

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

#### Posología

Se aplican 2 g de este medicamento polvo en 20 g de gel por área quemada de un 1% del Área de Superficie Corporal Total (ASCT) de un adulto, en una capa de un espesor de 1,5 a 3 mm.

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

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

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este tratamiento 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 este medicamento 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. Para conocer las instrucciones sobre la mezcla, ver sección 6.6.

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

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

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

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

### *Precaución que tomar antes de manipular o administrar el producto*

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

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

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

- El desbridamiento enzimático es un procedimiento doloroso y requiere analgesia o anestesia adecuadas.
- Debe administrarse tratamiento del dolor de acuerdo con las prácticas habituales para los cambios de apósitos de gran tamaño; esto debe iniciarse al menos 15 minutos antes de la aplicación de 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 el gel y evitará su extracción por su parte.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.
- Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación del gel. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden disminuir la actividad de 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 el gel. Para prevenir la posible irritación de la piel abrasionada por el contacto accidental con el gel y el posible sangrado de la herida, las zonas lesionales agudas como laceraciones o incisiones de escaratomía deben protegerse con una capa de pomada grasa estéril o un vendaje graso (p. ej. Gasa de vaselina).

- Debe rociarse una solución isotónica estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio sobre la quemadura. La herida debe mantenerse húmeda durante el procedimiento de aplicación.

#### *Aplicación del gel*

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

#### *Extracción del gel*

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

#### *Cuidado de la herida tras el desbridamiento*

- La zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones.
- Antes de aplicar una cubierta cutánea permanente o un sustituto cutáneo temporal a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe aplicarse un apósito húmedo a seco impregnado.
- Antes de la aplicación de los injertos o el apósito primario, debe limpiarse y refrescarse el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.
- En las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con el tratamiento. 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 el tratamiento (ver sección 4.4).

### 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**

#### Trazabilidad

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

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

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

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

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

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

#### Exposición cutánea

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

#### Sensibilidad cruzada

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

#### Analgesia

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

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

No se recomienda el uso de este tratamiento en:

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

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

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

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

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

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

#### Quemaduras faciales

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

#### Protección ocular

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

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

#### Absorción sistémica

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

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

#### Prevención de las complicaciones en la herida

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

En los estudios clínicos, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos en el cierre de las heridas, que podrían asociarse con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas que no se curarán espontáneamente y a su debido tiempo por epitelización deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid (ver la sección 5.1). También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid (ver las secciones 4.2 y 4.8). Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un

aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

### Coagulopatía

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

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

### Monitorización clínica

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

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

### Retirada de los medicamentos antibacterianos de uso tópico antes de la aplicación de NexoBrid

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

Es preciso realizar un manejo

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

No se han realizado estudios de interacciones.

### Medicamentos que afectan a la coagulación

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la 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.).

### Sustratos de CYP2C8 y CYP 2C9

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

#### Medicamentos antibacterianos tópicos

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

#### Fluorouracilo y vincristina

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

#### Inhibidores de la ECA

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

#### Benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos

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

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

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

### **4.8 Reacciones adversas**



## Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son pirexia/hipertermia transitoria y dolor local (incidencia del 15,2 % y del 4,0 % respectivamente).

### 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 este medicamento 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 del tratamiento durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

#### *Infecciones e infestaciones*

Frecuentes: Infección de la herida\*

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves, como erupción<sup>a</sup>

No conocidos: Reacciones alérgicas graves, como anafilaxia<sup>a</sup>

#### *Trastornos cardiacos*

Frecuentes: Taquicardia\*

#### *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\*

\* Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación.

<sup>a</sup> Ver sección 4.4.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Pirexia/hipertermia*

En los estudios agrupados MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02 con impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de él (ver sección 4.4), se notificó pirexia o hipertermia en el 15,2% de los pacientes tratados con Este medicamento y en el 11,3% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar (PCE).

En los estudios iniciales sin impregnación con solución antibacteriana (estudios MW2001-10-03 y MW2002-04-01), se notificó pirexia o hipertermia en el 35,1% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 8,6% de los pacientes tratados según las PCE.

### *Dolor local*

En los estudios agrupados MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02, en los que la pauta de tratamiento con este medicamento 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 en el 4,0% de los pacientes tratados con este medicamento y en el 3,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las PCE.

En los estudios iniciales en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con este medicamento, se notificó dolor en el 23,4% de los pacientes tratados con este medicamento y en el 5,7% de los pacientes del grupo de PCE.

#### *Infección de la herida*

En estudios agrupados con impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación del medicamento (estudios MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02), la incidencia de infección de la herida fue del 5,4% en el grupo del medicamento y del 8,1% en el grupo de las PCE.

En estudios agrupados que se realizaron antes de implementar la impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento (estudios MW2001-10-03 y MW2002-04-01), la incidencia de infección de la herida fue del 7,8 % en el grupo del medicamento y del 0 % en el grupo de las PCE.

#### *Complicaciones de la herida*

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

En estudios agrupados de fases 2 y 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02), en los que participaron 300 pacientes tratados con NexoBrid y 195 pacientes tratados según las PCE, se notificó la incidencia siguiente: complicaciones de la herida en el 3% de pacientes tratados con NexoBrid y en el 1,5% de pacientes tratados según las PCE, pérdida/fracaso del injerto en el 3% de pacientes tratados con este medicamento y en el 2,5% de pacientes tratados según las PCE, descomposición de la herida en el 1% de pacientes tratados tanto con NexoBrid como según las PCE, hematoma intradérmico local en el 0,7% de pacientes tratados tanto con NexoBrid como según las PCE.

#### *Taquicardia*

En los estudios agrupados de fases 2 y 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02), el 2,7% de los pacientes padeció taquicardia en un momento cercano al tratamiento con NexoBrid. Deberían considerarse causas alternativas de la taquicardia (p. ej., el proceso de la quemadura, otros procesos que causen dolor, fiebre y deshidratación).

#### 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. Este medicamento no está indicado para uso en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.2).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

### Mecanismo de acción

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

### Eficacia clínica y seguridad

Durante el desarrollo clínico, se trató a un total de 467 pacientes con el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína.

