

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NexoBrid 2 g polvo y gel para gel

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

El vial contiene 2 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 2 g/22 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 para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

Se aplican 2 g de NexoBrid polvo en 20 g de gel por área quemada de 100 cm<sup>2</sup>.

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

NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid 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 de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal. Se debe vigilar atentamente a estos pacientes

### *Insuficiencia hepática*

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia hepática. Se debe vigilar atentamente a estos pacientes.

### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia con NexoBrid en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. La evaluación del beneficio/riesgo/ debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamientos con otros medicamentos en los ancianos. No es necesario ajustar la dosis.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

## Forma de administración

Uso cutáneo.

Antes del uso, el polvo debe mezclarse con el gel para generar un gel uniforme.

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.

Ver sección 6.6 para las instrucciones sobre la preparación del gel NexoBrid.

### *Preparación del paciente y de la zona lesional*

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

- 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 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 interferir con 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 abrasada por el contacto accidental con NexoBrid 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 de NexoBrid*

- NexoBrid 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 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 adhesiva estéril, 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*

- Deben administrarse medicamentos analgésicos preventivos adecuados.
- 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 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 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. Ver sección 4.4.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la 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**

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

No se recomienda el uso de NexoBrid 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 sustancias radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

#### Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar

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

Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

#### Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales. Los ojos se deben proteger cuidadosamente durante el tratamiento de las quemaduras faciales utilizando una pomada de vaselina como barrera adhesiva.

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

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), NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

#### Prevención de las complicaciones en la herida

En los estudios con NexoBrid, 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 significativos en el cierre de las heridas, que se asocian 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 deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid (ver la sección 5.1 para consultar los resultados de los estudios). 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. Ver también 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.

#### Protección ocular

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa.  
En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

#### Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea

Se han comunicado reacciones alérgicas graves, como anafilaxia (con manifestaciones como eccema, eritema, hipotensión, taquicardia) en pacientes sometidos a desbridamiento con NexoBrid. En la bibliografía 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). 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.

La capacidad de NexoBrid (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta cuando se reexponga a los pacientes a productos que contengan bromelaína en ocasiones posteriores. No se recomienda el uso de NexoBrid en lesiones por quemadura subsiguientes.

En caso de exposición cutánea, NexoBrid 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 papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

#### Coagulopatía

Se desconoce si la aplicación de NexoBrid tiene algún efecto clínicamente importante sobre la hemostasia.

En la bibliografía médica, se han notificado un aumento de la frecuencia cardiaca (incluida taquicardia), 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 fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de NexoBrid, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, 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.

#### Monitorización

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 NexoBrid 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 NexoBrid

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

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 fibrinólisis. 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.

NexoBrid, 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, rosiglitazona, sorafenib y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

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

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

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.

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de NexoBrid en mujeres embarazadas.

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

Dado que no se ha establecido todavía el uso seguro de NexoBrid durante el embarazo, no se recomienda utilizar NexoBrid 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 NexoBrid 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 relación con el uso de NexoBrid son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando NexoBrid se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid (ver sección 4.2), se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución (ver más adelante).

### Tabla de reacciones adversas

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 NexoBrid para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación de NexoBrid durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

El asterisco (\*) indica que se proporciona información adicional sobre la reacción adversa correspondiente después de la lista de reacciones adversas.

#### *Infecciones e infestaciones*

Frecuentes: Infección de la herida

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo de procedimientos terapéuticos*

Frecuentes: Complicación de la herida\*

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia\*

Frecuentes: Dolor local\*

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

No conocidos: Reacciones alérgicas graves, como anafilaxia

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Pirexia/hipertermia*

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid (ver sección 4.4), se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

### *Dolor*

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados (ver sección 4.2), se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

### *Complicaciones de la herida*

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la herida con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid que en el tratado de acuerdo con las pautas de cuidados estándar (PCE) de los centros del estudio. Entre estos acontecimientos se encontraban: profundización o desecación (descomposición) de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE (ver sección 4.4).

### Infecciones generales

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron infecciones generales (no relacionadas con la herida, como, p. ej., infecciones del tracto urinario, infecciones víricas) con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid (0,147 acontecimientos por paciente) que en el tratado de acuerdo con las PCE (0,079 acontecimientos por paciente).

### Población pediátrica

Sólo se dispone de datos de seguridad limitados con respecto al uso en la población pediátrica. De acuerdo con estos datos, se prevé que el perfil global de seguridad en niños de 4 o más años de edad y en adolescentes es similar al perfil en adultos.

### 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.

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína es un agente desbridante de aplicación tópica para la extracción de escaras en las quemaduras de espesor parcial profundo y completo.

#### Mecanismo de acción

La mezcla de enzimas de NexoBrid 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

Durante el desarrollo clínico, se trató a un total de 362 pacientes con el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína.

La eficacia de NexoBrid en los seres humanos se evaluó, en comparación con las pautas de cuidado estándar, en un estudio confirmatorio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, en régimen abierto, de fase 3, en pacientes hospitalizados con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y/o completo que afectaban a un 5–30% del área de superficie corporal total (ASCT), pero con un área quemada total no superior al 30% del ASCT.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, correspondientes a 0,02 g/cm<sup>2</sup>) se usó tal como se describe en la sección 4.2.

