes de la aplicación, ver sección 6.6.

Precaución que tomar antes de manipular o administrar el producto

Al mezclar este polvo del medicamento con el gel, es necesaria una manipulación adecuada, incluido el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica (ver sección 4.4). El polvo no se debe inhalar; ver sección 6.6.

Preparación del paciente y de la zona lesional

No puede tratarse un área lesional total mayor del 15% del ASCT con este medicamento (ver también la sección 4.4, Coagulopatía).

- El desbridamiento enzimático es un procedimiento doloroso y requiere analgesia o anestesia adecuadas. Debe administrarse tratamiento del dolor de acuerdo con las prácticas habituales para los cambios de apósitos de gran tamaño; esto debe iniciarse al menos 15 minutos antes de la aplicación de este medicamento.
- Debe limpiarse minuciosamente la herida y procederse a la extracción de la capa superficial de queratina o las ampollas de la zona lesional, ya que la queratina aislará la escara del contacto directo con el gel y evitará su extracción por su parte.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.
- Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación del gel. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden disminuir la actividad de este medicamento reduciendo su eficacia.

- La zona de la que desea extraer la escara debe rodearse con una barrera adhesiva de pomada de parafina estéril aplicándola unos centímetros por fuera de la zona de tratamiento (utilizando un dispensador). La capa de parafina no debe entrar en contacto con la zona que se desea tratar para evitar el recubrimiento de la escara, ya que aislaría a ésta del contacto directo con el gel. Para prevenir la posible irritación de la piel abrasionada por el contacto accidental con el gel y el posible sangrado de la herida, las zonas lesionales agudas como laceraciones o incisiones de escaratomía deben protegerse con una capa de pomada grasa estéril o un vendaje graso (p. ej. gasa de vaselina).
- Debe rociarse una solución isotónica estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio sobre la quemadura. La herida debe mantenerse húmeda durante el procedimiento de aplicación.

Aplicación del medicamento

- Humedecer el área que debe tratarse rociando una solución salina estéril en el área rodeada por la barrera adhesiva de pomada grasa.
- El gel debe aplicarse tópicamente en la quemadura humedecida en un plazo máximo de 15 minutos tras la realización de la mezcla, con un espesor de 1,5 a 3 milímetros.
- A continuación, la quemadura debe recubrirse con un apósito de película oclusiva estéril que se adhiera al material de la barrera adhesiva estéril aplicada conforme a las instrucciones previas (ver *Preparación del paciente y de la zona lesional*). El medicamento debe llenar la totalidad del apósito oclusivo y debe prestarse especial cuidado para no dejar aire bajo este apósito oclusivo. Ejerciendo una suave presión sobre el área de contacto del apósito oclusivo con la barrera adhesiva se garantiza la adherencia entre la película oclusiva y la barrera adhesiva estéril, así como el completo confinamiento del gel en la zona de tratamiento.
- La herida así preparada debe recubrirse con un apósito grueso, holgado y mullido, fijado con un vendaje.
- El apósito debe permanecer en la herida durante 4 horas.

Extracción del medicamento

- La extracción de este medicamento es un procedimiento doloroso y requiere analgesia o anestesia adecuadas. Deben administrarse medicamentos analgésicos preventivos adecuados como mínimo 15 minutos antes de la extracción del gel.
- Tras 4 horas de tratamiento con este medicamento, debe retirarse el apósito oclusivo mediante técnicas asépticas.
- La barrera adhesiva debe retirarse usando un instrumento estéril de bordes romos (p. ej., un depresor lingual).
- La escara disuelta debe retirarse de la herida eliminándola con un instrumento estéril de bordes romos.
- La herida debe limpiarse minuciosamente primero con una gasa o toalla seca estéril de gran tamaño y después con una gasa o toalla estéril impregnada en solución isotónica estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio. La zona tratada debe frotarse hasta la aparición de una superficie rosada con puntos hemorrágicos o un tejido blanquecino. Esta maniobra de frotamiento no extraerá la escara adherente sin disolver de las zonas donde ésta persista.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante otras 2 horas.

Cuidado de la herida tras el desbridamiento

- La zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones.
- Antes de aplicar una cubierta cutánea permanente o un sustituto cutáneo temporal a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe aplicarse un apósito húmedo a seco impregnado.
- Antes de la aplicación de los injertos o el apósito primario, debe limpiarse y refrescarse el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.
- En las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento. También debe evaluarse con cuidado la

implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaya/papaína (ver también la sección 4.4) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad

La capacidad de este medicamento (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta.

Se han comunicado reacciones alérgicas graves, como anafilaxia (con manifestaciones como erupción, eritema, hipotensión, taquicardia) en pacientes sometidos a desbridamiento con este medicamento (ver sección 4.8). En estos casos, se consideró posible la relación de causalidad con este medicamento, pero también debe considerarse una posible alergia a los medicamentos concomitantes, como los analgésicos opioides.

En la bibliografía médica se han notificado reacciones alérgicas a la bromelaína (incluidas reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales). No se observaron riesgos profesionales en un estudio que analizó la cantidad de partículas atmosféricas durante la preparación de este medicamento.

Además, se han notificado una reacción cutánea alérgica de tipo tardío (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuagues bucales), así como casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea.

Debe establecerse el historial de alergias antes de la administración (ver secciones 4.3 y 6.6).

Exposición cutánea

En caso de exposición cutánea, este medicamento debe aclararse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea (ver sección 6.6).

Sensibilidad cruzada

En la bibliografía médica se ha notificado sensibilidad cruzada entre la bromelaína y la papaya/papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

Analgesia

El desbridamiento enzimático es un procedimiento doloroso y solo debe administrarse después de establecer una analgesia o anestesia adecuadas.

Heridas para las que no se recomienda el uso de este medicamento

No se recomienda el uso de este tratamiento en:

- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.

- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.
- quemaduras en el pie en pacientes con diabetes y con enfermedad arterial oclusiva.
- quemaduras eléctricas.

Heridas para las que no existe experiencia o esta es limitada

No existe experiencia con el uso de este medicamento en las quemaduras perineales y genitales.

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar

Este medicamento debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar, incluidos los traumatismos pulmonares por quemadura presuntos o confirmados.

Uso en pacientes con varices

Este medicamento debe usarse con precaución en las zonas con varices, a fin de evitar la erosión de la pared venosa y el riesgo de sangrado.

Quemaduras faciales

Existen informes en la bibliografía médica sobre el uso exitoso de este medicamento en las quemaduras faciales. Los cirujanos sin experiencia en el uso de este medicamento no deben empezar a utilizarlo en las quemaduras faciales. Este medicamento debe usarse con precaución en estos pacientes.

Protección ocular

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Los ojos se deben proteger minuciosamente durante el tratamiento de las quemaduras faciales utilizando una pomada oftálmica grasa y una pomada de vaselina como barrera adhesiva para aislar y cubrir los ojos con una película oclusiva.

En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos. Se recomienda realizar una exploración oftálmica antes y después del desbridamiento.

Absorción sistémica

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas (ver sección 5.2).

Los datos farmacocinéticos para los pacientes con un ASCT mayor del 15% son limitados. Debido a consideraciones de seguridad (ver también la sección 4.4, Coagulopatía), este medicamento no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT) en adultos y pacientes pediátricos de 4 a 18 años.

Este medicamento no debe aplicarse a más de un 10% del ASCT en pacientes pediátricos de 0 a 3 años.

Prevención de las complicaciones en la herida

Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de este medicamento. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto (ver sección 4.2).