#### *Estudio DETECT (MW2010-03-02) - (Fase 3b)*

Se trata de un estudio con 3 grupos, multicéntrico, multinacional, con enmascaramiento para el evaluador, aleatorizado y controlado, que pretende demostrar la superioridad del tratamiento con este medicamento frente al control con un excipiente en gel (placebo) y las pautas de cuidado estándar (PCE), en pacientes adultos hospitalizados con quemaduras térmicas EPP o FT > 3% del ASCT y un área total quemada no superior al 30% del ASCT. El porcentaje medio del ASCT de las heridas diana fue alrededor del 6%.

Los análisis se planificaron en etapas: el primer análisis se llevó a cabo al final de la fase aguda (desde el inicio hasta que hubiesen transcurrido 3 meses desde que al último paciente se le curaran por completo las heridas), y el segundo análisis se realizó después de que el último paciente acudiese a la visita de seguimiento a los 12 meses.

Se aleatorizaron 175 pacientes (cohorte por intención de tratar) a una razón de 3:3:1 (este medicamento:PCE: excipiente en gel), y 169 pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes del grupo de las PCE recibieron tratamiento estándar quirúrgico y no quirúrgico, según el criterio de los investigadores.

Los datos demográficos y las características iniciales de la quemadura en general fueron comparables entre los grupos del estudio. El rango de edad de los pacientes en el grupo de este medicamento fue 18-75 años, 18-72 años en el grupo de las PCE y 18-70 años en el grupo del excipiente en gel. Se incluyó a 16 pacientes  $\geq$  65 años (9,1%) en el estudio: 7 pacientes (9,3%) en el grupo del medicamento, 5 (6,7%) en el grupo de las PCE y 4 (16%) en el grupo del excipiente en gel. La media de edad en los tres grupos fue de 41 años, y el 65%, 79% y 60% de los pacientes fueron hombres en el grupo del medicamento, el grupo de las PCE y el grupo del excipiente en gel (placebo), respectivamente. La herida diana fue el área quemada que debía tratarse (extracción de la escara) con NexoBrid, PCE o el excipiente en gel. Entre los pacientes, el porcentaje medio del ASCT de las heridas diana fue del 6,28% en el grupo de tratamiento con el medicamento, del 5,91% en el grupo de las PCE y del 6,53% en el del excipiente en gel (media de 1,7 heridas diana por paciente).

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

### Incidencia de extracción completa de la escara en el estudio DETECT

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

EE=Extracción de la escara

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

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

	NexoBrid (N=75)	PCE (N=75)	Valor de p
Incidencia de la escisión quirúrgica (número de pacientes)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Media de tiempo para completar la extracción de la escara	1,0 días	3,8 días	p < 0,0001
Hemorragia relacionada con la extracción de la escara <sup>a</sup>	14,2 ±512,4 ml	814,5 ±1020,3 ml	p < 0,0001

<sup>a</sup> Hemorragia calculada según el método descrito en McCullough 2004:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{antes} - Hb_{después})}{(Hb_{antes} + Hb_{después})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3}V_{PC}$$

EBV= El volumen estimado de sangre se asume en 70 cm<sup>3</sup>/kg\*peso (kg); (Hb<sub>antes</sub>- Hb<sub>después</sub>) = Cambio en Hb durante el proceso de extracción de la escara; V<sub>WB</sub>= Volumen [ml] de toda la sangre transfundida durante el proceso de extracción de la escara; V<sub>PC</sub>= Volumen [ml] de concentrado de eritrocitos transfundido durante el proceso de extracción de la escara.

### Datos a largo plazo (12 meses)

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

Los análisis estadísticos indicaron la no inferioridad (margen de NI predefinido de 1,9 puntos) del tratamiento con el medicamento en comparación con las PCE (p < 0,0027).

Las medidas de funcionalidad y calidad de vida a los 12 meses fueron similares entre los grupos de tratamiento. Las puntuaciones en la Escala Funcional de las Extremidades Inferiores (LEFS) fueron similares entre el medicamento y las PCE (y ligeramente inferiores con el excipiente en gel). Las puntuaciones medias en el cuestionario QuickDASH fueron similares entre las PCE y el excipiente en gel, y ligeramente inferiores con el medicamento. Los resultados de las evaluaciones del arco de movimiento fueron similares para el medicamento y para las PCE; hubo un mayor porcentaje de pacientes con puntuaciones anómalas en el arco de movimiento en el grupo del excipiente en gel. La calidad de vida a largo plazo, evaluada según el EQ-5D VAS (escala visual análoga) y la escala Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), fue similar entre los grupos de tratamiento.

### Seguridad cardiaca

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

*Estudio Study MW2004-02-11 (Fase 3)*

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

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

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 coprimarias para el análisis de eficacia fueron:

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

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

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

	<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)	$5,5\% \pm 14,6$	$52,0\% \pm 44,5$	<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)	$8,4\% \pm 21,3$	$21,5\% \pm 34,8$	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

#### *Datos a largo plazo*

En un estudio observacional, multicéntrico, con enmascaramiento para el evaluador (MW2012-01-02) se evaluó la formación de cicatrices a largo plazo y la calidad de vida de los adultos y los niños que participaron en el estudio MW2004-11-02.

Se incluyó a 89 pacientes en el estudio: 72 adultos (>18) y 17 pacientes pediátricos.

La comparación de las características iniciales entre los pacientes incluidos en el estudio MW2012-01-02 y los no incluidos indicó que la población incluida es representativa de la población del estudio MW-2004-11-02. La evaluación de las cicatrices a los 2-5 años, utilizando la escala MVSS, mostró resultados comparables entre los grupos del estudio, con una puntuación media total de 3,12 y 3,38 para el medicamento y las PCE, respectivamente ( $p = 0,88$ ).

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

#### *Población pediátrica*

A continuación se resumen los datos de eficacia generados en el estudio MW2004-11-02 a partir de un análisis por subgrupos para niños y adolescentes. Los datos disponibles son limitados y este medicamento 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 este medicamento 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).