Las pautas de cuidado estándar consistían en la escisión quirúrgica primaria y/o el desbridamiento no quirúrgico con medicamentos tópicos para inducir la maceración y la autólisis de la escara de acuerdo con las prácticas estándar de cada centro del estudio.

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

La eficacia de la extracción de la escara se evaluó determinando el porcentaje de área lesional que quedó con escara y requirió un procedimiento de extracción ulterior mediante escisión o dermoabrasión y el porcentaje de heridas que precisaron dicha extracción quirúrgica.

El efecto del momento de la extracción de la escara se evaluó en los pacientes con extracción exitosa de la escara (con una extracción de al menos el 90% de la escara de todas las heridas de un paciente combinadas) determinando el tiempo transcurrido desde la lesión, así como el transcurrido entre el consentimiento informado y la extracción exitosa.

Las variables coprincipales 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. Esta 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.

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.

	<b>NexoBrid</b>	<b>PCE</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Heridas de espesor parcial profundo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	106	88	
% de heridas que precisaron cirugía	15,1%	62,5%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*</b>			
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
<b>Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	163	170	
% de heridas que precisaron cirugía	24,5%	70,0%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida (tiempo transcurrido desde el FCI**)</b>			
Número de pacientes <sup>2</sup>	70	78	
Días hasta el cierre de la última herida (media ± DE)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tiempo transcurrido hasta la extracción exitosa de la escara</b>			
Número de pacientes	67	73	
Días (media ± DE) desde la lesión	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Días (media ± DE) desde el consentimiento	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pacientes en los que no se notificó una extracción exitosa de la escara	7	8	

<sup>1</sup> Medida en la primera sesión, si hubo más de una sesión quirúrgica.

<sup>2</sup> 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

En la tabla siguiente se muestran los resultados en las heridas mixtas. Las comparaciones en las heridas mixtas deben interpretarse con precaución, ya que se basan en grupos que no están

completamente aleatorizados y, en conjunto, las heridas mixtas tratadas con NexoBrid eran de mayor tamaño y presentaban una zona de espesor completo más amplia.

**Heridas mixtas (con zona de espesor parcial y completo) que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)**

	<b>NexoBrid (Número de heridas)</b>	<b>PCE Número de heridas)</b>
% de heridas que precisaron cirugía	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% de área lesional escindida o dermoabrasionada	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

**Heridas mixtas (con zona de espesor parcial y completo) en las que se implantaron autoinjertos**

	<b>NexoBrid (Número de heridas)</b>	<b>PCE (Número de heridas)</b>
<b>Características basales de todas las quemaduras mixtas</b>	48 heridas	60 heridas
<b>Tamaño:</b> % medio del ASCT	7,43	6,33
<b>Profundidad:</b>		
Superficial (% del ASCT)	0,67	0,92
EPP (% del ASCT)	3,85	3,13
EC (% del ASCT)	2,90	2,29
Incidencia de autoinjerto	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% de zona lesional en la que se implantaron autoinjertos	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

En la tabla siguiente se muestra el tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida desde el inicio del desbridamiento.\*

<b>Tipo de herida</b>	<b>NexoBrid</b>	<b>PCE</b>
	<b>Días (media ± DE) (Número de heridas)</b>	<b>Días (media ± DE) (Número de heridas)</b>
Todas las heridas (IDT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Heridas no autoinjertadas (IDT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Heridas autoinjertadas (IDT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Heridas de espesor parcial profundo	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Heridas de espesor completo	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Heridas mixtas (espesor parcial profundo y completo)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Heridas mixtas no autoinjertadas	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)

Heridas mixtas autoinjertadas	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)
-------------------------------	---------------------	---------------------

\*Estas comparaciones deben interpretarse con precaución, ya que se basan en grupos que no están completamente aleatorizados.

<sup>1</sup> IDT (población por intención de tratar): todos los pacientes aleatorizados

La diferencia en el tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida se relaciona principalmente con la estrategia de cuidado de la herida utilizada por el médico, en la que un intento de minimizar la implantación de injertos y permitir la epitelización espontánea de las zonas lesionales que conservan dermis puede prolongar el tiempo transcurrido hasta el primer autoinjerto (tiempo transcurrido hasta el autoinjerto: NexoBrid 14,7 días frente a PCE 5,9 días) y, por lo tanto, retrasar el cierre completo de la herida.

#### *Población pediátrica*

A continuación se resumen los datos de eficacia generados en este estudio a partir de un análisis por subgrupos para niños y adolescentes. Los datos disponibles son limitados y NexoBrid no debe usarse en pacientes menores de 18 años.