En los estudios clínicos, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos en el cierre de las heridas, que podrían asociarse con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las

heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas que no se curarán espontáneamente y a su debido tiempo por epitelización deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con este medicamento (ver la sección 5.1). También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con este medicamento (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

Coagulopatía

En la bibliografía médica, se ha notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinolisis. Durante el desarrollo clínico de este medicamento, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

El tratamiento no debe usarse en pacientes con trastornos de la coagulación que no estén controlados. Debe usarse con precaución en los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que afecten a la coagulación, y en pacientes con bajos recuentos plaquetarios y riesgo aumentado de hemorragias por otras causas como, p. ej., úlceras pépticas y sepsis.

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles signos de anomalías de la coagulación y de hemorragia.

Monitorización clínica

Además de la monitorización habitual en los pacientes quemados (p. ej., constantes vitales, estado en cuanto a volumen/agua/electrolitos, recuento sanguíneo completo, albúmina sérica y concentraciones de enzimas hepáticas), los pacientes tratados con este medicamento deben monitorizarse en busca de:

- Un aumento de la temperatura corporal.
- Signos de procesos inflamatorios e infecciosos locales y sistémicos.
- Situaciones que podrían precipitarse o empeorar como consecuencia de la premedicación analgésica (p. ej., dilatación gástrica, náuseas y riesgo de vómitos súbitos, estreñimiento) o de la profilaxis antibiótica (p. ej., diarrea).
- Signos de reacciones alérgicas locales o sistémicas.
- Efectos potenciales sobre la hemostasia (ver más arriba).

Retirada de los medicamentos antibacterianos de uso tópico antes de la aplicación de este medicamento

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de este medicamento. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden disminuir la actividad de este medicamento reduciendo su eficacia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Medicamentos que afectan a la coagulación

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinolisis. Por lo tanto, es necesario obrar con precaución y realizar una monitorización cuando se prescriban medicamentos concomitantes que afecten a la coagulación (ver también la sección 4.4.).

Sustratos de CYP2C8 y CYP 2C9

Este medicamento, cuando se absorbe, es un inhibidor del citocromo P 450 2C8 (CYP2C8) y P 450 2C9 (CYP2C9). Esto debe tenerse en cuenta si se usa en pacientes tratados con sustratos de CYP2C8 (incluidos amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

Medicamentos antibacterianos tópicos

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (p. ej., sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden reducir la eficacia de este medicamento (ver sección 4.4.).

Fluorouracilo y vincristina

La bromelaína puede potenciar las acciones defluorouracilo y vincristina. Se debe vigilar a los pacientes por si hubiese un aumento de la toxicidad.

Inhibidores de la ECA

La bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado. Se debe vigilar la presión arterial en los pacientes que reciban inhibidores de la ECA.

Benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos

La bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos). Esto se debe tener en cuenta al administrar dichos medicamentos.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en niños/adolescentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes para evaluar adecuadamente la capacidad de este medicamento para interferir con el desarrollo fetoembrionario (ver sección 5.3).

Dado que no se ha establecido todavía el uso seguro de este medicamento durante el embarazo, no se recomienda utilizarlo durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante al menos 4 días desde el inicio de la aplicación de NexoBrid.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de este medicamento sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en la población adulta agrupada procedente de los estudios MW2004, MW2005, MW2008 y MW2010 en el grupo del medicamento (203 pacientes en total) son pirexia y dolor (incidencia del 13,3 % y del 3,9 %, respectivamente).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en la población pediátrica agrupada (0 a 18 años) (89 pacientes en total) procedente de los estudios MW2004, MW2008 y MW2010 en el grupo del medicamento son pirexia y dolor (incidencia del 16,9 % y del 7,9 %, respectivamente).

Tabla de reacciones adversas hasta 3 meses después de la curación de la herida

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias de las reacciones adversas indicadas a continuación reflejan el uso de este medicamento para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia/anestesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación del tratamiento durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de este medicamento en la herida.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida, incluida celulitis*

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves, como erupción^a

No conocidos: Reacciones alérgicas graves, como anafilaxia^a

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Taquicardia*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Complicaciones de la herida*, erupción local, prurito local

Poco frecuentes: Hematoma intradérmico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia*

Frecuentes: Dolor local*

* Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación.

^a Ver sección 4.4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pirexia/hipertermia

En la población adulta agrupada de los estudios MW2004, MW2005, MW2008 y MW2010 con impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación del medicamento (ver sección 4.4), se notificó pirexia, hipertermia y aumento de la temperatura corporal en el 13,3% de los pacientes adultos tratados con este medicamento frente al 9,7% de los pacientes adultos tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar (PCE).

En los estudios iniciales sin impregnación con solución antibacteriana (estudios MW2001 y MW2002), se notificó pirexia o hipertermia en el 35,1% de los pacientes adultos tratados con este medicamento frente al 8,6% de los pacientes adultos tratados de acuerdo con las PCE.

En la población pediátrica agrupada de los estudios MW2004, MW2008 y MW2012 con impregnación rutinaria con solución antibacteriana antes y después del tratamiento, se notificó fiebre (pirexia) o hipertermia en el 16,9% de los pacientes tratados con este medicamento frente al 9,3% de los pacientes tratados de acuerdo con las PCE.

Dolor local

En la población adulta agrupada de los estudios MW2004, MW2005, MW2008 y MW2010, en los que se incluía la analgesia preventiva (tal como se especifica en la sección 4.2), se notificaron AA asociados al dolor en el 3,9% de los pacientes tratados con este medicamento frente al 3,5% de los pacientes tratados de acuerdo con las PCE.

En los estudios iniciales previos a la implementación de las medidas preventivas (estudios MW2001 y MW2002) con pacientes adultos, en los que se administró analgesia a demanda, se notificó dolor en el 23,4% de los pacientes tratados con este medicamento y en el 5,7% de los pacientes del grupo de las PCE.

En la población pediátrica agrupada de los estudios MW2004, MW2008 y MW2012 (tras la implementación de las medidas preventivas), se notificó dolor en el 7,9% de los pacientes tratados con este medicamento frente al 9,3% de los pacientes tratados de acuerdo con las PCE.

Infeción de la herida

En estudios con adultos agrupados con impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación del medicamento (estudios MW2004, MW2005, MW2008 y MW2010), la incidencia de infección de la herida fue mayor en el grupo de las PCE: 5,9% en el grupo del medicamento frente al 6,3% en el grupo de las PCE, mientras que la incidencia de la celulitis fue del 1,1% en el grupo del medicamento frente al 0,6% en el grupo de las PCE.

En la población pediátrica agrupada de los estudios MW2004, MW2008 y MW2012, se notificó infección de la herida en el 1,1 % de los pacientes del grupo del medicamento frente al 8,1 % de los pacientes del grupo de las PCE.

Complicaciones de la herida

Entre las complicaciones de la herida que se notificaron se encuentran: profundización, desecación o reapertura de la herida y pérdida/fracaso del injerto.

En las poblaciones adultas agrupadas de los estudios de fases 2 y 3, entre los que se incluían estudios pre- y posimpregnación con solución antibacteriana (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 y MW2010), y en los que participaron 280 pacientes tratados con este medicamento y 179 pacientes tratados según las PCE, se notificaron las incidencias siguientes: complicaciones de la herida en el 3,2% de los pacientes tratados con este medicamento frente al 1,7% de los pacientes tratados de acuerdo con las PCE, descomposición de la herida en el 1,1% de los pacientes tratados con este medicamento frente al 0,6% de los pacientes tratados de acuerdo con las PCE y pérdida/fracaso del injerto cutáneo en el 2,9% de los pacientes tratados con este medicamento frente al 2,2% de los pacientes tratados de acuerdo con las PCE.

