FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NEXOBRID
Liofilizado 5 g y gel para gel
CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLÍTICAS ENRIQUECIDAS EN BROMELAÍNA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
El principio activo (del **liofilizado** ~~polvo~~ del vial) es concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína: 5 g, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla. Los demás componentes son: para el **liofilizado**, sulfato de amonio y ácido acético, y para el gel, carbómero 980, fosfato de **sodio dibásico**, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

FORMA FARMACÉUTICA
Liofilizado y gel para gel.
El **liofilizado** varía entre blancuzco y canela claro. El gel es transparente e incoloro.

DATOS CLÍNICOS
Indicaciones terapéuticas
NexoBrid está indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

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

Posología
Se aplican 5 g de NexoBrid **liofilizado** ~~polvo~~ en 50 g de gel por área quemada de 250 cm^2.
NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del Área de Superficie Corporal Total (ASCT).
NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada. No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal. **Debe vigilarse atentamente a estos pacientes.**

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

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

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones **Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas** ~~4.8 y 5.1~~; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.
El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

Forma de administración
Uso **tópico**.
Antes del uso, el **liofilizado** debe mezclarse con el gel para generar un gel uniforme.
NexoBrid debe aplicarse en una zona lesional húmeda, limpia y sin queratina (tras la extracción de las ampollas).
Deben retirarse los medicamentos de uso tópico (como la sulfadiazina argéntica o la povidona yodada) de la zona lesional y la herida debe limpiarse antes de la aplicación de NexoBrid.

Preparación del paciente y de la zona lesional
No puede tratarse un área lesional total mayor del 15% del ASCT con NexoBrid

- Debe administrarse tratamiento del dolor de acuerdo con las prácticas habituales para los cambios de apósitos de gran tamaño; esto debe iniciarse al menos 15 minutos antes de la aplicación de NexoBrid.
- Debe limpiarse minuciosamente la herida y procederse a la extracción de la capa superficial de queratina o las ampollas de la zona lesional, ya que la queratina aislará la escara del contacto directo con NexoBrid y evitará su extracción por parte de NexoBrid.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.
- Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.
- La zona de la que desea extraer la escara debe rodearse con una barrera adhesiva de pomada de parafina estéril aplicándola unos centímetros por fuera de la zona de tratamiento (utilizando un dispensador). La capa de parafina no debe entrar en contacto con la zona que se desea tratar para evitar el recubrimiento de la escara, ya que aislaría a ésta del contacto directo con NexoBrid.

Para prevenir la posible irritación de la piel abrasionada por el contacto accidental con NexoBrid, estas zonas pueden protegerse con una capa de pomada grasa estéril.

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

Aplicación de NexoBrid
- NexoBrid debe aplicarse tópicamente en la quemadura humedecida en un plazo máximo de 15 minutos tras la realización de la mezcla, con un espesor de 1,5 a 3 milímetros.
- A continuación, la quemadura debe recubrirse con un apósito de película oclusiva estéril que se adhiera al material de la barrera adhesiva estéril aplicada conforme a las instrucciones previas. El gel NexoBrid debe llenar la totalidad del apósito oclusivo y debe prestarse especial cuidado para no dejar aire bajo este apósito oclusivo. Ejerciendo una

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

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

Extracción de NexoBrid

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

Cuidado de la herida tras el desbridamiento

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

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas.

No se recomienda el uso de NexoBrid en:
- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.
- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar
NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar, incluidos los traumatismos pulmonares por quemadura presuntos o confirmados.
Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada
No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:
- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales.
NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.
Los datos farmacocinéticos para los pacientes con un ASCT mayor del 15% son limitados. Debido a consideraciones de seguridad, NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

Prevención de las complicaciones en la herida
En los estudios con NexoBrid, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. 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.
Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

Protección ocular

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

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

Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea

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

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

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

En caso de exposición cutánea, NexoBrid debe aclararse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea.