	<b>NexoBrid</b>	<b>PCE</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Heridas de espesor parcial profundo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	23	22	
% de heridas que precisaron cirugía	21,7%	68,2%	0,0017
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
<b>Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*</b>			
Número de heridas	23	22	
% de heridas en las que se implantaron autoinjertos	21,7%	31,8%	0,4447
% de área lesional en la que se implantaron autoinjertos (media ± DE)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
<b>Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	29	41	
% de heridas que precisaron cirugía	20,7%	78%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
<b>Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida (tiempo transcurrido desde el FCI**)</b>			
Número de pacientes <sup>2</sup>	14	15	
Días hasta el cierre de la última herida (media ± DE)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tiempo transcurrido hasta la extracción exitosa de la escara</b>			
Número de pacientes	14	15	
Días (media ± DE) desde la lesión	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Días (media ± DE) desde el consentimiento	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacientes en los que no se notificó una extracción exitosa de la escara	0	1	

<sup>1</sup> Medida en la primera sesión, si hubo más de una sesión quirúrgica.

<sup>2</sup> 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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con NexoBrid en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las quemaduras de la superficie corporal externa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Se han investigado el grado de absorción sistémica a partir de una quemadura y la  $C_{max}$ , el  $T_{max}$ , la AUC y el  $t_{1/2}$  de la bromelaína de NexoBrid en 16 pacientes con quemaduras térmicas de espesor parcial (dérmicas medias y profundas). El ASCT media era del 10%. El 60% del área de las lesiones tratadas era de espesor parcial y/o espesor completo. NexoBrid se aplicó una sola vez en las quemaduras en una dosis de 2 g de NexoBrid polvo/20 g de gel/100 cm<sup>2</sup> de piel.

Las concentraciones séricas de NexoBrid se determinaron usando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (EQL) en sándwich modificado.

El intervalo de dosis total aplicado fue de 5 a 30 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína de NexoBrid. En 4 pacientes, tratados respectivamente con dosis de 5, 9, 12 y 17 g, se produjeron indicios de una absorción sistémica notablemente mayor.

La  $C_{max}$  fue de  $6020 \pm 5020$  ng/ml (media  $\pm$  DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 888 a 15.700 ng/ml. En los 4 pacientes con indicios de mayor absorción, la  $C_{max}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 788–900 ng/ml por gramo de NexoBrid. En los otros pacientes, la  $C_{max}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 141–523 ng/ml por gramo de NexoBrid.

Puede ser posible una  $C_{max}$  de 40  $\mu$ g/ml en seres humanos tratados con NexoBrid bajo las condiciones autorizadas, en las que se considera que la FC sólo se ha evaluado en pacientes con quemaduras predominantemente superficiales, en los que se utiliza la mitad de la dosis máxima.

El AUC desde el momento cero hasta 48 horas después de la administración ( $AUC_{ultima}$ ) fue de  $43.400 \pm 46.100$  ngh/ml (media  $\pm$  DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 4560–167.000 ngh/ml. En los pacientes con indicios de mayor absorción, el  $AUC_{ultima}$  normalizada en función de la dosis (por gramo de NexoBrid) osciló entre 4500–9820 ngh/ml por gramo de NexoBrid. En los otros pacientes, el  $AUC_{ultima}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 887–3930 ngh/ml por gramo de NexoBrid.

Estos resultados para la  $C_{max}$  y la  $AUC_{ultima}$  indican que la absorción sistémica puede depender tanto de la dosis de NexoBrid aplicada (proporcional al área lesional cubierta) como de otros factores específicos del paciente.

El  $T_{max}$  para 10 de los 15 pacientes fue de 2 horas y en 5 pacientes, de 4 horas.

### Distribución

Según un informe bibliográfico, en el plasma aproximadamente un 50 % de la bromelaína se une a las antiproteinasas plasmáticas humanas, macroglobulina  $\alpha_2$  y antiqumotripsina  $\alpha_1$ .

### Eliminación

La semivida terminal (determinada usando los datos comprendidos entre las 16 y las 48 horas después de la dosis para 12 pacientes) fue de  $11,7 \pm 3,5$  horas (media  $\pm$  DE), con un intervalo de 8,5 a 19,9 horas.

#### *Población pediátrica*

Los parámetros farmacocinéticos y el grado de absorción no se han estudiado en niños.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

En los ensayos de desarrollo fetoembrionario en ratas y conejos, NexoBrid 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 NexoBrid se toleró mal en los animales progenitores, estos estudios no se consideran relevantes para la evaluación del riesgo en los seres humanos. NexoBrid 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**

#### NexoBrid polvo

Sulfato de amonio

Ácido acético

#### Gel

Carbómero 980

Fosfato de sodio anhidro

Hidróxido de sodio

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **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**

2 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 20 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. Esto debe tenerse en cuenta cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel. El polvo no debe inhalarse. Ver también la sección 4.4.

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, NexoBrid debe eliminarse aclarándolo con agua.

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

- NexoBrid 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  
Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/803/001

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

Fecha de la primera autorización: 18/diciembre/2012  
Fecha de la última renovación: 10/noviembre/2017

**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/>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 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 (o 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 para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Posología

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm<sup>2</sup>.

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

NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid 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 de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal. Debe vigilarse atentamente a estos pacientes.

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia con NexoBrid en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. La evaluación del beneficio/riesgo debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamientos con otros medicamentos en los ancianos. No es necesario ajustar la dosis.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

## Forma de administración

Uso cutáneo.