En la población pediátrica agrupada de los estudios MW2004, MW2008 y MW2012, se notificó una incidencia similar de las complicaciones de la herida: un 5,6% en los pacientes tratados con este medicamento frente al 5,8% en los pacientes tratados de acuerdo con las PCE, así como pérdida/fracaso del injerto cutáneo en el 1,1% de los pacientes tratados con este medicamento frente al 2,4% de los pacientes tratados de acuerdo con las PCE.

Taquicardia

En la población adulta agrupada de los estudios de fases 2 y 3 (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 y MW2010), el 2,9% de los pacientes padeció taquicardia en un momento cercano al tratamiento con este medicamento. No se notificó taquicardia en el grupo del excipiente en gel ni en el grupo de las PCE.

En la población pediátrica agrupada de los estudios MW2004, MW2008 y MW2012, la incidencia de la taquicardia fue menor en el grupo de pacientes tratados con el medicamento (1,1%) que en el grupo de pacientes tratados de acuerdo con las PCE (3,5%).

Deberían considerarse causas alternativas de la taquicardia (p. ej., el proceso de la quemadura, otros procesos que causen dolor, fiebre y deshidratación).

Población pediátrica

La experiencia en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 18 años) incluye el uso de este medicamento en un estudio específico controlado con PCE (MW2012), en el que 69 pacientes fueron expuestos al medicamento (intervalo de edad: desde el nacimiento hasta los 18 años; ver sección 5.1 para la distribución por edades) y el uso en pacientes pediátricos en los estudios MW2004 y MW2008, que incluyeron 17 y 3 pacientes pediátricos, respectivamente (intervalo de edad: 4 a 17 años).

En general, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad en los adultos.

Dado el escaso número de reacciones adversas notificadas en cada grupo de edad, no es posible extraer conclusiones válidas en relación con las posibles diferencias relacionadas con la edad en el perfil de seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

El tratamiento con concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína preparado en una proporción polvo:gel de 1:5 (0,16 g por g de gel mezclado) en pacientes con quemaduras de espesor parcial profundo y/o completo en el contexto de un estudio clínico no dio lugar a hallazgos de seguridad significativamente diferentes en comparación con el tratamiento con concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína preparado en una proporción polvo:gel de 1:10 (0,09 g por 1 g de gel mezclado).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados para el tratamiento de heridas y úlceras, enzimas proteolíticas; código ATC: D03BA03.

Mecanismo de acción

La mezcla de enzimas de este medicamento disuelve la escara de las quemaduras. No se han identificado los componentes específicos responsables de este efecto. El principal constituyente es la bromelaína del tallo.

Eficacia clínica y seguridad

Durante el desarrollo clínico, se trató a un total de 536 pacientes con el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína.

Estudio DETECT (MW2010) - (Fase 3b)

Se trató de un estudio con 3 grupos, con enmascaramiento para el evaluador, aleatorizado y controlado, que comparó este medicamento, las pautas de cuidado estándar (PCE) y el tratamiento con un excipiente en gel en pacientes adultos con quemaduras térmicas EPP y/o FT. Las PCE incluyeron métodos quirúrgicos y no quirúrgicos para la extracción de la escara, según el criterio de los investigadores. Los pacientes de los grupos del medicamento y del excipiente en gel que aún presentaban escaras tras el periodo de tratamiento tópico recibieron tratamiento con las PCE.

Un total de 175 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:3:1 (este medicamento: PCE: excipiente en gel) y 169 pacientes recibieron tratamiento. La mediana de edad fue de 41 años, y el 70% y 30% eran de sexo masculino y femenino, respectivamente.

Se incluyó a 16 pacientes \geq 65 años (9,1%) en el estudio. Siete pacientes (9,3%) en el grupo del medicamento, 5 (6,7%) en el grupo de las PCE y 4 (16%) en el grupo del excipiente en gel. Los pacientes que presentaban una o más heridas diana debían recibir tratamiento para la extracción de la escara. El porcentaje medio del ASC de todas las heridas diana por paciente fue del 6,1%. La mayoría de los pacientes (82%) presentó 1 o 2 heridas diana.

La variable primaria fue la incidencia de extracción completa de la escara ($> 95\%$) en comparación con el excipiente en gel. Las variables secundarias fueron el tiempo en completar la extracción de la escara, la incidencia de la escisión quirúrgica y la hemorragia relacionada con el desbridamiento en comparación con las PCE. El tiempo de curación de la herida y los aspectos cosméticos y funcionales a largo plazo, que se midieron según la Escala Modificada de Vancouver para cicatrices (MVSS, por sus siglas en inglés) tras los 12 meses de seguimiento, se analizaron como variables de la seguridad.

Incidencia de extracción completa de la escara en el estudio DETECT

	NexoBrid (EE/N)	Excipiente en gel (EE/N)	Valor de p
Incidencia de extracción completa de la escara	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	$p < 0,0001$

EE=Extracción de la escara

En comparación con las PCE, este medicamento produjo reducciones significativas en la incidencia de extracción quirúrgica de la escara (tangencial/menor/avulsión/Versajet o escisión por dermabrasión), en el tiempo para completar la extracción de la escara y en la hemorragia relacionada con la extracción de la escara, como se muestra más adelante. Se observó una eficacia similar para la extracción de la escara en la población de edad avanzada.

Incidencia de la escisión quirúrgica de la escara, tiempo para completar la extracción de la escara y hemorragia en el estudio DETECT

	NexoBrid (N=75)	PCE (N=75)
Incidencia de la escisión quirúrgica (número de pacientes)	4,0% (3)	72,0% (54)

	NexoBrid (N=75)	PCE (N=75)
Media de tiempo para completar la extracción de la escara	1,0 días	3,8 días
Hemorragia relacionada con la extracción de la escara	14,2 ±512,4 ml	814,5 ±1020,3 ml

Datos a largo plazo (12 y 24 meses después del cierre de la herida)

El ensayo de fase 3 (DETECT) incluía un seguimiento a largo plazo para evaluar los aspectos cosméticos y funcionales en las visitas de seguimiento a los 12 y 24 meses. A los 12 meses, la evaluación de la cicatriz con la Escala Modificada de Vancouver para cicatrices (MVSS, por sus siglas en inglés) mostró resultados comparables entre este medicamento, las PCE y el excipiente en gel, con puntuaciones medias de 3,70, 5,08 y 5,63, respectivamente. A los 24 meses, las puntuaciones medias en la escala MVSS fueron de 3,04, 3,30 y 2,93, respectivamente.

Los análisis estadísticos indicaron la no inferioridad (margen de NI predefinido de 1,9 puntos) del tratamiento con este medicamento en comparación con las PCE y mostraron que el tratamiento con este medicamento no tiene un efecto perjudicial clínicamente significativo sobre los aspectos cosméticos y funcionales de las cicatrices por quemaduras con las PCE a los 24 meses del cierre de la herida.

Las medidas de funcionalidad y calidad de vida a los 12 y 24 meses fueron similares entre los grupos de tratamiento. Las puntuaciones en la Escala Funcional de las Extremidades Inferiores (LEFS), las puntuaciones medias en el cuestionario QuickDASH, las evaluaciones del arco de movimiento y la calidad de vida a largo plazo, evaluada según el EQ-5D VAS (escala visual análoga) y la escala Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Seguridad cardiaca

En un estudio auxiliar sobre seguridad cardiaca, se utilizaron los electrocardiogramas (ECG) de hasta 150 pacientes para evaluar los posibles efectos del medicamento en los parámetros del ECG. El estudio no mostró un efecto claro de este medicamento en la frecuencia cardiaca, el intervalo PR, la duración del QRS (despolarización cardiaca) y la repolarización cardiaca (QTc). No hubo nuevos cambios morfológicos clínicamente relevantes en el ECG que pudieran ser preocupantes.

