



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**8 3 1 4**

BUENOS AIRES, **08 OCT 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011272-14-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional de una nueva especialidad medicinal, que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley Nº16463 y los Decretos nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4º del Decreto Nº



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 3 1 4

150/92 (T.O. 1993).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 1886/14 Y 1368/15.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**8 3 1 4**

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NEXOBRID y nombre/s genérico/s CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS EN BROMELAINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3. por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**8 3 1 4**

ARTICULO 5º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º: Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011272-14-8

DISPOSICIÓN Nº:

**8 3 1 4**

Ing. ROGERIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**8 3 1 4**

Nombre comercial: NEXOBRID

Nombre/s genérico/s: CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS  
ENRIQUECIDAS EN BROMELAINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MEDIWOUND LTD  
(ELABORACIÓN COMPLETA)

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 42 HAYARCON ST., YAVNE,  
REPÚBLICA DE ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY  
842, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO + GEL PARA GEL.

Nombre Comercial: NEXOBRID.

Clasificación ATC: D03BA.

Vía/s de administración: TÓPICA.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA LA REMOCIÓN DE ESCARAS EN



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ADULTOS CON QUEMADURAS TÉRMICAS DE ESPESOR PARCIAL PROFUNDO Y COMPLETO.

Concentración/es: 2 g DE CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON BROMELAINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL CON POLVO CONTIENE:

Genérico/s: CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON BROMELAINA 2 g.

Excipientes: SULFATO DE AMONIO 13,9 mg, ACIDO ACETICO 83,4 mg.

CADA FRASCO CON GEL CONTIENE:

Genérico: -----.

Excipientes: FOSFATO DISÓDICO ANHIDRO 0,30 g, CARBOMERO 980 0,4 g, SULFATO DE AMONIO 13,9 mg, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH=7,4, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 20 g.

Origen del producto: VEGETAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO PRECINTADO CON CIERRE A ROSCA, FRASCO DE VIDRIO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 2 g DE POLVO + 1 FRASCO CON 20 g DE GEL.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 2 g DE POLVO + 1 FRASCO CON 20 g DE GEL.

Período de vida Útil: 36 MESES.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: NO CONGELAR. PROTEGIDO DE LA LUZ; TEMPERATURA DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de procedencia: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MEDIWOUND LTD (ELABORACIÓN COMPLETA)

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 42 HAYARCON ST., YAVNE, REPÚBLICA DE ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY 842, CIUDAD AUTONÓMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: POLVO + GEL PARA GEL.

Nombre Comercial: NEXOBRID.

Clasificación ATC: D03BA.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA LA REMOCIÓN DE ESCARAS EN ADULTOS CON QUEMADURAS TÉRMICAS DE ESPESOR PARCIAL PROFUNDO Y COMPLETO.

Concentración/es: 5 g DE CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON BROMELAINA.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL CON POLVO CONTIENE:

Genérico/s: CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON  
BROMELAINA 5 g.

Excipientes: SULFATO DE AMONIO 34.8 mg, ACIDO ACETICO 208,8 mg.

CADA FRASCO CON GEL CONTIENE:

Genérico: -----.

Excipientes: FOSFATO DISODICO ANHIDRO 0,75 g, CARBOMERO 980 1 g,  
HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH=7,4, AGUA PARA INYECCION C.S.P.  
50 g.

Origen del producto: VEGETAL.

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO PRECINTADO CON CIERRE A ROSCA,  
FRASCO DE VIDRIO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 5 g DE POLVO + 1  
FRASCO CON 50 g DE GEL.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 5 g DE  
POLVO + 1 FRASCO CON 50 g DE GEL.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. MANTENER PROTEGIDO DE LA LUZ;  
TEMPERATURA DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

País de origen de elaboración: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de procedencia: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto  
Nº 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MEDIWOUND LTD  
(ELABORACIÓN COMPLETA)

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 42 HAYARCON ST., YAVNE,  
REPÚBLICA DE ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY  
842, CIUDAD AUTONÓMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **8 3 1 4**

Ing ROGELIO LÓPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 8314

ING ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

8314



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

08 OCT 2015

Venta bajo receta  
Industria de Israel

**COMPOSICIÓN**

Cada vial de polvo **NEXOBRID® 2 g** 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)

Cada vial de polvo **NEXOBRID® 5 g** 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).