Antes del uso, el polvo debe mezclarse con el gel para generar un gel uniforme.

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.

Ver sección 6.6 para las instrucciones sobre la preparación del gel NexoBrid.

### *Preparación del paciente y de la zona lesional*

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

- 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 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 interferir con 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 abrasada por el contacto accidental con NexoBrid 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 de NexoBrid*

- NexoBrid 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 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 adhesiva estéril, 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*

- Deben administrarse medicamentos analgésicos preventivos adecuados.
- 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 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 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. Ver sección 4.4.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la 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**

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

No se recomienda el uso de NexoBrid 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 sustancias radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

#### Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar

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

Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

#### Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales.

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes. Los ojos se deben proteger minuciosamente durante el tratamiento de las quemaduras faciales utilizando una pomada de vaselina como barrera adhesiva.

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), NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

#### Prevención de las complicaciones en la herida

En los estudios con NexoBrid, 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 significativos en el cierre de las heridas, que se asocian 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 deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid (ver la sección 5.1 para consultar los resultados de los estudios). 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. Ver también 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.

#### Protección ocular

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa.

En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

### Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea

Se han comunicado reacciones alérgicas graves, como anafilaxia (con manifestaciones como eccema, eritema, hipotensión, taquicardia) en pacientes sometidos a desbridamiento con NexoBrid.

En la bibliografía 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). 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.

La capacidad de NexoBrid (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta cuando se reexponga a los pacientes a productos que contengan bromelaína en ocasiones posteriores. No se recomienda el uso de NexoBrid en lesiones por quemadura subsiguientes.

En caso de exposición cutánea, NexoBrid 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 papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

### Coagulopatía

Se desconoce si la aplicación de NexoBrid tiene algún efecto clínicamente importante sobre la hemostasia.

En la bibliografía médica, se han notificado un aumento de la frecuencia cardiaca (incluida taquicardia), 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 fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de NexoBrid, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, 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.

### Monitorización

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 NexoBrid 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 NexoBrid

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

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 fibrinólisis. 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.

NexoBrid, 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, rosiglitazona, sorafenib y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

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

La bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina. Debe vigilarse a los pacientes por si hubiese un aumento de la toxicidad.

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.

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de NexoBrid en mujeres embarazadas.

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

Dado que no se ha establecido todavía el uso seguro de NexoBrid durante el embarazo, no se recomienda utilizar NexoBrid 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 NexoBrid 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 relación con el uso de NexoBrid son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando NexoBrid se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid (ver sección 4.2), se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución (ver más adelante).

#### Tabla de reacciones adversas

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 NexoBrid para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación de NexoBrid durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

El asterisco (\*) indica que se proporciona información adicional sobre la reacción adversa correspondiente después de la lista de reacciones adversas.

#### *Infecciones e infestaciones*

Frecuentes: Infección de la herida

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: Complicación de la herida\*

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia\*

Frecuentes: Dolor local\*

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

No conocidos: Reacciones alérgicas graves, como anafilaxia

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pirexia/hipertermia*

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid (ver sección 4.4), se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

#### *Dolor*

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados (ver sección 4.2), se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

#### *Complicaciones de la herida*

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la herida con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid que en el tratado de acuerdo con las pautas de cuidados estándar (PCE) de los centros del estudio. Entre estos acontecimientos se encontraban: profundización o desecación (descomposición) de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE (ver sección 4.4).

#### Infecciones generales

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron infecciones generales (no relacionadas con la herida, como, p. ej., infecciones del tracto urinario, infecciones víricas) con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid (0,147 acontecimientos por paciente) que en el tratado de acuerdo con las PCE (0,079 acontecimientos por paciente).

#### Población pediátrica

Sólo se dispone de datos de seguridad limitados con respecto al uso en la población pediátrica. De acuerdo con estos datos, se prevé que el perfil global de seguridad en niños de 4 o más años de edad y en adolescentes es similar al perfil en adultos.

#### 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 Anexo 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

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína es un agente desbridante de aplicación tópica para la extracción de escaras en las quemaduras de espesor parcial profundo y completo.

#### Mecanismo de acción

La mezcla de enzimas de NexoBrid 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

Durante el desarrollo clínico, se trató a un total de 362 pacientes con el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína.

La eficacia de NexoBrid en los seres humanos se evaluó, en comparación con las pautas de cuidado estándar, en un estudio confirmatorio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, en régimen abierto, de fase 3, en pacientes hospitalizados con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y/o completo que afectaban a un 5–30% del área de superficie corporal total (ASCT), pero con un área quemada total no superior al 30% del ASCT.

NexoBrid (2 g/100 cm<sup>2</sup>, correspondientes a 0,02 g/cm<sup>2</sup>) se usó tal como se describe en la sección 4.2.

Las pautas de cuidado estándar consistían en la escisión quirúrgica primaria y/o el desbridamiento no quirúrgico con medicamentos tópicos para inducir la maceración y la autólisis de la escara de acuerdo con las prácticas estándar de cada centro del estudio.

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

La eficacia de la extracción de la escara se evaluó determinando el porcentaje de área lesional que quedó con escara y requirió un procedimiento de extracción ulterior mediante escisión o dermoabrasión y el porcentaje de heridas que precisaron dicha extracción quirúrgica.