*Estudios agrupados de fase 3 (estudios MW2010-03-02 y MW2004-02-11)*

#### Análisis de los datos de cierre de las heridas

En el estudio DETECT (MW2010-03-02), la media de tiempo para que se curaran del todo las heridas fue de 29,35 días [DE = 19,33] y de 27,77 días [DE = 19,83] para los grupos de tratamiento con el medicamento y con las PCE, respectivamente (tiempo medio estimado: 27 días para el medicamento frente a 28 días para las PCE). Se estableció la no inferioridad (= margen de no inferioridad de 7 días) del tratamiento con NexoBrid en comparación con las PCE (p = 0,0003).

Los resultados de los datos agrupados de cierre de la herida de los estudios de fase 3 respaldaron la no inferioridad del medicamento en comparación con las PCE, de acuerdo con un margen de no inferioridad de 7 días. Según los datos agrupados del estudio DETECT y del estudio MW2004-02-11,

el tiempo para que se curara por completo la herida fue ligeramente superior en el grupo del medicamento que en el grupo de las PCE si se calcula con datos reales (media de 31,7 días para el medicamento frente a 29,8 días para las PCE) o se estima con el método de Kaplan-Meier (media de 30,0 días frente a 25,0 días). El tiempo para que se curara por completo la herida fue menos de 7 días superior con este medicamento que con las PCE ( $p$  para la no inferioridad = 0,0006).

### *Acontecimientos adversos graves*

Los análisis agrupados de los estudios de fase 3 (estudios MW2010-03-02 y MW2004-02-11) mostraron que el porcentaje de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento (AAST) fue similar (diferencia < 2%) en el grupo de el medicamento (8,5%; 15/177) y en el de PCE (6,7%; 10/149).

Los AAST graves se notificaron con mayor frecuencia en la categoría Infecciones e infestaciones de la clasificación por órganos y sistemas, tanto en el grupo del medicamento (2,8%) como en el de las PCE (2,7%).

Tan solo 2 acontecimientos ocurrieron en más de 1 paciente (se produjo sepsis en 3 pacientes del grupo del medicamento y en 1 paciente del grupo de las PCE, infección bacteriana de la herida en 2 pacientes del grupo del medicamento e infección de la herida en un paciente del grupo de las PCE). Los acontecimientos adversos relacionados con la sepsis y la bacteriemia (graves y no graves) se notificaron con una tasa de incidencia similar en los grupos del medicamento y de las PCE: 2,8% en el del medicamento y 2% en el de las PCE.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Los análisis exploratorios farmacocinéticos se realizaron en un subgrupo de pacientes del grupo de NexoBrid que participaron en el estudio MW2008-09-03 y en el estudio MW2010-03-02 (DETECT), utilizando el mismo método bioanalítico. Los análisis se llevaron a cabo en relación con la concentración sérica de NexoBrid frente a datos temporales y número de aplicaciones del tratamiento.

Tras la administración tópica de este medicamento, se observaron indicios de exposición sistémica sérica en todos los pacientes. En general, parece que se absorbe rápidamente, con un valor medio de  $T_{m\acute{a}x}$  de 4,0 horas (duración de aplicación del tratamiento). La exposición a NexoBrid se observó con concentraciones séricas cuantificables en las 48 horas posteriores a la administración de la dosis. En la evaluación, la mayoría de los pacientes no tenía concentraciones cuantificables transcurridas 72 horas.

Los resultados de la exposición de los estudios MW2008-09-03 y MW2010-03-02 se incluyen a continuación.

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

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

### **Resumen de los parámetros farmacocinéticos\* medidos en todos los pacientes de los estudios MW2008-09-03 y MW2010-03-02**

ID del estudio	N	$T_{m\acute{a}x}$ Media (rango) (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$C_{m\acute{a}x}/Dosis$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dosis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{\acute{u}ltima}$ (h*ng/ml)	$AUC_{\acute{u}ltima}/Dosis$ (h*ng/ml/g)
<b>Estudio MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50 - 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2760±2870	149±147
<b>Estudio MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Mín=30,7)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202



ID del estudio	N	T <sub>máx</sub> Media (rango) (h)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>máx</sub> /Dosis (ng/ml/g)	AUC <sub>0-4</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>0-4</sub> /Dosis (h*ng/ml/g)	AUC <sub>última</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>última</sub> /Dosis (h*ng/ml/g)
<b>Estudio MW2008-09-03</b>								
			(Máx=830)					

\*Los valores se presentan como media  $\pm$  DE, excepto el T<sub>máx</sub>, que se presenta como Media (mín-máx).

AUC<sub>última</sub>=área bajo la curva hasta el último momento medible, AUC<sub>0-4</sub>=área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento 0 hasta las 4 h, C<sub>máx</sub>=concentración máxima observada, T<sub>máx</sub>=tiempo en el que se observó la concentración máxima.

### Distribución

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

### Eliminación

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

### Población pediátrica

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Una única perfusión intravenosa de una solución preparada con 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, este medicamento administrado por vía intravenosa no mostró datos indicativos de toxicidad directa ni indirecta para el feto o embrión en desarrollo. Sin embargo, los niveles de exposición materna fueron considerablemente menores que los máximos notificados en el contexto clínico (10-500 veces menores que el AUC humana, 3-50 veces menores que la C<sub>máx</sub> humana). Dado que este medicamento se toleró mal en los animales progenitores, estos estudios no se consideran relevantes para la evaluación del riesgo en los seres humanos. 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**

#### Polvo

Sulfato de amonio  
Ácido acético

### Gel

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

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

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

No congelar.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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. Cuando se mezcle este medicamento polvo con el gel, es necesaria una manipulación adecuada, incluido el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica (ver sección 4.4). El polvo no debe inhalarse; ver sección 4.2.

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

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

- El polvo y gel son estériles. Debe usarse una técnica aséptica cuando se mezcle el polvo con el gel.

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/12/803/001

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

Fecha de la primera autorización: 18/diciembre/2012  
 Fecha de la última renovación: 12/agosto/2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

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

#### Posología

Se aplican 5 g de polvo en 50 g de gel por área quemada de un 2,5% del Área de Superficie Corporal Total (ASCT) de un adulto, en una capa de un espesor de 1,5 a 3 mm.