Los demás componentes para el **polvo** son: sulfato de amonio y ácido acético.

El gel contiene: Carbómero 980, Fosfato Disódico Anhidro, Hidróxido de Sodio y Agua para inyección.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente desbridante de aplicación tópica para la remoción de escaras de espesor parcial y completo.  
Código ATC: D03BA03

**INDICACIONES**

**NEXOBRID®** está indicado para la remoción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**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

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ALBERTO F. BARROS  
APROBADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica 1  
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

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®** (2g/100 cm<sup>2</sup>, correspondientes a 0,02 g/cm<sup>2</sup>) se usó tal como se describe en el apartado **POSOLOGÍA Y MODO 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 autólisis de la escara de acuerdo con las prácticas estándar de cada centro del estudio.

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

La eficacia de la remoción de la escara se evaluó determinando el porcentaje de área lesionada 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 en tiempo en que la escara se remueve se evaluó en los pacientes con procedimiento exitoso (considerando una remoción 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 principales 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.

**Tabla 1: Resultados de eficacia generados en este estudio para todos los grupos de edad combinados, análisis por subgrupos para niños y adolescentes.**

	<b>NEXOBRID®</b>	<b>PCE</b>	<b>Valor p</b>
<b>Heridas de espesor parcial profundo que necesitaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	106	88	
% de heridas que necesitaron cirugía	15.1%	62.5%	<0.0001
% de área lesionada escindida o dermoabrasionada <sup>1</sup> (media ± DE)	5.5% ± 14.6	52.0% ± 44.5	<0.0001
<b>Heridas de espesor parcial profundo en las que se implantaron autoinjertos*</b>			
Número de heridas	106	88	
% de heridas en las que se implantaron autoinjertos	17,9%	34,1%	0,0099
% de área lesionada en la que se implantaron autoinjertos (media ± DE)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
<b>Heridas de espesor parcial profundo y/o completo que necesitaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	163	170	

% de heridas que necesitaron cirugía	24,5%	70,0%	<0,0001
% de área lesionada 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 FCI**)</b>			
Numero de pacientes <sup>2</sup>	70	78	
Días (media ± DE) desde la lesión	2,2 ± 1,4	8,7 ± 5,7	<0,0001
Días (media ± DE) desde la 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.

**Tabla 2: Resultados en 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.

	NEXOBRID® (Número de heridas)	PCE (Número de heridas)
<b>Heridas mixtas (con zona de espesor parcial y completo) que necesitaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>		
% de heridas que necesitaron cirugía	41,7% (20/48)	78,3% (47/60)
% de área lesionada escindida o dermoabrasionada	25,5% (n=48)	64,0% (n=60)
<b>Heridas mixtas (con zona de espesor parcial y completo) en las que se implantaron autoinjertos</b>		
	48 heridas	60 heridas
<b>Características basales de todas las quemaduras mixtas</b>		
Tamaño: % medio del ASCT	7,43	6,33
<b>Profundidad</b>		
Superficial (% del ASCT)	0,67	0,92
EPP (% del ASCT)	3,85	3,13
EC (% del ASCT)	2,90	2,29
Incidencia de autoinjerto	70,8% (34/48)	63,3% (38/60)
% de zona lesionada en la que se implantaron autoinjertos	55,5% (n=48)	45,8% (n=60)

**Tabla 3: Tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida desde el inicio del desbridamiento\***

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

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

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

La diferencia en el tiempo transcurrido hasta el cierre completo de la herida se relaciona principalmente con la estrategia de cuidado de la herida utilizada por el médico, en la que un intento de minimizar la implantación de injertos y permitir la epitelización espontánea de las zonas lesionadas 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:

**Tabla 4: Resultados de eficacia generados 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 p
<b>Heridas de espesor parcial profundo que necesitaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Número de heridas	23	22	
% de heridas que necesitaron cirugía	21,7%	68,2%	0,0017
% de área lesionada 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

**NEXOBRID®****8314**Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

% de área lesionada 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 necesitaron escisión/dermoabrasión (cirugía)</b>			
Numero de heridas	29	41	
% de heridas que necesitaron cirugía	20,7%	78,0%	<0,0001
% de área lesionada 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>			
Numero 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>			
Números de pacientes	14	15	
Días (media ± DE) desde la lesión	1,9 ± 0,8	8,1 ± 6,3	<0,0001
Días (media ± DE) desde la consentimiento	0,9 ± 0,7	6,5 ± 5,9	<0,0001
Pacientes en los que no se notificó una extracción exitosa de la escara	0	1	

<sup>1</sup>Medida en la primera sesión, si hubo más de una sesión quirúrgica.<sup>2</sup>Todos los pacientes aleatorizados para los que se disponía de datos sobre el cierre completo de la herida.

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

\*\* Formulario de consentimiento informado

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con **NEXOBRID®** en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las quemaduras de la superficie corporal externa (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.A.

ALBERTO BARROS  
APODERADO

~~5~~  
Farma Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.

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

La  $C_{max}$  fue de  $6.020 \pm 5.020$  ng/ml (media  $\pm$  DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 888 a 15.700 ng/ml. En los 4 pacientes con indicios de mayor absorción, la  $C_{max}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 788–900 ng/ml por gramo de **NEXOBRID®**. En los otros pacientes, la  $C_{max}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 141–523 ng/ml por gramo de **NEXOBRID®**.

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

El AUC desde el momento cero hasta 48 horas después de la administración ( $AUC_{ultima}$ ) fue de  $43.400 \pm 46.100$  ngh/ml (media  $\pm$  DE) para el grupo de 15 pacientes, con un intervalo de 4.560–167.000 ngh/ml. En los pacientes con indicios de mayor absorción, el  $AUC_{ultima}$  normalizada en función de la dosis (por gramo de **NEXOBRID®**) osciló entre 4.500–9.820 ngh/ml por gramo de **NEXOBRID®**. En los otros pacientes, el  $AUC_{ultima}$  normalizada en función de la dosis osciló entre 887–3930 ngh/ml por gramo de **NEXOBRID®**.

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

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

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

De acuerdo con un informe incluido en la bibliografía médica, en el plasma, aproximadamente el 50% de la Bromelaina se fija a las antiproteinasas plasmáticas humanas  $\alpha_2$ -macroglobulina y  $\alpha_1$ -antiquimotripsina.

#### **Población Pediátrica**

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

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La aplicación de **NEXOBRID®** debe ser efectuada únicamente por profesionales sanitarios calificados, en centros especializados en quemados.

#### **Posología**

**NEXOBRID® 2 g:** Se aplican 2 g de **NEXOBRID®** polvo en 20 g de gel por área quemada de 100 cm<sup>2</sup>.

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

**NEXOBRID®** no debe aplicarse a más de un 15% del Área de Superficie Corporal Total (ASCT) (ver **ADVERTENCIAS, Coagulopatía**).

**NEXOBRID®** debe dejarse en contacto con la quemadura durante un período 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**

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

6  
Ferns Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

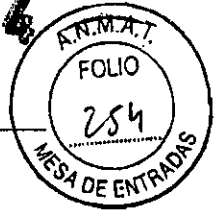




**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel

8314



Insuficiencia renal:

No existe información sobre el uso de **NEXOBRID®** en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No existe información sobre el uso de **NEXOBRID®** en los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia con **NEXOBRID®** en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) es limitada. La evaluación del riesgo/beneficio debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamiento con otros medicamentos de 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 descriptos en las secciones **ACCIÓN FARMACOLÓGICA** y **REACCIONES ADVERSAS**; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de **NEXOBRID®** no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

**Forma de administración**

Uso cutáneo.