El efecto del momento de la extracción de la escara se evaluó en los pacientes con extracción exitosa de la escara (con una extracción de al menos el 90% de la escara de todas las heridas de un paciente combinadas) determinando el tiempo transcurrido desde la lesión, así como el transcurrido entre el consentimiento informado y la extracción exitosa.

Las variables coprimiciales para el análisis de la 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.

Esta 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.

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.

	<b>NexoBrid</b>	<b>PCE</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Heridas de espesor parcial profundo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	106	88	
% de heridas que precisaron cirugía	15,1%	62,5%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*</b>			
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
<b>Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	163	170	
% de heridas que precisaron cirugía	24,5%	70,0%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida (tiempo transcurrido desde el FCI**)</b>			
Número de pacientes <sup>2</sup>	70	78	
Días hasta el cierre de la última herida (media ± DE)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
<b>Tiempo transcurrido hasta la extracción exitosa de la escara</b>			
Número de pacientes	67	73	
Días (media ± DE) desde la lesión	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Días (media ± DE) desde el consentimiento	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	<0,0001
Pacientes en los que no se notificó una extracción exitosa de la escara	7	8	

<sup>1</sup> Medida en la primera sesión, si hubo más de una sesión quirúrgica.

<sup>2</sup> 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

En la tabla siguiente se muestran los resultados en las heridas mixtas. Las comparaciones en las heridas mixtas deben interpretarse con precaución, ya que se basan en grupos que no están completamente aleatorizados y, en conjunto, las heridas mixtas tratadas con NexoBrid eran de mayor tamaño y presentaban una zona de espesor completo más amplia.

**Heridas mixtas (con zona de espesor parcial y completo) que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)**

	<b>NexoBrid (Número de heridas)</b>	<b>PCE Número de heridas)</b>
% de heridas que precisaron cirugía	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% de área lesional escindida o dermoabrasionada	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)

**Heridas mixtas (con zona de espesor parcial y completo) en las que se implantaron autoinjertos**

	<b>NexoBrid (Número de heridas)</b>	<b>PCE (Número de heridas)</b>
<b>Características basales de todas las quemaduras mixtas</b>	48 heridas	60 heridas
<b>Tamaño:</b> % medio del ASCT	7,43	6,33
<b>Profundidad:</b>		
Superficial (% del ASCT)	0,67	0,92
EPP (% del ASCT)	3,85	3,13
EC (% del ASCT)	2,90	2,29
Incidencia de autoinjerto	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% de zona lesional en la que se implantaron autoinjertos	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

En la tabla siguiente se muestra el tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida desde el inicio del desbridamiento.\*

<b>Tipo de herida</b>	<b>NexoBrid</b>	<b>PCE</b>
	<b>Días (media ± DE) (Número de heridas)</b>	<b>Días (media ± DE) (Número de heridas)</b>
Todas las heridas (IDT <sup>1</sup> )	30,5 ± 16,9 (154)	26,1 ± 16,0 (164)
Heridas no autoinjertadas (IDT)	23,9 ± 13,0 (95)	24,5 ± 14,1 (85)
Heridas autoinjertadas (IDT)	41,0 ± 17,3 (59)	27,8 ± 17,7 (79)
Heridas de espesor parcial profundo	26,6 ± 15,4 (101)	23,7 ± 13,6 (87)
Heridas de espesor completo	31,9 ± 10,1 (7)	36,3 ± 26,0 (14)
Heridas mixtas (espesor parcial profundo y completo)	40,2 ± 17,1 (44)	27,7 ± 15,8 (59)
Heridas mixtas no autoinjertadas	29,5 ± 12,1 (11)	30,3 ± 15,5 (22)
Heridas mixtas autoinjertadas	43,7 ± 17,3 (33)	26,2 ± 16,0 (37)

\*Estas comparaciones deben interpretarse con precaución, ya que se basan en grupos que no están completamente aleatorizados.

<sup>1</sup> IDT (población por intención de tratar): todos los pacientes aleatorizados

La diferencia en el tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida se relaciona principalmente con la estrategia de cuidado de la herida utilizada por el médico, en la que un intento de minimizar la implantación de injertos y permitir la epitelización espontánea de las zonas lesionales que conservan dermis puede prolongar el tiempo transcurrido hasta el primer autoinjerto (tiempo transcurrido hasta el autoinjerto: NexoBrid 14,7 días frente a PCE 5,9 días) y, por lo tanto, retrasar el cierre completo de la herida.

#### *Población pediátrica*

A continuación se resumen los datos de eficacia generados en este estudio a partir de un análisis por subgrupos para niños y adolescentes. Los datos disponibles son limitados y NexoBrid no debe usarse en pacientes menores de 18 años.