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

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

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Insuficiencia hepática*

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

### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este tratamiento 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 este medicamento 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. Para conocer las instrucciones sobre la mezcla, ver sección 6.6.

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

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

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

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

### *Precaución que tomar antes de manipular o administrar el producto*

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

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

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

- El desbridamiento enzimático es un procedimiento doloroso y requiere analgesia o anestesia adecuadas.
- Debe administrarse tratamiento del dolor de acuerdo con las prácticas habituales para los cambios de apósitos de gran tamaño; esto debe iniciarse al menos 15 minutos antes de la aplicación de 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 el gel y evitará su extracción por su parte.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.
- Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación del gel. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden disminuir la actividad de 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 el gel. Para prevenir la posible irritación de la piel abrasionada por el contacto accidental con el gel y el posible sangrado de la herida, las zonas lesionales agudas como laceraciones o incisiones de escaratomía deben protegerse con una capa de pomada grasa estéril o un vendaje graso (p. ej. Gasa de vaselina).

- Debe rociarse una solución isotónica estéril de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio sobre la quemadura. La herida debe mantenerse húmeda durante el procedimiento de aplicación.

#### *Aplicación del gel*

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

#### *Extracción del gel*

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

#### *Cuidado de la herida tras el desbridamiento*

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

### **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**

##### Trazabilidad

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

##### Reacciones de hipersensibilidad

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

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

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

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

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

##### Exposición cutánea

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

##### Sensibilidad cruzada

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

##### Analgesia

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

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

No se recomienda el uso de este tratamiento en:

- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.
- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.
- quemaduras en el pie en pacientes con diabetes y con enfermedad arterial oclusiva.
- quemaduras eléctricas.

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

No existe experiencia con el uso de este medicamento en:

- las quemaduras perineales y genitales.

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

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

#### Quemaduras faciales

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

#### Protección ocular

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

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

#### Absorción sistémica

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

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

#### Prevención de las complicaciones en la herida

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

En los estudios clínicos, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos en el cierre de las heridas, que podrían asociarse con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas que no se curarán espontáneamente y a su debido tiempo por epitelización deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid (ver la sección 5.1). También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid (ver las secciones 4.2 y 4.8). Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

#### Coagulopatía

En la bibliografía médica, se ha notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y



parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de este medicamento, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

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

#### Monitorización clínica

Además de la monitorización habitual en los pacientes quemados (p. ej., constantes vitales, estado en cuanto a volumen/agua/electrolitos, recuento sanguíneo completo, albúmina sérica y concentraciones de enzimas hepáticas), los pacientes tratados con 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 este medicamento. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden disminuir la actividad de este medicamento reduciendo su eficacia.

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

No se han realizado estudios de interacciones.

#### Medicamentos que afectan a la coagulación

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la 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.)

#### Sustratos de CYP2C8 y CYP 2C9

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

#### Medicamentos antibacterianos tópicos

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

#### Fluorouracilo y vincristina

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

#### Inhibidores de la ECA

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

#### Benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos

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

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

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son pirexia/hipertermia transitoria y dolor local (incidencia del 15,2 % y del 4,0 % respectivamente).

#### 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 este medicamento 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 del tratamiento durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

#### *Infecciones e infestaciones*

Frecuentes: Infección de la herida\*

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves, como erupción<sup>a</sup>

No conocidos: Reacciones alérgicas graves, como anafilaxia<sup>a</sup>

#### *Trastornos cardiacos*

Frecuentes: Taquicardia\*

#### *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\*

\* Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación.

<sup>a</sup> Ver sección 4.4.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Pirexia/hipertermia*

En los estudios agrupados MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02 con impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de él (ver sección 4.4), se notificó pirexia o hipertermia en el 15,2% de los pacientes tratados con este medicamento y en el 11,3% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar (PCE).

En los estudios iniciales sin impregnación con solución antibacteriana (estudios MW2001-10-03 y MW2002-04-01), se notificó pirexia o hipertermia en el 35,1% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 8,6% de los pacientes tratados según las PCE.

#### *Dolor local*

En los estudios agrupados MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02, en los que la pauta de tratamiento con el medicamento 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 en el 4,0% de los pacientes tratados con el medicamento y en el 3,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las PCE.

En los estudios iniciales en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con el medicamento, se notificó dolor en el 23,4% de los pacientes tratados con el medicamento y en el 5,7% de los pacientes del grupo de PCE.

#### *Infección de la herida*

En estudios agrupados con impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación del medicamento (estudios MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02), la incidencia de infección de la herida fue del 5,4% en el grupo del medicamento y del 8,1% en el grupo de las PCE.

En estudios agrupados que se realizaron antes de implementar la impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento (estudios MW2001-10-03 y MW2002-04-01), la incidencia de infección de la herida fue del 7,8 % en el grupo del medicamento y del 0 % en el grupo de las PCE

#### *Complicaciones de la herida*

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

En estudios agrupados de fases 2 y 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02), en los que participaron 300 pacientes tratados con NexoBrid y 195 pacientes tratados según las PCE, se notificó la incidencia siguiente: complicaciones de la herida en el 3% de pacientes tratados con NexoBrid y en el 1,5% de pacientes tratados según las PCE, pérdida/fracaso del injerto en el 3% de pacientes tratados con NexoBrid y en el 2,5% de pacientes tratados según las PCE, descomposición de la herida en el 1% de pacientes tratados tanto con NexoBrid como según las PCE, hematoma intradérmico local en el 0,7% de pacientes tratados tanto con NexoBrid como según las PCE.

#### *Taquicardia*

En los estudios agrupados de fases 2 y 3 (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 y MW2010-03-02), el 2,7% de los pacientes padeció taquicardia en un momento cercano al tratamiento con NexoBrid. Deberían considerarse causas alternativas de la taquicardia (p. ej., el proceso de la quemadura, otros procesos que causen dolor, fiebre y deshidratación).

#### 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. Este medicamento no está indicado para uso en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.2).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

### Eficacia clínica y seguridad

Durante el desarrollo clínico, se trató a un total de 467 pacientes con el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína.