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

**NEXOBRID®** debe aplicarse en una zona lesionada 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 lesionada y la herida debe limpiarse antes de la aplicación de **NEXOBRID®**.

(Ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** para las instrucciones sobre la preparación del gel **NEXOBRID®**).

Preparación del paciente y de la zona lesionada

No puede tratarse un área lesionada 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 lesionada, 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 se 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 estéril de cloruro de sodio 0,9% sobre la quemadura. La herida debe mantenerse húmeda durante el procedimiento de aplicación.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS  
APROBADO

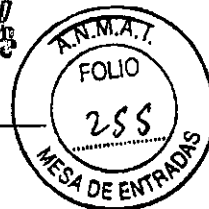
7  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel

8314



#### Aplicación de **NEXOBRID®**

- **NEXOBRID®** debe aplicarse tópicamente en la quemadura humedecida en un plazo máximo de 15 minutos tras la realización de la mezcla, con un espesor de 1,5 a 3 milímetros.
- A continuación, la quemadura debe recubrirse con un apósito de película oclusiva estéril que se adhiera al material de la barrera adhesiva estéril aplicada conforme a las instrucciones previas (ver **Preparación del paciente y de la zona lesionada**). 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 estéril de cloruro de sodio 0.9%. 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 luego del desbridamiento

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

Cada vial, gel o gel reconstituido de **NEXOBRID®** debe usarse en un solo paciente.

TUTEUR S.A.C.I.T.A.

ALBERTO P. GARROS  
APOBLADO

8

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.T.A.



NEXOBRID®

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel

8314



## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína (Ver **ADVERTENCIAS**) o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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 del 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 (ver **ADVERTENCIAS, Coagulopatía**), **NEXOBRID®** no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

### Prevención de las complicaciones en la herida

En los estudios con **NEXOBRID®**, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con **NEXOBRID®** (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS**)

Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ALBERTO P. FARRÓS  
APODERADO

9  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

#### 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

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de **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). Se han notificado casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea. Además, se ha notificado una reacción alérgica cutánea de tipo retardado (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuague bucal).

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 enjuagarse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea (ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

#### 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 cardíaca (incluida taquicardia), una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de Bromelaína. Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la Bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de **NEXOBRID®**, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

**NEXOBRID®** debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, bajo recuento plaquetario y riesgo aumentado de hemorragias por otras causas como, p. ej., úlceras pépticas y sepsis.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de posibles signos de trastornos de la coagulación.

#### Monitoreo

Además del monitoreo 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 monitorearse 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.



**Retiro de los medicamentos antibacterianos de uso tópico antes de la aplicación de NEXOBRID®**

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico (como la sulfadiazina argéntica o la povidona yodada) deben retirarse antes de la aplicación de **NEXOBRID®**, y la herida debe limpiarse antes de la aplicación de **NEXOBRID®**. Los restos de medicamentos antibacterianos puede interferir con la actividad de **NEXOBRID®** reduciendo su eficacia.

**PRECAUCIONES**

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción**

No se han realizado estudios de interacción con **NEXOBRID®**.

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

**NEXOBRID®**, cuando se absorbe, es un inhibidor del Citocromo P450 2C8 (CYP2C8) y P450 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, warfarina y fenitoína).

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (por ejemplo sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden reducir la eficacia de **NEXOBRID®**. (Ver **ADVERTENCIAS**).

La Bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina.

La Bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado.

La Bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (por ejemplo benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos).

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Fertilidad**

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de **NEXOBRID®** sobre la fertilidad.

**Embarazo**

No hay datos relativos al uso de **NEXOBRID®** en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes para evaluar adecuadamente la capacidad de **NEXOBRID®** para interferir con el desarrollo fetoembrionario (ver **Datos Preclínicos de Seguridad**).

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®**.

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

No hay evidencia de que **NEXOBRID®** tenga efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

TUTEUR S.A. C.A.