Estudio MW2004 (Fase 3)

Se trató de un estudio confirmatorio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, en régimen abierto, de fase 3, que evaluó el tratamiento con este medicamento en comparación con las PCE en pacientes hospitalizados con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y/o completo que afectaban a un 5–30% ASCT, pero con un área quemada total no superior al 30% del ASCT. La media del área de heridas diana tratadas en el porcentaje del ASCT fue de 5,1±3,5 para este medicamento y de 5,2±3,4 para las PCE.

El intervalo etario del grupo tratado con este medicamento era de 4,4 a 55,7 años y el del grupo tratado con las PCE de 5,1 a 55,7 años.

Las variables coprimarias para el análisis de eficacia fueron:

- el porcentaje de heridas de espesor parcial profundo que requirió escisión o dermoabrasión, y
- el porcentaje de heridas de espesor parcial profundo en la que se implantaron autoinjertos.

La variable secundaria coprimaria sólo se puede evaluar en las heridas de espesor parcial profundo sin zonas con afectación del espesor completo, dado que las quemaduras de espesor completo siempre requieren la implantación de injertos.

Los datos de eficacia generados en este estudio para todos los grupos de edad combinados, así como de un análisis por subgrupos para niños y adolescentes, se resumen a continuación.

	NexoBrid	PCE	Valor de p
Heridas de espesor parcial profundo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)			
Número de heridas	106	88	
% de heridas que precisaron cirugía	15,1%	62,5%	<0,0001

% de área lesional escindida o dermoabrasionada ¹ (media ± DE)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*			
Número de heridas	106	88	
% de heridas en las que se implantaron autoinjertos	17,9%	34,1%	0,0099
% de área lesional en la que se implantaron autoinjertos (media ± DE)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)			
Número de heridas	163	170	
% de heridas que precisaron cirugía	24,5%	70,0%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada ¹ (media ± DE)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida (tiempo transcurrido desde el FCI**)			
Número de pacientes ²	70	78	
Días hasta el cierre de la última herida (media ± DE)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
Tiempo transcurrido hasta la extracción exitosa de la escara			
Número de pacientes	67	73	
Días (media ± DE) desde el consentimiento	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	
Pacientes en los que no se notificó una extracción exitosa de la escara	7	8	

¹ Medida en la primera sesión, si hubo más de una sesión quirúrgica.

² Todos los pacientes aleatorizados para los que se disponía de datos sobre el cierre completo de la herida.

*La variable sólo se puede evaluar en las heridas de espesor parcial profundo sin zonas con afectación del espesor completo, dado que las quemaduras de espesor completo siempre requieren la implantación de injertos.

** Formulario de consentimiento informado

Datos a largo plazo

Se evaluó la formación de cicatrices a largo plazo y la calidad de vida de los adultos y los niños que participaron en el estudio MW2004 en un estudio de extensión observacional y con enmascaramiento para el evaluador del MW2004.

La población inscrita de 89 pacientes con 72 adultos y 17 pacientes pediátricos (<18 años) fue representativa de la población del estudio MW2004.

La evaluación de las cicatrices a los 2-5 años, utilizando la escala MVSS, mostró resultados comparables entre los grupos del estudio con una puntuación media total de 3,12 frente a 3,38 para el medicamento y las PCE, respectivamente ($p = 0,88$).

La calidad de vida se evaluó en los adultos utilizando el cuestionario SF-36. Las puntuaciones medias en los diversos parámetros fueron similares en ambos grupos. La puntuación general del componente físico (51,1 frente a 51,3, respectivamente) y la puntuación general del componente mental (51,8 frente a 49,1, respectivamente) fueron comparables entre ambos grupos.

Estudio pediátrico MW2012 (CIDS)

Se trata de un estudio aleatorizado (1:1), en régimen abierto, controlado con PCE y de grupos paralelos en 145 pacientes hospitalizados (0 a 18 años) con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo o completo que afectaban del 1 al 30% del área de superficie corporal total (media del área

de heridas diana: 5,57% del ASCT). Los pacientes fueron aleatorizados a este medicamento (2 g de polvo en 20 g de gel por 180 cm² durante 4 horas) o a las PCE (procedimientos quirúrgicos o no quirúrgicos para la extracción de la escara). Hubo tres variables coprimarias: la mediana de tiempo para completar la extracción de la escara, el % de área lesional escindida quirúrgicamente y los aspectos cosméticos y funcionales de la piel al cabo de 12 meses tras el cierre de la herida (puntuación de la escala MVSS). Los datos demográficos y los resultados principales se presentan en la tabla a continuación.

Un total de 145 pacientes fueron aleatorizados e incluidos en el conjunto de análisis completo (CAC): 72 en el grupo del medicamento y 73 en el grupo de las PCE. De estos, 139 (95,9%) pacientes fueron tratados e incluidos en el conjunto de análisis de seguridad (CAS): 69 (95,8%) en el grupo del medicamento y 70 (95,9%) en el grupo de las PCE.

La distribución por edades fue la siguiente (medicamento frente a PCE): de 0 a 11 meses, 4 frente a 4; de 12 a 23 meses, 19 frente a 18; de 24 meses a 3 años, 15 frente a 15; de 4 a 11 años, 25 frente a 25; y de 12 a 18 años, 9 frente a 11.

En general, la edad, raza, altura, peso e índice de masa corporal (IMC) de los pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento. A nivel de pacientes, la ASCT porcentual media de las heridas diana fue del 5,85% para los pacientes del grupo del medicamento y del 5,30% para los pacientes del grupo de las PCE.

Resultados de eficacia:

En comparación con las PCE, el tratamiento con el medicamento resultó en una mediana de tiempo significativamente menor para completar la extracción de la escara y un porcentaje medio significativamente menor del área lesional escindida quirúrgicamente para la extracción de la escara. Los pacientes tratados con este medicamento precisaron menos escisiones quirúrgicas que los tratados con PCE (ver tabla).

Resultados a largo plazo (12 meses)

En relación con los aspectos cosméticos y funcionales evaluados al cabo de 12 meses, que se midieron según la escala MVSS, se demostró la no inferioridad del tratamiento con el medicamento en comparación con las PCE (valor de p<0,0001) con un margen de no inferioridad de 1,9.

Estudio pediátrico MW2012 (CIDS)

	NexoBrid (N=72)	PCE (N=73)	Valor de p
Edad (media, DE)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
Variables			
Tiempo para completar la extracción de la escara			
Mediana, días (CAC)	0,99	5,99	0,0008
% de área lesional escindida quirúrgicamente (CAC)			
Media ± DE (CAC)	1,5±12,13	48,1±46,58	<0,0001
MVSS al cabo de 12 meses			
Media ± DE (CAC)	3,83±2,876	4,86±3,256	<0,0001 (no inferioridad demostrada)
Incidencia de la escisión quirúrgica (%)			
Proporción y número de pacientes que precisaron una escisión quirúrgica para la extracción de la escara (CAC)*	8,33	64,38	

Tiempo medio hasta el cierre de la última herida – datos observados (días)			
Media ± DE (CAC)	28,65±16,56	27,74±18,154	

* En un análisis de subgrupos por grupo de edad, se demostró de forma constante la superioridad de este medicamento frente a las PCE en cada grupo de edad.

El cambio medio en la hemoglobina tras los procedimientos de extracción de la escara tanto a nivel de pacientes como a nivel de procedimientos fue inferior para los pacientes tratados con el medicamento en comparación con las PCE.