#### *Estudio DETECT (MW2010-03-02)- (Fase 3b)*

Se trata de un estudio con 3 grupos, multicéntrico, multinacional, con enmascaramiento para el evaluador, aleatorizado y controlado, que pretende demostrar la superioridad del tratamiento con este medicamento frente al control con un excipiente en gel (placebo) y las pautas de cuidado estándar (PCE), en pacientes adultos hospitalizados con quemaduras térmicas EPP o FT > 3% del ASCT y un área total quemada no superior al 30% del ASCT. El porcentaje medio del ASCT de las heridas diana fue alrededor del 6%.

Los análisis se planificaron en etapas: el primer análisis se llevó a cabo al final de la fase aguda (desde el inicio hasta que hubiesen transcurrido 3 meses desde que al último paciente se le curaran por completo las heridas), y el segundo análisis se realizó después de que el último paciente acudiese a la visita de seguimiento a los 12 meses.

Se aleatorizaron 175 pacientes (cohorte por intención de tratar) a una razón de 3:3:1 (este medicamento:PCE:excipiente en gel), y 169 pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes del grupo de las PCE recibieron tratamiento estándar quirúrgico y no quirúrgico, según el criterio de los investigadores.

Los datos demográficos y las características iniciales de la quemadura en general fueron comparables entre los grupos del estudio. El rango de edad de los pacientes en el grupo de este medicamento fue 18-75 años, 18-72 años en el grupo de las PCE y 18-70 años en el grupo del excipiente en gel. Se incluyó a 16 pacientes  $\geq$  65 años (9,1%) en el estudio: 7 pacientes (9,3%) en el grupo del medicamento, 5 (6,7%) en el grupo de las PCE y 4 (16%) en el grupo del excipiente en gel. La media de edad en los tres grupos fue de 41 años, y el 65%, 79% y 60% de los pacientes fueron hombres en el grupo del medicamento, el grupo de las PCE y el grupo del excipiente en gel (placebo), respectivamente. La herida diana fue el área quemada que debía tratarse (extracción de la escara) con NexoBrid, PCE o el excipiente en gel. Entre los pacientes, el porcentaje medio del ASCT de las heridas diana fue del 6,28% en el grupo de tratamiento con el medicamento, del 5,91% en el grupo de las PCE y del 6,53% en el del excipiente en gel (media de 1,7 heridas diana por paciente).

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

#### **Incidencia de extracción completa de la escara en el estudio DETECT**

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

EE=Extracción de la escara

En comparación con las PCE, el medicamento produjo reducciones significativas en la incidencia de extracción quirúrgica de la escara (tangencial/menor/avulsión/Versajet o escisión por dermabrasión),

en el tiempo para completar la extracción de la escara y en la hemorragia relacionada con la extracción de la escara, como se muestra más adelante. Se observó una eficacia similar para la extracción de la escara en la población de edad avanzada.

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

	<b>Este medicamento (N=75)</b>	<b>PCE (N=75)</b>	<b>Valor de p</b>
Incidencia de la escisión quirúrgica (número de pacientes)	4,0% (3)	72,0% (54)	p < 0,0001
Media de tiempo para completar la extracción de la escara	1,0 días	3,8 días	p < 0,0001
Hemorragia relacionada con la extracción de la escara <sup>a</sup>	14,2 ±512,4 ml	814,5 ±1020,3 ml	p < 0,0001

<sup>a</sup> Hemorragia calculada según el método descrito en McCullough 2004:

$$ABL = \frac{EBV * (Hb_{antes} - Hb_{después})}{(Hb_{antes} + Hb_{después})/2} + V_{WB} + \frac{5}{3}V_{PC}$$

EBV= El volumen estimado de sangre se asume en 70 cm<sup>3</sup>/kg\*peso (kg); (Hb<sub>antes</sub>- Hb<sub>después</sub>) = Cambio en Hb durante el proceso de extracción de la escara; V<sub>WB</sub>= Volumen [ml] de toda la sangre transfundida durante el proceso de extracción de la escara; V<sub>PC</sub>= Volumen [ml] de concentrado de eritrocitos transfundido durante el proceso de extracción de la escara.

#### Datos a largo plazo (12 meses)

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

Los análisis estadísticos indicaron la no inferioridad (margen de NI predefinido de 1,9 puntos) del tratamiento con el medicamento en comparación con las PCE (p < 0,0027).

Las medidas de funcionalidad y calidad de vida a los 12 meses fueron similares entre los grupos de tratamiento. Las puntuaciones en la Escala Funcional de las Extremidades Inferiores (LEFS) fueron similares entre el medicamento y las PCE (y ligeramente inferiores con el excipiente en gel). Las puntuaciones medias en el cuestionario QuickDASH fueron similares entre las PCE y el excipiente en gel, y ligeramente inferiores con el medicamento. Los resultados de las evaluaciones del arco de movimiento fueron similares para el medicamento y para las PCE; hubo un mayor porcentaje de pacientes con puntuaciones anómalas en el arco de movimiento en el grupo del excipiente en gel. La calidad de vida a largo plazo, evaluada según el EQ-5D VAS (escala visual análoga) y la escala Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), fue similar entre los grupos de tratamiento.

#### Seguridad cardiaca:

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

#### Estudio Study MW2004-02-11 (Fase 3)

Se trató de un estudio confirmatorio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, en régimen abierto, de fase 3, que evaluó el tratamiento con este el medicamento en comparación con las PCE en pacientes

hospitalizados con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y/o completo que afectaban a un 5–30% ASCT, pero con un área quemada total no superior al 30% del ASCT. La media del área de heridas diana tratadas en el porcentaje del ASCT fue de  $5,1 \pm 3,5$  para este medicamento y de  $5,2 \pm 3,4$  para las PCE.