Sensibilidad cruzada

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

Coagulopatía

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

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

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, bajos recuentos plaquetarios y riesgo aumentado de hemorragias por otras causas como, p. ej., úlceras pépticas y sepsis.

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

Monitorización

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

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

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

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

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

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

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de NexoBrid en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales son insuficientes para evaluar adecuadamente la capacidad de NexoBrid para interferir con el desarrollo fetoembrionario
Dado que no se ha establecido todavía el uso seguro de NexoBrid durante el embarazo, no se recomienda utilizar NexoBrid durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso de NexoBrid son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando NexoBrid se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

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

Infecciones e infestaciones
Frecuentes: Infección de la herida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Frecuentes: Complicación de la herida*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia*
Frecuentes: Dolor local*

Trastornos del sistema inmunitario
No conocidos: Reacciones alérgicas graves, como anafilaxia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pirexia/hipertermia
En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente.
En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

Dolor
En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.
En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

Complicaciones de la herida
En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis
El tratamiento con concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína preparado en una proporción **liofilizado** ~~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 **liofilizado** ~~polvo~~:gel de 1:10 (0,09 g por 1 g de gel mezclado).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: código ATC: D03BA03 ~~*bromelains*~~ **Enzimas proteolíticas**

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

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

Eficacia clínica

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

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

NexoBrid (2 g/100 cm^2, correspondientes a 0,02 g/cm^2) se usó tal **como se describe en Posología y forma de administración**.

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 autolisis de la escara de acuerdo con las prácticas estándar de cada centro del estudio.

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

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

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

Las variables coprincipales para el análisis de eficacia fueron:

- el porcentaje de heridas de espesor parcial profundo que requirió escisión o dermoabrasión y
- el porcentaje de heridas de espesor parcial profundo en la que se implantaron autoinjertos. Esta variable sólo se puede evaluar en las heridas de espesor parcial profundo sin zonas con afectación del espesor completo, dado que las quemaduras de espesor completo siempre requieren la implantación de injertos.

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

	NexoBrid	**PCE**	**Valor de p**
Heridas de espesor parcial profundo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)			
Número de heridas	106	88	
% de heridas que precisaron cirugía	15,1%	62,5%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada[1] (media ± DE)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*			
Número de heridas	106	88	
% de heridas en las que se implantaron autoinjertos	17,9%	34,1%	0,0099
% de área lesional en la que se implantaron autoinjertos (media ± DE)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054

Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que precisaron escisión/ dermoabrasión (cirugía)			
Número de heridas	163	170	
% de heridas que precisaron cirugía	24,5%	70,0%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada[1] (media ± DE)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida (tiempo transcurrido desde el FCI)**			
Número de pacientes[2]	70	78	
Días hasta el cierre de la última herida (media ± DE)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	0,0185
Tiempo transcurrido hasta la extracción exitosa de la escara			
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	

[1] Medida en la primera sesión, si hubo más de una sesión quirúrgica.
[2] Todos los pacientes aleatorizados para los que se disponía de datos sobre el cierre completo de la herida.
* La variable sólo se puede evaluar en las heridas de espesor parcial profundo sin zonas con afectación del espesor completo, dado que las quemaduras de espesor completo siempre requieren la implantación de injertos.
** Formulario de consentimiento informado

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

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

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

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

	NexoBrid (Número de heridas)	**PCE (Número de heridas)**
Características basales de todas las quemaduras mixtas	48 heridas	60 heridas
Tamaño: % medio del ASCT	7,43	6,33

Profundidad:		
Superficial (% del ASCT)	0,67	0,92
EPP (% del ASCT)	3,85	3,13
EC (% del ASCT)	2,90	2,29
Incidencia de autoinjerto	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% de zona lesional en la que se implantaron autoinjertos	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

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

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

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

[1] IDT (población por intención de tratar): todos los pacientes aleatorizados

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

Población pediátrica

A continuación se resumen los datos de eficacia generados en este estudio a partir de un análisis por subgrupos para niños y adolescentes. Los datos disponibles son limitados y

NexoBrid no debe usarse en pacientes menores de 18 años.