Tiempo transcurrido hasta completar el cierre de la herida

El tiempo transcurrido hasta completar (>95%) el cierre de la herida a nivel de heridas diana fue comparable entre los grupos de tratamiento con el medicamento y las PCE. En la población adulta agrupada, el tiempo medio estimado de Kaplan-Meier hasta completar el cierre de la herida (datos agrupados de las heridas diana en un paciente) fue (este medicamento [N=280] frente a las PCE [N=179]): 32 (IC del 95%: 29,0-34,0) días frente a 28 (IC del 95%: 24,0-29,0) días, respectivamente. En la población pediátrica agrupada, el tiempo hasta completar (>95%) el cierre de la herida a nivel de heridas diana fue comparable entre los grupos de tratamiento con el medicamento y las PCE. El tiempo medio estimado de Kaplan-Meier fue (este medicamento [N=89] frente a las PCE [N=86]): 31 (IC del 95%: 27,0-36,0) días frente a 31 (IC del 95%: 24,0-37,0) días, respectivamente.

Los resultados de ambas poblaciones respaldan la no inferioridad del medicamento en comparación con las PCE, de acuerdo con un margen de no inferioridad de 7 días.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Población adulta

Absorción

Los análisis exploratorios farmacocinéticos se realizaron en un subgrupo de pacientes tratados con este medicamento que participaron en el estudio MW2010 (DETECT).

Se observaron indicios de exposición sistémica sérica en todos los pacientes tras la administración tópica de este medicamento. En general, parece que se absorbe rápidamente, con un valor medio de $T_{máx}$ de 4,0 horas (duración de aplicación del tratamiento). La exposición al medicamento se observó con concentraciones séricas cuantificables en las 48 horas posteriores a la administración de la dosis.

Los resultados de la exposición del estudio MW2010 se incluyen a continuación.

No todos los pacientes presentaron valores pasadas las 4 horas; por tanto, los valores del $AUC_{última}$ en algunos pacientes solo abarcan 4 horas de exposición frente a las 48 horas en otros pacientes.

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los valores de $C_{máx}$ y AUC_{0-4} frente a la dosis o el porcentaje de ASCT; esto sugiere un aumento de la exposición dependiente de la dosis/área de tratamiento. La profundidad de la herida tratada con el medicamento tiene una repercusión insignificante en la exposición sistémica.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos* medidos en todos los pacientes del estudio MW2010

ID del estudio	N	$T_{máx}$ Media (rango) (h)	$C_{máx}$ (ng/ml)	$C_{máx}/Dosis$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dosis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{última}$ (h*ng/ml)	$AUC_{última}/Dosis$ (h*ng/ml/g)
MW2010	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Mín=30,7) (Máx=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

*Los valores se presentan como media ± DE, excepto el $T_{máx}$, que se presenta como Media (mín-máx).

$AUC_{última}$ =área bajo la curva hasta el último momento medible, AUC_{0-4} =área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento 0 hasta las 4 h, $C_{máx}$ =concentración máxima observada, $T_{máx}$ =tiempo en el que se observó la concentración máxima.

Distribución

Según un informe bibliográfico, en el plasma aproximadamente un 50 % de la bromelaína se une a las antiproteinasas plasmáticas humanas, macroglobulina α_2 y antitrombina α_1 .

Eliminación

Los valores medios de semivida de eliminación oscilaron entre las 12 y las 17 horas, lo que respalda la disminución de la presencia en el suero sanguíneo 72 horas después del tratamiento.

En la evaluación, la mayoría de los pacientes no tenía concentraciones cuantificables transcurridas 72 horas.

Población pediátrica

Los análisis exploratorios farmacocinéticos se realizaron en un subestudio FC del estudio MW2012 (CIDS). Los análisis se llevaron a cabo en relación con la concentración sérica del medicamento frente a datos temporales.

Se extrajeron muestras de sangre para FC de 16 pacientes tratados con el medicamento. Todos los pacientes recibieron una única aplicación.

Se observaron indicios de exposición sistémica sérica en todos los 16 pacientes para los que se disponía de muestras FC. Las concentraciones aumentaron relativamente rápido, con unos valores medios de $T_{máx}$ de 2 a 4 horas, lo que corresponde al periodo de administración tópica.

La exposición sistémica al medicamento estaba correlacionada con la dosis tópica administrada. Los resultados de la exposición se enumeran en la tabla a continuación.

Resumen de los parámetros FC medidos en los pacientes del estudio MW2012

(Años de los grupos de edad)	N *	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (ng/ml)	$C_{máx}/Dosis$ (ng/ml/g)	AUC_{0-4} (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dosis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{última}$ (h*ng/ml)	$AUC_{última}/Dosis$ (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

* Se incluyó a 10 pacientes en los análisis FC principales.

Eliminación

La mayoría de los pacientes no tenía concentraciones cuantificables del medicamento transcurridas 48 horas, y, al cabo de 72 horas, ya no se observaron concentraciones cuantificables en ningún paciente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Este medicamento no causó irritación significativa cuando se aplicó sobre piel intacta de cerdos enanos, pero causó irritación y dolor graves cuando se aplicó sobre piel dañada (abrasionada).

Una única perfusión intravenosa de una solución preparada con el medicamento en polvo en el cerdo enano se toleró bien en niveles de dosificación de hasta 12 mg/kg (con los que se alcanzaron concentraciones plasmáticas 2,5 veces superiores a la concentración plasmática en seres humanos tras la aplicación de la pauta de administración clínica propuesta al 15% de la ASCT), pero dosis mayores fueron francamente tóxicas y causaron hemorragias en diversos tejidos. Las inyecciones intravenosas repetidas de dosis de hasta 12 mg/kg cada tres días en el cerdo enano fueron bien toleradas durante las

cuatro primeras inyecciones, pero se observaron signos clínicos graves de toxicidad (p. ej., hemorragias en varios órganos) tras las dos inyecciones restantes. Estos efectos todavía eran observables tras el periodo de recuperación de 2 semanas.

Los hallazgos toxicológicos del medicamento en cerdos enanos jóvenes fueron similares a los observados en adultos. La administración tópica del medicamento (0,09 g/g) a cerdos jóvenes (2 meses) no causó ningún hallazgo toxicológico local y sistémico relevante cuando se aplicó a quemaduras utilizando una formulación y pauta posológica relevante para el uso del producto en humanos. Tras las inyecciones intravenosas repetidas de dosis de 4, 8 y 12 mg/kg cada 3 días en los cerdos enanos jóvenes, se observaron cambios relacionados después de la quinta dosis el día 10 en todos los grupos de dosis. Los hallazgos incluyeron convulsiones y enrojecimiento de la piel, así como otros hallazgos como, por ejemplo, disminución de la actividad, dificultad para respirar y ataxia en algunos de los animales.

Se observó una tendencia de aumento de los intervalos QT y QTc el día 10 después de la administración de la dosis en los animales tratados. Estos valores se obtuvieron tras las observaciones clínicas significativas descritas anteriormente.

En los ensayos de desarrollo fetoembrionario en ratas y conejos, este medicamento administrado por vía intravenosa no mostró datos indicativos de toxicidad directa ni indirecta para el feto o embrión en desarrollo. Sin embargo, los niveles de exposición materna fueron considerablemente menores que los máximos notificados en el contexto clínico (10-500 veces menores que el AUC humana, 3-50 veces menores que la C_{max} humana). Dado que este medicamento se toleró mal en los animales progenitores, estos estudios no se consideran relevantes para la evaluación del riesgo en los seres humanos. Este medicamento no mostró actividad genotóxica cuando se investigó en el grupo estándar de estudios *in vitro* e *in vivo*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sulfato de amonio
Ácido acético

Gel

Carbómero 980
Fosfato de disodio anhidro
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Desde el punto de vista microbiológico y dado que la actividad enzimática del producto disminuye progresivamente tras la mezcla, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente después de su preparación (en un plazo máximo de 15 minutos).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en posición vertical para mantener el gel en el fondo del frasco y en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 g de polvo en un vial (vidrio tipo II), precintado con una goma (bromobutilo) y un tapón y recubierto con una cápsula de cierre (aluminio), y 50 g de gel en un frasco (borosilicato, vidrio tipo I), precintado con un tapón de goma y recubierto con un cierre de rosca (polipropileno de seguridad inviolable).