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 el medicamento 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 coprimarias para el análisis de eficacia fueron:

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

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

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

	NexoBrid	PCE	Valor de p
<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)	$5,5\% \pm 14,6$	$52,0\% \pm 44,5$	<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)	$8,4\% \pm 21,3$	$21,5\% \pm 34,8$	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)	$13,1\% \pm 26,9$	$56,7\% \pm 43,3$	<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

### *Datos a largo plazo*

En un estudio observacional, multicéntrico, con enmascaramiento para el evaluador (MW2012-01-02) se evaluó la formación de cicatrices a largo plazo y la calidad de vida de los adultos y los niños que participaron en el estudio MW2004-11-02.

Se incluyó a 89 pacientes en el estudio: 72 adultos (>18) y 17 pacientes pediátricos.

La comparación de las características iniciales entre los pacientes incluidos en el estudio MW2012-01-02 y los no incluidos indicó que la población incluida es representativa de la población del estudio MW-2004-11-02. La evaluación de las cicatrices a los 2-5 años, utilizando la escala MVSS, mostró resultados comparables entre los grupos del estudio, con una puntuación media total de 3,12 y 3,38 para el medicamento y las PCE, respectivamente (p = 0,88).

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

### *Población pediátrica*

A continuación se resumen los datos de eficacia generados en el estudio MW2004-11-02 a partir de un análisis por subgrupos para niños y adolescentes. Los datos disponibles son limitados y este medicamento 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 este medicamento 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).

#### *Estudios agrupados de fase 3 (estudios MW2010-03-02 y MW2004-02-11)*

##### **Análisis de los datos de cierre de las heridas**

En el estudio DETECT (MW2010-03-02), la media de tiempo para que se curaran del todo las heridas fue de 29,35 días [DE = 19,33] y de 27,77 días [DE = 19,83] para los grupos de tratamiento con el medicamento y con las PCE, respectivamente (tiempo medio estimado: 27 días para el medicamento frente a 28 días para las PCE). Se estableció la no inferioridad (= margen de no inferioridad de 7 días) del tratamiento con NexoBrid en comparación con las PCE ( $p = 0,0003$ ).

Los resultados de los datos agrupados de cierre de la herida de los estudios de fase 3 respaldaron la no inferioridad del medicamento en comparación con las PCE, de acuerdo con un margen de no inferioridad de 7 días. Según los datos agrupados del estudio DETECT y del estudio MW2004-02-11, el tiempo para que se curara por completo la herida fue ligeramente superior en el grupo del medicamento que en el grupo de las PCE si se calcula con datos reales (media de 31,7 días para el medicamento frente a 29,8 días para las PCE) o se estima con el método de Kaplan-Meier (media de 30,0 días frente a 25,0 días). El tiempo para que se curara por completo la herida fue menos de 7 días superior con este medicamento que con las PCE ( $p$  para la no inferioridad = 0,0006).

##### *Acontecimientos adversos graves*

Los análisis agrupados de los estudios de fase 3 (estudios MW2010-03-02 y MW2004-02-11) mostraron que el porcentaje de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos graves

surgidos durante el tratamiento (AAST) fue similar (diferencia < 2%) en el grupo del medicamento (8,5%; 15/177) y en el de PCE (6,7%; 10/149).

Los AAST graves se notificaron con mayor frecuencia en la categoría Infecciones e infestaciones de la clasificación por órganos y sistemas, tanto en el grupo del medicamento (2,8%) como en el de las PCE (2,7%).

Tan solo 2 acontecimientos ocurrieron en más de 1 paciente (se produjo sepsis en 3 pacientes del grupo del medicamento y en 1 paciente del grupo de las PCE, infección bacteriana de la herida en 2 pacientes del grupo del medicamento e infección de la herida en un paciente del grupo de las PCE).

Los acontecimientos adversos relacionados con la sepsis y la bacteriemia (graves y no graves) se notificaron con una tasa de incidencia similar en los grupos del medicamento y de las PCE: 2,8% en el del medicamento y 2% en el de las PCE.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Los análisis exploratorios farmacocinéticos se realizaron en un subgrupo de pacientes del grupo de NexoBrid que participaron en el estudio MW2008-09-03 y en el estudio MW2010-03-02 (DETECT), utilizando el mismo método bioanalítico. Los análisis se llevaron a cabo en relación con la concentración sérica de NexoBrid frente a datos temporales y número de aplicaciones del tratamiento.

Tras la administración tópica de este medicamento, se observaron indicios de exposición sistémica sérica en todos los pacientes. En general, parece que se absorbe rápidamente, con un valor medio de  $T_{m\acute{a}x}$  de 4,0 horas (duración de aplicación del tratamiento). La exposición a NexoBrid se observó con concentraciones séricas cuantificables en las 48 horas posteriores a la administración de la dosis. En la evaluación, la mayoría de los pacientes no tenía concentraciones cuantificables transcurridas 72 horas.

Los resultados de la exposición de los estudios MW2008-09-03 y MW2010-03-02 se incluyen a continuación.

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

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

### Resumen de los parámetros farmacocinéticos\* medidos en todos los pacientes de los estudios MW2008-09-03 y MW2010-03-02

ID del estudio	N	$T_{m\acute{a}x}$ Media (rango) (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$C_{m\acute{a}x}/Dosis$ (ng/ml/g)	$AUC_{0-4}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-4}/Dosis$ (h*ng/ml/g)	$AUC_{\acute{u}ltima}$ (h*ng/ml)	$AUC_{\acute{u}ltima}/Dosis$ (h*ng/ml/g)
<b>Estudio MW2008-09-03</b>								
	13	4,0 (0,50 - 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 <sup>a</sup>	103±48,8 <sup>a</sup>	2760±2870	149±147
<b>Estudio MW2010-03-02</b>								
	21	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Mín=30,7) (Máx=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

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

$AUC_{\acute{u}ltima}$ =área bajo la curva hasta el último momento medible,  $AUC_{0-4}$ =área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento 0 hasta las 4 h,  $C_{m\acute{a}x}$ =concentración máxima observada,  $T_{m\acute{a}x}$ =tiempo en el que se observó la concentración máxima.