	<b>NexoBrid</b>	<b>PCE</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Heridas de espesor parcial profundo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	23	22	
% de heridas que precisaron cirugía	21,7%	68,2%	0,0017
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
<b>Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*</b>			
Número de heridas	23	22	
% de heridas en las que se implantaron autoinjertos	21,7%	31,8%	0,4447
% de área lesional en la que se implantaron autoinjertos (media ± DE)	6,1% ± 14,7%	24,5% ± 40,6%	0,0754
<b>Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	29	41	
% de heridas que precisaron cirugía	20,7%	78%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
<b>Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida (tiempo transcurrido desde el FCI**)</b>			
Número de pacientes <sup>2</sup>	14	15	
Días hasta el cierre de la última herida (media ± DE)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
<b>Tiempo transcurrido hasta la extracción exitosa de la escara</b>			
Número de pacientes	14	15	
Días (media ± DE) desde la lesión	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Días (media ± DE) desde el consentimiento	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacientes en los que no se notificó una extracción exitosa de la escara	0	1	

<sup>1</sup> Medida en la primera sesión, si hubo más de una sesión quirúrgica.

<sup>2</sup> 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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con NexoBrid en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las quemaduras de la superficie corporal externa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Se han investigado el grado de absorción sistémica a partir de una quemadura y la  $C_{max}$ , el  $T_{max}$ , la AUC y el  $t_{1/2}$  de la bromelaína de NexoBrid en 16 pacientes con quemaduras térmicas de espesor parcial (dérmicas medias y profundas). El ASCT media era del 10%. El 60% del área de las lesiones tratadas era de espesor parcial y/o espesor completo. NexoBrid se aplicó una sola vez en las quemaduras en una dosis de 2 g de NexoBrid polvo/20 g de gel/100 cm<sup>2</sup> de piel.

Las concentraciones séricas de NexoBrid se determinaron usando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (EQL) en sándwich modificado.

El intervalo de dosis total aplicado fue de 5 a 30 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína de NexoBrid. En 4 pacientes, tratados respectivamente con dosis de 5, 9, 12 y 17 g, se produjeron indicios de una absorción sistémica notablemente mayor.

La  $C_{max}$  fue de  $6020 \pm 5020$  ng/ml (media  $\pm$  DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 888 a 15.700 ng/ml. En los 4 pacientes con indicios de mayor absorción, la  $C_{max}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 788–900 ng/ml por gramo de NexoBrid. En los otros pacientes, la  $C_{max}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 141–523 ng/ml por gramo de NexoBrid.

Puede ser posible una  $C_{max}$  de 40  $\mu$ g/ml en seres humanos tratados con NexoBrid bajo las condiciones autorizadas, en las que se considera que la FC sólo se ha evaluado en pacientes con quemaduras predominantemente superficiales, en los que se utiliza la mitad de la dosis máxima.

El AUC desde el momento cero hasta 48 horas después de la administración ( $AUC_{ultima}$ ) fue de  $43.400 \pm 46.100$  ngh/ml (media  $\pm$  DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 4560–167.000 ngh/ml. En los pacientes con indicios de mayor absorción, el  $AUC_{ultima}$  normalizada en función de la dosis (por gramo de NexoBrid) osciló entre 4500–9820 ngh/ml por gramo de NexoBrid. En los otros pacientes, el  $AUC_{ultima}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 887–3930 ngh/ml por gramo de NexoBrid.

Estos resultados para la  $C_{max}$  y la  $AUC_{ultima}$  indican que la absorción sistémica puede depender tanto de la dosis de NexoBrid aplicada (proporcional al área lesional cubierta) como de otros factores específicos del paciente.

El  $T_{max}$  para 10 de los 15 pacientes fue de 2 horas y en 5 pacientes, de 4 horas.

### Distribución

Según un informe bibliográfico, en el plasma aproximadamente un 50 % de la bromelaína se une a las antiproteinasas plasmáticas humanas,  $\alpha_2$  macroglobulina y  $\alpha_1$  antitripsina.

### Eliminación

La semivida terminal (determinada usando los datos comprendidos entre las 16 y las 48 horas después de la dosis para 12 pacientes) fue de  $11,7 \pm 3,5$  horas (media  $\pm$  DE), con un intervalo de 8,5 a 19,9 horas.

### *Población pediátrica*

Los parámetros farmacocinéticos y el grado de absorción no se han estudiado en niños.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

En los ensayos de desarrollo fetoembrionario en ratas y conejos, NexoBrid 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 NexoBrid se toleró mal en los animales progenitores, estos estudios no se consideran relevantes para la evaluación del riesgo en los seres humanos. NexoBrid 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**

#### NexoBrid polvo

Sulfato de amonio

Ácido acético

#### Gel

Carbómero 980

Fosfato de disodio anhidro

Hidróxido de sodio

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **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. Esto debe tenerse en cuenta cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel. El polvo no debe inhalarse. Ver también la sección 4.4.

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, NexoBrid debe eliminarse aclarándolo con agua.

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

- NexoBrid 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

Eisenstrasse 5  
65428 Rüsselsheim  
Alemania

**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: 10/noviembre/2017

**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**

## **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

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
D-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**

### Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

### IPSs

El ciclo de IPS para el medicamento debe seguir los requerimientos estándar hasta que el CHMP acuerde algo distinto.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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 NexoBrid reciban una formación específica y un paquete educativo.