Tamaño de envase de 1 vial de polvo y un frasco de gel.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Existen notificaciones de exposición ocupacional a la bromelaína que llevaron a una sensibilización. La sensibilización puede haber ocurrido a causa de la inhalación de polvo de bromelaína. Entre las reacciones alérgicas a la bromelaína se encuentran reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales. Cuando se mezcle este medicamento polvo con el gel, es necesaria una manipulación adecuada, incluido el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica (ver sección 4.4). El polvo no debe inhalarse; ver sección 4.2.

Debe evitarse la exposición ocular accidental. En caso de exposición ocular, los ojos expuestos deben irrigarse con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos. En caso de exposición cutánea, el medicamento debe eliminarse aclarándolo con agua.

Preparación del gel (mezcla del polvo con el gel)

- El polvo y gel son estériles. Debe usarse una técnica aséptica cuando se mezcle el polvo con el gel.
- El vial de polvo debe abrirse despegando cuidadosamente la cápsula de cierre de aluminio y retirando el tapón de goma.
- Cuando se abra el frasco de gel, debe confirmarse que el anillo de seguridad inviolable se está separando de la cápsula de cierre del frasco. Si el anillo de seguridad inviolable ya estaba separado de la cápsula de cierre antes de la apertura, debe desecharse el frasco de gel y usarse otro frasco de gel nuevo.
- El polvo se transfiere a continuación al frasco de gel correspondiente.
- El polvo y el gel deben mezclarse minuciosamente hasta obtener una mezcla uniforme de color canela claro a marrón claro. Para esto suele ser necesario mezclar el polvo y el gel durante 1 a 2 minutos.
- El gel debe prepararse a la cabecera del paciente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MediWound Germany GmbH
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Alemania

e-mail: info@mediwound.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/803/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/diciembre/2012

Fecha de la última renovación: 12/agosto/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

MediWound Ltd.
42 Hayarkon St.
81227 Yavne
Israel

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPSSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) acordará el contenido y el formato del programa educativo con la autoridad nacional competente. El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá asegurar que, en el momento del lanzamiento, todos los profesionales sanitarios de los centros especializados en quemados que se prevé vayan a utilizar y/o prescribir este medicamento reciban una formación específica y un paquete educativo.

El TAC debe acometer una distribución controlada de este medicamento para asegurar que el producto no se encuentre disponible para uso en un centro hasta que al menos un cirujano del mismo haya recibido formación reglada en el uso de este medicamento. Esto es un requisito adicional al material educativo que deben recibir todos los usuarios potenciales.

El paquete educativo debe contener los siguientes elementos:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y Prospecto de Información para el Paciente
- Paquete de información para los profesionales sanitarios

El paquete de información para los profesionales sanitarios debe ser una guía terapéutica paso a paso que incluya información sobre los siguientes elementos clave:

Antes de prescribir este medicamento

- La limitación del área total que puede tratarse al 15% del ASCT en adultos y niños/adolescentes >3 años; la limitación al 10% del ASCT en niños de 0 a 3 años
- El riesgo de reacción alérgica y de reactividad cruzada y la contraindicación en pacientes alérgicos a la piña y la papaína o a una aplicación previa del producto
- El riesgo de mortalidad aumentada en los pacientes con enfermedades cardiopulmonares

Antes de aplicar este medicamento

- La necesidad de tratar el dolor
- La necesidad de limpiar y preparar la herida antes del tratamiento mediante
 - la aplicación de un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante dos horas antes de la aplicación del medicamento
 - la protección de las zonas cutáneas circundantes
- El método de preparación del medicamento y su aplicación a la zona lesional

Después de aplicar este medicamento

- La extracción de este medicamento y de la escara disuelta
- La evaluación de la herida y la advertencia frente a cualquier repetición del tratamiento
- El cuidado de la herida tras el tratamiento con este medicamento mediante
 - la aplicación de un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante dos horas
 - la realización de procedimientos de implantación de injertos lo antes posible tras el desbridamiento
- El hecho de que este medicamento puede causar una reacción alérgica, una tendencia aumentada a sufrir hemorragias y una irritación local grave y de que debe monitorizarse a los pacientes en busca de signos o síntomas de estos problemas
- El hecho de que debe monitorizarse a los pacientes en busca de signos y síntomas de infecciones sistémicas y de la herida

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NexoBrid 5 g polvo y gel para gel
concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes del polvo: ácido acético, sulfato de amonio.

Excipientes del gel: carbómero 980, fosfato de disodio anhidro, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y gel para gel

1 vial de 5 g de polvo
1 frasco de 50 g de gel

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Polvo y gel para mezclar antes de la aplicación.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Uso cutáneo.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Conservar en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**NexoBrid polvo (vial)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NexoBrid 5 g polvo para gel
concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína

2. PRINCIPIO ACTIVO

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, sulfato de amonio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para gel
5 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Polvo y gel para mezclar antes de la aplicación.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Uso cutáneo.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Gel para NexoBrid polvo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gel para NexoBrid 5 g

2. PRINCIPIO ACTIVO

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína: 0,09 g/g (o 5 g/55 g de gel) tras la mezcla.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: carbómero 980, fosfato de disodio anhidro, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Gel

50 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Polvo y gel para mezclar antes de la aplicación.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Uso cutáneo.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Conservar en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MediWound Germany GmbH

Hans-Sachs-Strasse 100

65428 Rüsselsheim

Alemania

e-mail: info@mediwound.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/803/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

NexoBrid 5 g polvo y gel para gel concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es NexoBrid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NexoBrid
3. Cómo usar NexoBrid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NexoBrid
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NexoBrid y para qué se utiliza

Qué es NexoBrid

NexoBrid contiene una mezcla de enzimas llamada "concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína", que se produce de un extracto del tallo de la planta de la piña.

Para qué se utiliza NexoBrid

NexoBrid se utiliza para extraer el tejido quemado de quemaduras cutáneas profundas o parcialmente profundas en adultos, adolescentes y niños de todas las edades.

El uso de NexoBrid puede reducir la necesidad o la extensión de la extracción quirúrgica de tejido quemado y/o los trasplantes de piel.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NexoBrid

No use NexoBrid:

- si usted o su hijo son alérgicos a la bromelaína
- si usted o su hijo son alérgicos a la piña
- si usted o su hijo son alérgicos a la papaya/papaína
- si usted o su hijo son alérgicos a cualquiera de los demás componentes del polvo o gel (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes empezar a usar NexoBrid si:

- usted o su hijo padecen una enfermedad cardiaca;
- usted o su hijo padecen diabetes;
- usted o su hijo tienen una úlcera péptica activa en el estómago;
- usted o su hijo padecen una enfermedad vascular (con oclusión vascular);
- usted o su hijo tienen venas agrandadas en la zona próxima a la quemadura;
- usted o su hijo tienen implantes o marcapasos o una derivación vascular;
- usted o su hijo tienen problemas con las hemorragias o toman medicamentos anticoagulantes;
- su(s) herida(s) o la(s) de su hijo han estado en contacto con químicos y otras sustancias peligrosas;

- usted o su hijo padecen una enfermedad pulmonar;
- usted o su hijo presentan o podrían presentar daños pulmonares debidos a la inhalación de humo;
- usted o su hijo son alérgicos al látex, las picaduras de abeja o el polen de olivo. En este caso, usted o su hijo pueden sufrir también reacciones alérgicas a NexoBrid.