	NexoBrid	PCE	Valor de p
Heridas de espesor parcial profundo que precisaron escisión/dermoabrasión (cirugía)			
Número de heridas	23	22	
% de heridas que precisaron cirugía	21,7%	68,2%	0,0017
% de área lesional escindida o dermoabrasionada[1] (media ± DE)	7,3% ± 15,7%	64,9% ± 46,4%	<0,0001
Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*			
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
Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que precisaron escisión/ dermoabrasión (cirugía)			
Número de heridas	29	41	
% de heridas que precisaron cirugía	20,7%	78%	<0,0001
% de área lesional escindida o dermoabrasionada[1] (media ± DE)	7,9% ± 17,6%	73,3% ± 41,1%	<0,0001
Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida (tiempo transcurrido desde el FCI)**			
Número de pacientes[2]	14	15	
Días hasta el cierre de la última herida (media ± DE)	29,9 ± 14,3	32,1 ± 18,9	0,6075
Tiempo transcurrido hasta la extracción exitosa de la escara			
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	

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

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

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

** Formulario de consentimiento informado

Propiedades farmacocinéticas

Se han investigado el grado de absorción sistémica a partir de una quemadura y la $C_{máx}$, el $T_{máx}$, la AUC y el $t_{½}$ de la bromelaína de NexoBrid en 16 pacientes con quemaduras térmicas de espesor parcial (dérmicas medias y profundas). El ASCT media era del 10%. El 60% del área de las lesiones tratadas era de espesor parcial y/o espesor completo. NexoBrid se aplicó una sola vez en las quemaduras en una dosis de 2 g de NexoBrid **liofilizado** ~~polvo~~ /20 g de gel/100 cm^2 de piel.

Las concentraciones séricas de NexoBrid se determinaron usando un inmunoensayo de

electroquimioluminiscencia (EQL) en sándwich modificado.
El intervalo de dosis total aplicado fue de 5 a 30 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína de NexoBrid. En 4 pacientes, tratados respectivamente con dosis de 5, 9, 12 y 17 g, se produjeron indicios de una absorción sistémica notablemente mayor.
La $C_{máx}$ fue de 6020 ± 5020 ng/ml (media ± DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 888 a 15.700 ng/ml. En los 4 pacientes con indicios de mayor absorción, la $C_{máx}$ normalizada en función de la dosis osciló entre 788–900 ng/ml por gramo de NexoBrid. En los otros pacientes, la $C_{máx}$ normalizada en función de la dosis osciló entre 141–523 ng/ml por gramo de NexoBrid.
Puede ser posible una $C_{máx}$ de 40 µg/ml en seres humanos tratados con NexoBrid bajo las condiciones autorizadas, en las que se considera que la FC sólo se ha evaluado en pacientes con quemaduras predominantemente superficiales, en los que se utiliza la mitad de la dosis máxima.
El AUC desde el momento cero hasta 48 horas después de la administración ($AUC_{última}$) fue de 43.400 ± 46.100 ng*h/ml (media ± DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 4560–167.000 ng*h/ml. En los pacientes con indicios de mayor absorción, el $AUC_{última}$ normalizada en función de la dosis (por gramo de NexoBrid) osciló entre 4500–9820 ng*h/ml por gramo de NexoBrid. En los otros pacientes, el $AUC_{última}$ normalizada en función de la dosis osciló entre 887–3930 ng*h/ml por gramo de NexoBrid.
Estos resultados para la $C_{máx}$ y la $AUC_{última}$ indican que la absorción sistémica puede depender tanto de la dosis de NexoBrid aplicada (proporcional al área lesional cubierta) como de otros factores específicos del paciente.
El $T_{máx}$ para 10 de los 15 pacientes fue de 2 horas y en 5 pacientes, de 4 horas.