## Distribución

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

## Eliminación

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

## Población pediátrica

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

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

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

Una única perfusión intravenosa de una solución preparada con 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, este medicamento administrado por vía intravenosa no mostró datos indicativos de toxicidad directa ni indirecta para el feto o embrión en desarrollo. Sin embargo, los niveles de exposición materna fueron considerablemente menores que los máximos notificados en el contexto clínico (10-500 veces menores que el AUC humana, 3-50 veces menores que la  $C_{max}$  humana). Dado que este medicamento se toleró mal en los animales progenitores, estos estudios no se consideran relevantes para la evaluación del riesgo en los seres humanos. 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**

#### Polvo

Sulfato de amonio  
Ácido acético

#### Gel

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

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Período de validez**

3 años.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

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

No congelar.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

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

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

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/12/803/002

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

Fecha de la primera autorización: 18/diciembre/2012  
Fecha de la última renovación: 12/agosto/2022

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

### Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Israel

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

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Informes periódicos de seguridad (IPs)

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

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

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

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 quemados (niños y adultos): una comparación con las pautas de cuidado estándar (protocolo MW2010-03-02), basado en un protocolo aprobado por el CHMP.	30/06/2022



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

**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:

SN:  
NN:

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

NexoBrid 2 g polvo para gel  
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 para gel  
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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Alemania  
e-mail: info@mediwound.com

**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**

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

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

**Gel para NexoBrid polvo**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Gel para NexoBrid 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  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Alemania  
e-mail: info@mediwound.com

**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**

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

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

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

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes del polvo: ácido acético, sulfato de amonio.  
Excipientes del gel: carbómero 980, fosfato de disodio anhidro, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

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

Polvo y gel para gel

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

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Polvo y gel para mezclar antes de la aplicación.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Uso cutáneo.

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

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

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

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

No congelar.

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/12/803/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

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

PC  
SN  
NN

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

**NexoBrid polvo (vial)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido acético, sulfato de amonio.

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

Polvo para gel  
5 g

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Polvo y gel para mezclar antes de la aplicación.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Uso cutáneo.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/12/803/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

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

Gel para NexoBrid polvo

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Gel para NexoBrid 5 g

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

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

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

Gel  
50 g

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Polvo y gel para mezclar antes de la aplicación.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Uso cutáneo.

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

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

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

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

No congelar.

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/12/803/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el usuario

### NexoBrid 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es NexoBrid y para qué se utiliza

##### Qué es NexoBrid

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

##### Para qué se utiliza NexoBrid

NexoBrid se utiliza para extraer el tejido quemado de quemaduras cutáneas profundas o parcialmente profundas en 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 diabetes;
- tiene una úlcera péptica activa en el estómago;
- padece una enfermedad vascular (con oclusión vascular);
- tiene implantes o marcapasos o una derivación vascular;
- tiene problemas con las hemorragias o toma medicamentos anticoagulantes;

- la(s) herida(s) han estado en contacto con químicos y otras sustancias peligrosas;
- 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 está tomando medicamentos que reducen la capacidad de la sangre para formar coágulos (denominados anticoagulantes) o si 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 eléctricas, quemaduras en el pie en pacientes con diabetes o con enfermedad arterial oclusiva, quemaduras contaminadas ni quemaduras en las que pudiera entrar en contacto con materiales extraños (por ejemplo, implantes, marcapasos y derivaciones) o con vasos sanguíneos de gran calibre, los ojos u otras partes importantes del cuerpo.

### **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 medicamentos que pueden provocar somnolencia. Estos medicamentos incluyen, por ejemplo, somníferos, los denominados tranquilizantes, algunos analgésicos y antidepresivos.
- La sulfadiazina argéntica o la povidona yodada en el lugar de la herida pueden disminuir la eficacia del medicamento.

Si tiene dudas sobre si 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 mezclado en 20 g de gel con un espesor de 1,5 a 3 milímetros por área quemada del 1% de la superficie corporal de un paciente adulto.

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

- NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% 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 y antes de la extracción.

- Tras la extracción de NexoBrid y del tejido muerto de la herida, se aplicará un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante otras 2 horas.
- El vial que contiene el polvo, el frasco de gel y el gel mezclado preparado debe usarse para un solo uso exclusivamente.

### **Si se usa demasiado NexoBrid**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

- Fiebre

**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, fracaso en la adecuada curación de los injertos cutáneos
- Reacciones alérgicas no graves como erupción
- Latido cardíaco rápido

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

- Reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxis

### **Comunicación de efectos adversos**

Si 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: un vial contiene 2 g, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla.
- Los demás componentes son:
  - o para el polvo, sulfato de amonio y ácido acético
  - o y para el gel, carbómero 980, fosfato de disodio anhidro, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

NexoBrid se suministra en forma de polvo y gel para gel (polvo en un vial [2 g] y gel en un frasco [20 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**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Alemania  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

### **Responsable de la fabricación**

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

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información>**

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

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

### **Preparación y administración**

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

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

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

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

- No puede tratarse un área lesional total mayor del 15% del ASCT con NexoBrid.
- El desbridamiento enzimático es un procedimiento doloroso y requiere analgesia o anestesia adecuadas. Debe administrarse tratamiento del dolor de acuerdo con las prácticas habituales para los cambios de apósitos de gran tamaño; esto debe iniciarse al menos 15 minutos antes de la aplicación de NexoBrid.
- Debe limpiarse minuciosamente la herida y procederse a la extracción de la capa superficial de queratina o las ampollas de la zona lesional, ya que la queratina aislará la escara del contacto directo con NexoBrid y evitará su extracción por parte de NexoBrid.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.
- Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden disminuir la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.
- La zona de la que desea extraer la escara debe rodearse con una barrera adhesiva de pomada de parafina estéril aplicándola unos centímetros por fuera de la zona de tratamiento (utilizando un dispensador). La capa de parafina no debe entrar en contacto con la zona que se desea tratar para evitar el recubrimiento de la escara, ya que aislaría a ésta del contacto directo con NexoBrid. Para prevenir la posible irritación de la piel *abrasionada* por el contacto accidental con NexoBrid y el posible sangrado de la herida, las zonas lesionadas agudas como laceraciones o incisiones de escaratomía (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. Es necesario el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica.
- El vial de NexoBrid polvo debe abrirse despegando cuidadosamente la cápsula de cierre de aluminio y retirando el tapón de goma.
- Cuando se abra el frasco de gel, debe confirmarse que el anillo de seguridad inviolable se está separando de la cápsula de cierre del frasco. Si el anillo de seguridad inviolable ya estaba separado de la cápsula de cierre antes de la apertura, debe desecharse el frasco de gel y usarse otro frasco de gel nuevo.
- NexoBrid polvo se transfiere a continuación al frasco de gel correspondiente.
- NexoBrid polvo y gel deben mezclarse minuciosamente hasta obtener una mezcla uniforme de color canela claro a marrón claro. Para esto suele ser necesario mezclar NexoBrid polvo y gel durante 1 a 2 minutos.
- NexoBrid gel debe prepararse a la cabecera del paciente.