Las reacciones alérgicas pueden causar, por ejemplo, dificultades respiratorias, hinchazón de la piel, ronchas, otras reacciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, presión arterial baja, frecuencia cardíaca elevada y molestias abdominales, o una combinación de estos efectos. Si usted o su hijo notan cualquiera de estos signos o síntomas, informe a su médico o cuidador inmediatamente.

Las reacciones alérgicas pueden ser graves y necesitar tratamiento médico.

En caso de contacto con la piel, elimine NexoBrid aclarándolo con agua. Con esto se pretende reducir la probabilidad de una reacción alérgica a NexoBrid.

El uso de NexoBrid para extraer tejido quemado puede causar fiebre e inflamación o infección de la herida y, posiblemente, una infección general. Es posible que a usted y a su hijo se les examine periódicamente en busca de estos posibles problemas y puede que reciban medicamentos para prevenir o tratar las infecciones.

NexoBrid puede reducir la capacidad de la sangre para formar coágulos, lo que aumenta el riesgo de hemorragia. NexoBrid debe usarse con precaución si usted o su hijo están tomando medicamentos que reducen la capacidad de la sangre para formar coágulos (denominados anticoagulantes) o si usted o su hijo tienen una tendencia general a sangrar, una úlcera de estómago, una intoxicación en la sangre u otro problema que les pudiera causar hemorragias. Tras el tratamiento con NexoBrid, es posible que su médico compruebe sus niveles de coagulación sanguínea.

Debe evitarse el contacto directo de NexoBrid con los ojos. Si NexoBrid entra en los ojos, lávelos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

Para prevenir problemas de curación de la herida, la quemadura tratada se recubrirá lo antes posible con apósticos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes.

NexoBrid no debe usarse en quemaduras químicas, quemaduras eléctricas, quemaduras en el pie en pacientes con diabetes o con enfermedad arterial oclusiva, quemaduras contaminadas ni quemaduras en las que pudiera entrar en contacto con materiales extraños (por ejemplo, implantes, marcapasos y derivaciones) o con vasos sanguíneos de gran calibre, los ojos u otras partes importantes del cuerpo. NexoBrid se debe utilizar con precaución en las zonas con varices (venas retorcidas y agrandadas) para prevenir el riesgo de sangrado por las mismas.

Uso de NexoBrid con otros medicamentos

Informe a su médico si usted o su hijo están utilizando, han utilizado recientemente o podrían tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Su médico obrará con cautela y vigilará en busca de signos de disminución de la coagulación sanguínea o de hemorragia cuando recete otros medicamentos que afecten a la coagulación de la sangre, ya que NexoBrid puede reducirla.

NexoBrid puede:

- aumentar los efectos de ciertos medicamentos cuya inactivación la realizan unas enzimas del hígado llamadas CYP2C8 y CYP2C9. Esto se debe a que NexoBrid puede absorberse desde la herida de la quemadura al torrente sanguíneo. Algunos ejemplos de tales medicamentos son:
 - amiodarona (utilizada para tratar ciertas formas de latido cardíaco irregular),
 - amodiaquina y cloroquina (utilizadas para tratar la malaria y algunas formas de inflamación),
 - fluvastatina (utilizada para tratar el colesterol alto),
 - pioglitazona, repaglinida, tolbutamida y glipizida (utilizadas para tratar la diabetes),
 - paclitaxel (utilizado para tratar el cáncer),
 - torasemida (utilizada para aumentar el flujo urinario),
 - ibuprofeno (utilizado para tratar la fiebre, el dolor y algunas formas de inflamación),

- losartán (utilizado para tratar la presión arterial elevada (hipertensión)),
- celecoxib (utilizado para tratar algunas formas de inflamación),
- warfarina (utilizada para reducir la coagulación sanguínea),
- fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia).
- intensificar su reacción o la de su hijo a los medicamentos anticancerosos fluorouracilo y vincristina.
- causar una caída no deseada de la presión arterial cuando a usted o a su hijo se les trata con unos medicamentos llamados IECA, que se utilizan para tratar la presión arterial elevada (hipertensión arterial) y otros problemas.
- aumentar la somnolencia cuando se usa conjuntamente con medicamentos que pueden provocar somnolencia. Estos medicamentos incluyen, por ejemplo, somníferos, los denominados tranquilizantes, algunos analgésicos y antidepresivos.
- La sulfadiazina argéntica o la povidona yodada en el lugar de la herida pueden disminuir la eficacia del medicamento.

Si tiene dudas sobre si usted o su hijo están tomando cualquiera de los medicamentos previamente mencionados, hable con su médico antes de usar NexoBrid.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de NexoBrid durante el embarazo.

Como medida de precaución, no debe dar pecho durante al menos 4 días después de la aplicación de NexoBrid.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que se utilice este medicamento.

3. Cómo usar NexoBrid

La aplicación de NexoBrid la efectúan solamente especialistas en clínicas de quemados. Deberá prepararlo directamente antes del uso y aplicarlo un médico u otro profesional sanitario.

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo mezclado en 50 g de gel con un espesor de 1,5 a 3 milímetros por área quemada del 2,5% de la superficie corporal de un paciente adulto.

Debe dejarse durante 4 horas, para después retirarse. No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

- NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% (una octava parte) del área de superficie corporal total en adultos y niños/adolescentes de 4 a 18 años.
- Este medicamento no debe aplicarse a más de un 10% del área de superficie corporal total en niños de 0 a 3 años.

Al final de este prospecto, en la sección destinada a profesionales médicos o sanitarios, se incluyen las instrucciones para la preparación del gel NexoBrid.

Antes de su aplicación sobre una quemadura, NexoBrid polvo se mezcla para formar un gel. Debe utilizarse en un plazo máximo de 15 minutos tras la mezcla.

- NexoBrid se aplicará en una zona lesional limpia, húmeda y sin ampollas.
- Se retirarán de la herida los demás medicamentos (como la sulfadiazina argéntica o la povidona yodada) antes de la aplicación de NexoBrid.
- Antes de la aplicación de NexoBrid, se aplicará un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.

- A usted y a su hijo se les administrará un medicamento apropiado para prevenir y tratar el dolor como mínimo 15 minutos antes de aplicar NexoBrid y antes de la extracción.
- Tras la extracción de NexoBrid y del tejido muerto de la herida, se aplicará un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante otras 2 horas.
- El vial que contiene el polvo, el frasco de gel y el gel preparado deben usarse para un solo uso exclusivamente.