Distribución
De acuerdo con un informe incluido en la bibliografía médica, en el plasma, aproximadamente el 50% de la bromelaína se fija a las antiproteinasas plasmáticas humanas α_2-macroglobulina y α_1- antiquimotripsina.

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad
NexoBrid se toleró bien cuando se aplicó sobre piel intacta de cerdos enanos, pero causó irritación y dolor graves cuando se aplicó sobre piel dañada (abrasionada).
Una única perfusión intravenosa de una solución preparada con NexoBrid **liofilizado** ~~polvo~~ en el cerdo enano se toleró bien en niveles de dosificación de hasta 12 mg/kg *(con los que se alcanzaron concentraciones plasmáticas 2,5 veces superiores a la concentración plasmática en seres humanos tras la aplicación de la pauta de administración clínica propuesta al 15% de la ASCT)*, pero dosis mayores fueron francamente tóxicas y causaron hemorragias en diversos tejidos. Las inyecciones intravenosas repetidas de dosis de hasta 12 mg/kg cada

tres días en el cerdo enano fueron bien toleradas durante las tres primeras inyecciones, pero se observaron signos clínicos graves de toxicidad (p. ej., hemorragias en varios órganos) tras las tres inyecciones restantes. Estos efectos todavía eran observables tras el periodo de recuperación de 2 semanas.
En los ensayos de desarrollo fetoembrionario en ratas y conejos, NexoBrid administrado por vía intravenosa no mostró datos indicativos de toxicidad directa ni indirecta para el feto o embrión en desarrollo. Sin embargo, los niveles de exposición materna fueron considerablemente menores que los máximos notificados en el contexto clínico (10-500 veces menores que el AUC humana, 3-50 veces menores que la $C_{máx}$ humana). Dado que NexoBrid se toleró mal en los animales progenitores, estos estudios no se consideran relevantes para la evaluación del riesgo en los seres humanos. NexoBrid no mostró actividad genotóxica cuando se investigó en el grupo estándar de estudios *in vitro* e *in vivo*.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

NexoBrid liofilizado ~~polvo~~

- Sulfato de amonio
- Ácido acético

Gel

- Carbómero 980
- Fosfato de **sodio dibásico** ~~disodio anhidro~~
- Hidróxido de sodio
- Agua para ~~preparaciones~~ inyectables

Incompatibilidades

Deben retirarse los medicamentos de uso tópico (como la sulfadiazina argéntica o la povidona yodada) de la zona lesional y la herida debe limpiarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.
Este medicamento no debe mezclarse con otros.

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).

Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2ºC y 8ºC).
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.

Naturaleza y contenido del envase

5 g de **liofilizado** en un vial (vidrio tipo II), precintado con una goma (bromobutilo) y un tapón

y recubierto con una cápsula de cierre (aluminio), y **50** ~~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).

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 **liofilizado** de bromelaína. Entre las reacciones alérgicas a la bromelaína se encuentran reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales. Esto debe tenerse en cuenta cuando se mezcle NexoBrid **liofilizado** con el gel. El **liofilizado** no debe inhalarse. En NexoBrid, el **liofilizado** que contiene el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se presenta en forma de pastilla, lo que reduce la probabilidad de exposición por vía inhalatoria.
Debe evitarse la exposición ocular accidental. En caso de exposición ocular, los ojos expuestos deben irrigarse con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos. En caso de exposición cutánea, NexoBrid debe eliminarse aclarándolo con agua.

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

- NexoBrid **liofilizado** y gel son estériles. Debe usarse una técnica aséptica cuando se mezcle el **liofilizado** con el gel.
- El vial de NexoBrid **liofilizado** debe agitarse enérgicamente para fragmentar la pastilla de NexoBrid **liofilizado**.
- El vial de **liofilizado** 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 **liofilizado** se transfiere a continuación al frasco de gel correspondiente. Si es necesario, puede usarse una espátula estéril para fragmentar la pastilla seca de **liofilizado** en su vial antes de la transferencia.
- El **liofilizado** 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 **liofilizado** 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.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación y administración

Desde el punto de vista microbiológico y dado que la actividad enzimática del producto disminuye progresivamente tras la mezcla, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente después de su preparación (en un plazo máximo de 15 minutos).
NexoBrid debe aplicarse en una zona lesional húmeda, limpia y sin queratina (tras la extracción de las ampollas).
Deben retirarse los medicamentos de uso tópico (como la sulfadiazina argéntica o la povidona yodada) de la zona lesional y la herida debe limpiarse antes de la aplicación de NexoBrid.