El TAC debe acometer una distribución controlada de NexoBrid 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 NexoBrid. 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 NexoBrid

- La limitación del área total que puede tratarse al 15% del ASCT
- 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 NexoBrid

- 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 de NexoBrid
  - la protección de las zonas cutáneas circundantes
- El método de preparación de NexoBrid y su aplicación a la zona lesional

Después de aplicar NexoBrid

- La extracción de NexoBrid 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 NexoBrid 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 NexoBrid 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
- **OBLIGACIÓN DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El TAC realizará un estudio sobre desbridamiento enzimático en pacientes	31/12/2020

quemados (niños y adultos): una comparación con las pautas de cuidado estándar (protocolo MW2010-03-02), basado en un protocolo aprobado por el CHMP.	
---	--

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

CAJA EXTERIOR

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NexoBrid 2 g polvo y gel para gel

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

El vial contiene 2 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 2 g/22 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 2 g de polvo

1 frasco de 20 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

65428 Rüsselsheim

Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/803/001

**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: {número}

SN: {número}

NN: {número} >

**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  
65428 Rüsselsheim  
Alemania

**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: {número} >

SN: {número} >

NN: {número} >

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

NexoBrid polvo (vial)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NexoBrid 2 g polvo

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

El vial contiene 2 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 2 g/22 g de gel).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido acético, sulfato de amonio.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo  
2 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  
65428 Rüsselsheim  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/803/001

**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**

<No procede.>]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

<No procede.>]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

NexoBrid polvo (vial)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NexoBrid 5 g polvo

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  
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  
65428 Rüsselsheim  
Alemania

**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**

<No procede.>]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

<No procede.>]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Gel para NexoBrid polvo

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Gel para NexoBrid 2 g

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína: 0,09 g/g (o 2 g/22 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  
20 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

65428 Rüsselsheim

Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/803/001

**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**

<No procede.>]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

<No procede.>]

**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

65428 Rüsselsheim

Alemania

**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**

<No procede.>]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

<No procede.>]

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **NexoBrid 2 g polvo y gel para gel**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **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 pacientes adultos.

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 es alérgico a la bromelaína
- si es alérgico a la piña
- si es alérgico a la papaína
- si es alérgico 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

- padece una enfermedad cardíaca;
- padece una enfermedad pulmonar;
- presenta o podría presentar daños pulmonares debidos a la inhalación de humo;
- 
- es alérgico al látex, las picaduras de abeja o el polen de olivo. En este caso, puede 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 nota 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 que presente 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 se le examine periódicamente en busca de estos posibles problemas. Puede que reciba 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 tiene una tendencia general a sangrar, una úlcera de estómago, una intoxicación en la sangre u otro problema que le 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 apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes.

NexoBrid no debe usarse en quemaduras químicas, 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.

### **Niños y adolescentes**

NexoBrid no es para uso en pacientes menores de 18 años.

### **Uso de NexoBrid con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otros medicamentos.

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, rosiglitazona, repaglinida, tolbutamida y glipizida (utilizadas para tratar la

- diabetes),
- paclitaxel y sorafenib (utilizados 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 a los medicamentos anticancerosos fluorouracilo y vincristina.
  - causar una caída no deseada de la presión arterial cuando se le 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 alcohol o con medicamentos que pueden provocar somnolencia. Estos medicamentos incluyen, por ejemplo, somníferos, los llamados tranquilizantes, algunos analgésicos y antidepresivos.

Si tiene dudas sobre si está 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 2 g de NexoBrid polvo mezclados en 20 g de gel por área quemada de 100 cm<sup>2</sup>. 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) de la superficie corporal total.

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.
- Se le administrará un medicamento apropiado para prevenir y tratar el dolor como mínimo 15 minutos antes de aplicar NexoBrid.

- 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 NexoBrid polvo, el frasco de gel y el gel NexoBrid preparado sólo deben usarse en un paciente.

### **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 sufran.

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 nota cualquiera de estos síntomas o signos, informe a su médico o cuidador inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Fiebre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor (incluso aunque se usen medicamentos para prevenir o reducir el dolor causado por la extracción de tejido quemado)
- Infección de la quemadura
- Complicaciones de la herida, incluidas apertura de la herida, secado o dehiscencia de la herida y fracaso en la adecuada curación de los injertos cutáneos

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta 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: 2 g, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla. Los demás componentes son: para el polvo, sulfato de amonio y ácido acético, 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 [2 g] y gel en un frasco [20 g]), (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.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Alemania

Responsable de la fabricación:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

#### **Lietuva**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **България**

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

#### **Česká republika**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Magyarország**

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

#### **Danmark**

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

#### **Malta**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Deutschland**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Nederland**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

**Eesti**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ελλάδα**

MediWound GmbH  
Τηλ: +2111990962

**España**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**France**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**Hrvatska**

MediWound GmbH  
Tel: +15517564

**Ireland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ísland**

MediWound GmbH  
Sími: +800 22232425

**Italia**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Κύπρος**

MediWound GmbH  
Τηλ: +800 22232425

**Latvija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Norge**

MediWound GmbH  
Tlf: +800 22232425

**Österreich**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Polska**

MediWound GmbH  
Tel.: +800 22232425

**Portugal**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**România**

MediWound GmbH  
Tel: +40 0312295632

**Slovenija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Slovenská republika**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Suomi/Finland**

MediWound GmbH  
Puh/Tel: +800 22232425

**Sverige**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**United Kingdom**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** <{MM/AAA}> <{mes AAA}>

**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.
- 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 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 interferir con 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 (desgarros en las escaras de la piel) 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 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.
- 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*

- 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*

- Deben administrarse medicamentos analgésicos preventivos adecuados.
- 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 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 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. Esto debe tenerse en cuenta cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel.