#### *Aplicación de NexoBrid*

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

barrera adhesiva se garantiza la adherencia entre la película oclusiva y la barrera, así como el completo confinamiento de NexoBrid en la zona de tratamiento.

- La herida así preparada debe recubrirse con un apósito grueso, holgado y mullido, fijado con un vendaje.
- El apósito debe permanecer en la herida durante 4 horas.

#### *Extracción de NexoBrid*

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

#### *Cuidado de la herida tras el desbridamiento*

- La zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con 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 para un solo paciente.

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

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

#### Eliminación

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



## 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es NexoBrid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NexoBrid
3. Cómo usar NexoBrid
4. Posibles efectos adversos
6. 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 diabetes;
- tiene una úlcera péptica activa en el estómago;
- padece una enfermedad vascular (con oclusión vascular);
- tiene implantes o marcapasos o una derivación vascular;
- tiene problemas con las hemorragias o toma medicamentos anticoagulantes;

- la(s) herida(s) han estado en contacto con químicos y otras sustancias peligrosas;
- 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 está tomando medicamentos que reducen la capacidad de la sangre para formar coágulos (denominados anticoagulantes) o si 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 eléctricas, quemaduras en el pie en pacientes con diabetes o con enfermedad arterial oclusiva, quemaduras contaminadas ni quemaduras en las que pudiera entrar en contacto con materiales extraños (por ejemplo, implantes, marcapasos y derivaciones) o con vasos sanguíneos de gran calibre, los ojos u otras partes importantes del cuerpo.

### **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 medicamentos que pueden provocar somnolencia. Estos medicamentos incluyen, por ejemplo, somníferos, los denominados tranquilizantes, algunos analgésicos y antidepresivos.
- La sulfadiazina argéntica o la povidona yodada en el lugar de la herida pueden disminuir la eficacia del medicamento.

Si tiene dudas sobre si 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 con un espesor de 1,5 a 3 milímetros por área quemada del 2,5% de la superficie corporal de un paciente adulto.

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

- NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% (una octava parte) 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 y antes de la extracción.

- Tras la extracción de NexoBrid y del tejido muerto de la herida, se aplicará un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante otras 2 horas.
- El vial que contiene el polvo, el frasco de gel y el gel preparado deben usarse para un solo uso exclusivamente.

### **Si se usa demasiado NexoBrid**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

- Fiebre

**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, fracaso en la adecuada curación de los injertos cutáneos
- Reacciones alérgicas no graves como erupción
- Latido cardíaco rápido

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

- Reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxis

### **Comunicación de efectos adversos**

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

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

### Titular de la autorización de comercialización

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Alemania  
e-mail: [info@mediwound.com](mailto:info@mediwound.com)

### Responsable de la fabricación

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

### Fecha de la última revisión de este prospecto:

### Otras fuentes de información>

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

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

### Preparación y administración

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

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

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

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

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

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

- NexoBrid polvo y gel son estériles. Debe usarse una técnica aséptica cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel. El polvo no debe inhalarse. Es necesario el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica.
- El vial de NexoBrid polvo debe abrirse despegando cuidadosamente la cápsula de cierre de aluminio y retirando el tapón de goma.
- Cuando se abra el frasco de gel, debe confirmarse que el anillo de seguridad inviolable se está separando de la cápsula de cierre del frasco. Si el anillo de seguridad inviolable ya estaba separado de la cápsula de cierre antes de la apertura, debe desecharse el frasco de gel y usarse otro frasco de gel nuevo.
- NexoBrid polvo se transfiere a continuación al frasco de gel correspondiente.
- NexoBrid polvo y gel deben mezclarse minuciosamente hasta obtener una mezcla uniforme de color canela claro a marrón claro. Para esto suele ser necesario mezclar NexoBrid polvo y gel durante 1 a 2 minutos.
- NexoBrid gel debe prepararse a la cabecera del paciente.

#### *Aplicación de NexoBrid*

- Humedecer el área que debe tratarse rociando una solución salina estéril en el área rodeada por la barrera adhesiva de pomada grasa.
- NexoBrid debe aplicarse tópicamente en la quemadura en un plazo máximo de 15 minutos tras la realización de la mezcla, con un espesor de 1,5 a 3 milímetros.
- A continuación, la quemadura debe recubrirse con un apósito de película oclusiva estéril que se adhiera al material de la barrera adhesiva estéril aplicada conforme a las instrucciones previas (ver *Preparación del paciente y de la zona lesional*). El gel NexoBrid debe llenar la totalidad del apósito oclusivo y debe prestarse especial cuidado para no dejar aire bajo este apósito

oclusivo. Ejerciendo una suave presión sobre el área de contacto del apósito oclusivo con la barrera adhesiva se garantiza la adherencia entre la película oclusiva y la barrera, así como el completo confinamiento de NexoBrid en la zona de tratamiento.

- La herida así preparada debe recubrirse con un apósito grueso, holgado y mullido, fijado con un vendaje.
- El apósito debe permanecer en la herida durante 4 horas.

#### *Extracción de NexoBrid*

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

#### *Cuidado de la herida tras el desbridamiento*

- La zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con 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. Cuando se mezcle NexoBrid polvo con el gel, es necesaria una manipulación adecuada, incluido el uso de guantes y equipos de protección, así como de gafas de protección y mascarilla quirúrgica. El polvo no debe inhalarse.

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

#### Eliminación

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