Preparación del paciente y de la zona lesional

- No puede tratarse un área lesional total mayor del 15% del ASCT con NexoBrid.
- Debe administrarse tratamiento del dolor de acuerdo con las prácticas habituales para los cambios de apósitos de gran tamaño; esto debe iniciarse al menos 15 minutos antes de la aplicación de NexoBrid.
- Debe limpiarse minuciosamente la herida y procederse a la extracción de la capa superficial de queratina o las ampollas de la zona lesional, ya que la queratina aislará la escara del contacto directo con NexoBrid y evitará su extracción por parte de NexoBrid.
- Debe aplicarse un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante 2 horas.
- Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.
- La zona de la que desea extraer la escara debe rodearse con una barrera adhesiva de pomada de parafina estéril aplicándola unos centímetros por fuera de la zona de tratamiento (utilizando un dispensador). La capa de parafina no debe entrar en contacto con la zona que se desea tratar para evitar el recubrimiento de la escara, ya que aislaría a ésta del contacto directo con NexoBrid.
  Para prevenir la posible irritación de la piel *abrasionada* por el contacto accidental con NexoBrid, estas zonas pueden protegerse con una capa de pomada grasa estéril.
- 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 liofilizado ~~polvo~~ con el gel)

- NexoBrid **liofilizado** y gel son estériles. Debe usarse una técnica aséptica cuando se mezcle NexoBrid **liofilizado** con el gel. El **liofilizado** no debe inhalarse.
- El vial de NexoBrid **liofilizado** debe agitarse enérgicamente para fragmentar la pastilla de NexoBrid **liofilizado**.
- El vial de NexoBrid **liofilizado** 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 **liofilizado** se transfiere a continuación al frasco de gel correspondiente. Si es necesario, puede usarse una espátula estéril para fragmentar la pastilla seca de NexoBrid **liofilizado** en su vial antes de la transferencia.
- NexoBrid **liofilizado** y gel deben mezclarse minuciosamente hasta obtener una mezcla uniforme de color canela claro a marrón claro. Para esto suele ser necesario mezclar NexoBrid **liofilizado** y gel durante 1 a 2 minutos.
- NexoBrid gel debe prepararse a la cabecera del paciente.

Aplicación de NexoBrid

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

Extracción de NexoBrid

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

Cuidado de la herida tras el desbridamiento

- La zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones.
- Antes de aplicar una cubierta cutánea permanente o un sustituto cutáneo temporal a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe aplicarse un apósito húmedo a seco impregnado.

- Antes de la aplicación de los injertos o el apósito primario, debe limpiarse y refrescarse el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.
- En las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

Recomendaciones para una manipulación segura

Cada vial, gel o gel reconstituido de NexoBrid debe usarse en un solo paciente.
Existen notificaciones de exposición ocupacional a la bromelaína que llevaron a una sensibilización. La sensibilización puede haber ocurrido a causa de la inhalación de **liofilizado** de bromelaína. Entre las reacciones alérgicas a la bromelaína se encuentran reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales. Esto debe tenerse en cuenta cuando se mezcle NexoBrid **liofilizado** con el gel. En NexoBrid, el **liofilizado** que contiene el concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se presenta en forma de pastilla liofilizada estéril, lo que reduce la probabilidad de exposición por vía inhalatoria.
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.

Fabricado por:
MEDIWOUND Ltd.
42 HAYARKON ST., YAVNE 8122745
ISRAEL

Importado por:
AVALON PHARMACEUTICAL CHILE SpA.