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.

## Prospecto: información para el usuario

### NexoBrid 5 g polvo y gel para gel

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### 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 pacientes adultos.

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 es alérgico a la bromelaína
- si es alérgico a la piña
- si es alérgico a la papaína
- si es alérgico 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 de empezar a usar NexoBrid si

- padece una enfermedad cardíaca;
- padece una enfermedad pulmonar;

- presenta o podría presentar daños pulmonares debidos a la inhalación de humo;
- 
- es alérgico al látex, las picaduras de abeja o el polen de olivo. En este caso, puede 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 nota 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 que presente 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 se le examine periódicamente en busca de estos posibles problemas. Puede que reciba 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 tiene una tendencia general a sangrar, una úlcera de estómago, una intoxicación en la sangre u otro problema que le 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 apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes.

NexoBrid no debe usarse en quemaduras químicas, 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.

### **Niños y adolescentes**

NexoBrid no es para uso en pacientes menores de 18 años.

### **Uso de NexoBrid con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otros medicamentos.

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 de la herida de la quemadura al torrente sanguíneo. Algunos ejemplos de tales medicamentos son:
  - amiodarona (utilizada para tratar ciertas formas de latido cardiaco irregular),
  - amodiaquina y cloroquina (utilizadas para tratar la malaria y algunas formas de inflamación),
  - fluvastatina (utilizada para tratar el colesterol alto),
  - pioglitazona, rosiglitazona, repaglinida, tolbutamida y glipizida (utilizadas para tratar la diabetes),

- paclitaxel y sorafenib (utilizados 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 a los medicamentos anticancerosos fluorouracilo y vincristina.
- causar una caída no deseada de la presión arterial cuando se le 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.

Si tiene dudas sobre si está 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 por área quemada de 250 cm<sup>2</sup>.

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) de la superficie corporal total.

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.
- Se le administrará un medicamento apropiado para prevenir y tratar el dolor como mínimo 15 minutos antes de aplicar NexoBrid.

- 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 NexoBrid polvo, el frasco de gel y el gel NexoBrid preparado sólo deben usarse en un paciente.

### **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 sufran.

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 nota cualquiera de estos síntomas o signos, informe a su médico o cuidador inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Fiebre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor (incluso aunque se usen medicamentos para prevenir o reducir el dolor causado por la extracción de tejido quemado)
- Infección de la quemadura
- Complicaciones de la herida, incluidas apertura de la herida, secado o dehiscencia de la herida y fracaso en la adecuada curación de los injertos cutáneos

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta 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 Anexo 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: 5 g, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla. Los demás componentes son: para el polvo, sulfato de amonio y ácido acético, 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.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

MediWound Germany GmbH

Eisenstrasse 5

65428 Rüsselsheim

Alemania

Responsable de la fabricación:

Hälsa Pharma GmbH

Hafenweg 18-20

D-48155 Münster

Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

#### **Lietuva**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **България**

MediWound GmbH

Тел: +800 22232425

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MediWound GmbH

Tél/Tel: +800 22232425

#### **Česká republika**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Magyarország**

MediWound GmbH

Tel.: +800 22232425

#### **Danmark**

MediWound GmbH

Tlf: +800 22232425

#### **Malta**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Deutschland**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

#### **Nederland**

MediWound GmbH

Tel: +800 22232425

**Eesti**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ελλάδα**

MediWound GmbH  
Τηλ: : +2111990962

**España**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**France**

MediWound GmbH  
Tél: +800 22232425

**Hrvatska**

MediWound GmbH  
Tel: : +15517564

**Ireland**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Ísland**

MediWound GmbH  
Sími: : +800 22232425

**Italia**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Κύπρος**

MediWound GmbH  
Τηλ: +800 22232425

**Latvija**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Norge**

MediWound GmbH  
Tlf: +800 22232425

**Österreich**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Polska**

MediWound GmbH  
Tel.: +800 22232425

**Portugal**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**România**

MediWound GmbH  
Tel: +40 0312295632

**Slovenija**

MediWound GmbH  
Tel: : +800 22232425

**Slovenská republika**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Suomi/Finland**

MediWound GmbH  
Puh/Tel: +800 22232425

**Sverige**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**United Kingdom**

MediWound GmbH  
Tel: +800 22232425

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** <{MM/AAA}> <{mes AAA}>

**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.
- 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 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 interferir con 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 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 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.
- 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*

- 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*

- Deben administrarse medicamentos analgésicos preventivos adecuados.
- 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 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 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. Esto debe tenerse en cuenta cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel.

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.