Si se usa demasiado NexoBrid

Si se aplica demasiado gel NexoBrid en una quemadura, debe limpiarse el exceso de gel.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, NexoBrid puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Pueden producirse reacciones alérgicas a NexoBrid, que pueden causar, por ejemplo, dificultades respiratorias, hinchazón de la piel, ronchas, enrojecimiento de la piel, presión arterial baja, frecuencia cardíaca elevada y mareos/vómitos/calambres en el estómago, o una combinación de estos efectos. Si usted o su hijo notan cualquiera de estos síntomas o signos, informe a su médico o cuidador inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Fiebre

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor en la zona tratada de la quemadura (incluso aunque se usen medicamentos para prevenir o reducir el dolor causado por la extracción de tejido quemado)
- Infección de la quemadura, incluida una infección de la piel alrededor de la herida (celulitis)
- Complicaciones de la herida, incluidas profundización de la herida, apertura de la herida, secado o dehiscencia de la herida, fracaso en la adecuada curación de los injertos cutáneos
- Erupción o enrojecimiento en el área alrededor de la quemaduraReacciones alérgicas no graves como erupción
- Latido cardíaco rápido
- Picor en la zona quemada, que es muy frecuente como parte del proceso normal de curación de la quemadura

Poco frecuentes

- Moretones en la zona de la herida

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxis

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NexoBrid

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice NexoBrid después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial, el frasco y la caja después de “EXP/CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

NexoBrid debe conservarse en posición vertical para mantener el gel en el fondo del frasco y en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

NexoBrid debe utilizarse en un plazo máximo de 15 minutos después de la mezcla del polvo con el gel.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NexoBrid

- El principio activo (del polvo del vial) es un concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína: un vial contiene 5 g, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla.
- Los demás componentes son:
 - o para el polvo, sulfato de amonio y ácido acético
 - o y para el gel, carbómero 980, fosfato de disodio anhidro, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

NexoBrid se suministra en forma de polvo y gel para gel (polvo en un vial [5 g] y gel en un frasco [50 g]), tamaño de envase de 1 (un envase contiene un vial de polvo y un frasco de gel).

El polvo varía entre blancuzco y canela claro y el gel es claro e incoloro.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación
Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación y administración

Desde el punto de vista microbiológico y dado que la actividad enzimática del producto disminuye progresivamente tras la mezcla, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente después de su preparación (en un plazo máximo de 15 minutos).

NexoBrid debe aplicarse en una zona lesional húmeda, limpia y sin queratina (tras la extracción de las ampollas).

Deben retirarse los medicamentos de uso tópico (como la sulfadiazina argéntica o la povidona yodada) de la zona lesional y la herida debe limpiarse antes de la aplicación de NexoBrid.

Preparación del paciente y de la zona lesional

- No puede tratarse un área lesional total mayor del 15% del ASCT con NexoBrid en adultos y niños/adolescentes >3 años; en niños de 0 a 3 años no puede tratarse más del 10% del ASCT.
- El desbridamiento enzimático es un procedimiento doloroso y requiere analgesia o anestesia adecuadas. Debe administrarse tratamiento del dolor de acuerdo con las prácticas habituales para los cambios de apósticos de gran tamaño; esto debe iniciarse al menos 15 minutos antes de la aplicación de NexoBrid.
- Debe limpiarse minuciosamente la herida y procederse a la extracción de la capa superficial de queratina o las ampollas de la zona lesional, ya que la queratina aislará la escara del contacto directo con NexoBrid y evitará su extracción por parte de NexoBrid.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.
- Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden disminuir la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.
- La zona de la que desea extraer la escara debe rodearse con una barrera adhesiva de pomada de parafina estéril aplicándola unos centímetros por fuera de la zona de tratamiento (utilizando un dispensador). La capa de parafina no debe entrar en contacto con la zona que se desea tratar para evitar el recubrimiento de la escara, ya que aislaría a ésta del contacto directo con NexoBrid. Para prevenir la posible irritación de la piel *abrasionada* por el contacto accidental con NexoBrid y el posible sangrado de la herida, las zonas lesionadas agudas como laceraciones o incisiones de escaratomía deben protegerse con una capa de pomada grasa estéril o un vendaje graso (p. ej. Gasa de vaselina). Este medicamento debe usarse con precaución en las zonas con varices, a fin de evitar la erosión de la pared venosa y el riesgo de sangrado.
- Debe rociarse una solución isotónica estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico sobre la quemadura. La herida debe mantenerse húmeda durante el procedimiento de aplicación.

Preparación del gel NexoBrid (mezcla del polvo con el gel)

- NexoBrid polvo y gel son estériles. Debe usarse una técnica aséptica cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel. El polvo no debe inhalarse. Es necesario el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica.
- El vial de NexoBrid polvo debe abrirse despegando cuidadosamente la cápsula de cierre de aluminio y retirando el tapón de goma.

- Cuando se abra el frasco de gel, debe confirmarse que el anillo de seguridad inviolable se está separando de la cápsula de cierre del frasco. Si el anillo de seguridad inviolable ya estaba separado de la cápsula de cierre antes de la apertura, debe desecharse el frasco de gel y usarse otro frasco de gel nuevo.
- NexoBrid polvo se transfiere a continuación al frasco de gel correspondiente.
- NexoBrid polvo y gel deben mezclarse minuciosamente hasta obtener una mezcla uniforme de color canela claro a marrón claro. Para esto suele ser necesario mezclar NexoBrid polvo y gel durante 1 a 2 minutos.
- NexoBrid gel debe prepararse a la cabecera del paciente.

Aplicación de NexoBrid

- Humedecer el área que debe tratarse rociando una solución salina estéril en el área rodeada por la barrera adhesiva de pomada grasa.
- NexoBrid debe aplicarse tópicamente en la quemadura en un plazo máximo de 15 minutos tras la realización de la mezcla, con un espesor de 1,5 a 3 milímetros.
- A continuación, la quemadura debe recubrirse con un apósito de película oclusiva estéril que se adhiera al material de la barrera adhesiva estéril aplicada conforme a las instrucciones previas (ver *Preparación del paciente y de la zona lesional*). El gel NexoBrid debe llenar la totalidad del apósito oclusivo y debe prestarse especial cuidado para no dejar aire bajo este apósito oclusivo. Ejerciendo una suave presión sobre el área de contacto del apósito oclusivo con la barrera adhesiva se garantiza la adherencia entre la película oclusiva y la barrera, así como el completo confinamiento de NexoBrid en la zona de tratamiento.
- La herida así preparada debe recubrirse con un apósito grueso, holgado y mullido, fijado con un vendaje.
- El apósito debe permanecer en la herida durante 4 horas.

Extracción de NexoBrid

- La extracción de NexoBrid es un procedimiento doloroso y requiere analgesia o anestesia adecuadas. Deben administrarse medicamentos analgésicos preventivos adecuados como mínimo 15 minutos antes de la aplicación de NexoBrid.
- Tras 4 horas de tratamiento con NexoBrid, debe retirarse el apósito oclusivo mediante técnicas asépticas.
- La barrera adhesiva debe retirarse usando un instrumento estéril de bordes romos (p. ej., un depresor lingual).
- La escara disuelta debe retirarse de la herida eliminándola con un instrumento estéril de bordes romos.
- La herida debe limpiarse minuciosamente primero con una gasa o toalla seca estéril de gran tamaño y después con una gasa o toalla estéril impregnada en solución isotónica estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. La zona tratada debe frotarse hasta la aparición de una superficie rosada con puntos hemorrágicos o un tejido blanquecino. Esta maniobra de frotamiento no extraerá la escara adherente sin disolver de las zonas donde ésta persista.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante otras 2 horas.

Cuidado de la herida tras el desbridamiento

- La zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apótsitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones.
- Antes de aplicar una cubierta cutánea permanente o un sustituto cutáneo temporal a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe aplicarse un apósito húmedo a seco impregnado.
- Antes de la aplicación de los injertos o el apósito primario, debe limpiarse y refrescarse el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apótsitos.
- En las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

Recomendaciones para una manipulación segura

Cada vial, gel o gel reconstituido de NexoBrid debe usarse en un solo paciente.

Existen notificaciones de exposición ocupacional a la bromelaína que llevaron a una sensibilización. La sensibilización puede haber ocurrido a causa de la inhalación de polvo de bromelaína. Entre las reacciones alérgicas a la bromelaína se encuentran reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales. Cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel, es necesaria una manipulación adecuada, incluido el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica. El polvo no debe inhalarse.

Evite la exposición ocular accidental. En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos. En caso de exposición cutánea, elimine NexoBrid aclarándolo con agua.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.