ALBERTO P. GARROS  
APOBLADO

11  
Fajm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A. C.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

8314



### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Existen notificaciones de exposición ocupacional a la Bromelaína que llevaron a una sensibilización. La sensibilización puede haber ocurrido a causa de la inhalación de polvo de Bromelaína. Entre las reacciones alérgicas a la Bromelaína se encuentran reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales. Esto debe tenerse en cuenta cuando se mezcle **NEXOBRID®** polvo con el gel. El polvo no debe inhalarse. En **NEXOBRID®**, el polvo 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 (Ver **ADVERTENCIAS**).

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 enjuagando con agua.

Preparación del gel **NEXOBRID®** (mezcla del polvo con el gel).

- **NEXOBRID®** polvo y gel son estériles. Debe usarse una técnica aséptica cuando se mezcle el polvo con el gel.
- El vial de **NEXOBRID®** polvo debe agitarse enérgicamente para fragmentar la pastilla de **NEXOBRID®** polvo.
- 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. Si es necesario, puede usarse una espátula estéril para fragmentar la pastilla seca de polvo en su vial antes de la transferencia.
- 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.

### 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 abrasionada (lesionada).

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 período 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<sub>max</sub> 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*.

TUTEUR S.A.C. S.R.L.

ALBERTO F. FARROS  
APODERADO

12  
Rm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso de **NEXOBRID®** son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando **NEXOBRID®** se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de **NEXOBRID®** (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), 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.

### Reacciones Adversas:

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  o  $< 1/10$ )

Poco Frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.1000$ )

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 lesionada 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\*

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

#### *Pirexia/hipertermia*

En los estudios en los que se utilizó una impregnación de rutina con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de **NEXOBRID®** (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), 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



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

8314



control. En el grupo tratado con **NEXOBRID®**, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

#### *Dolor*

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con **NEXOBRID®** incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**), 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 pacientes con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con **NEXOBRID®** y en 2 (1,6%) con las PCE (ver **ADVERTENCIAS**)

#### 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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
APODERADO

Ramón Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

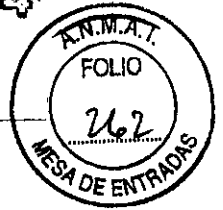




**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

8 3 1 4



## CONSERVACIÓN

**NEXOBRID®**, polvo + gel para gel, debe conservarse 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.

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).

## PRESENTACIÓN

**NEXOBRID® 2 g**, polvo + gel para gel: 1 vial de 2 g de polvo + 1 frasco de 20 g de gel.

**NEXOBRID® 5 g**, polvo + gel para gel: 1 vial de 5 g de polvo + 1 frasco de 50 g de gel.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

## CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: MediWound Ltd., 42 Hayarkon St., 81227 Yavne, Israel.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO M. FARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrás  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**  
Concentrado de enzimas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

# PROYECTO DE RÓTULOS

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO P. FARROS  
APODERADO

Fam. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel*

8314



**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE NEXOBRID® 5 g**

**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel*

**Venta bajo receta  
Industria de Israel**

**Envases conteniendo:** 1 vial de 5 g de polvo + 1 frasco de 50 g de gel.

**Uso cutáneo  
Polvo y gel para ser mezclados antes de la aplicación  
Para un solo uso**

**COMPOSICIÓN**

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

Los demás componentes del polvo son: sulfato de amonio y ácido acético.

El **gel** contiene: carbómero 980, fosfato de disodico anhidro, hidróxido de sodio, agua para inyección.

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C)  
Conservar en posición vertical y en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Elaborado en:** MediWound Ltd., Israel

**Comercializado por:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APGDERAZO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel*

8314



**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA POLVO NEXOBRID® 5 g (vial)**

**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo 5 g*

**Industria de Israel**

**Uso cutáneo**

**Polvo y gel para ser mezclados antes de la aplicación**

Para única aplicación

**COMPOSICIÓN**

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

Excipientes: sulfato de amonio, ácido acético.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: MediWound Ltd., 81227 Yavne, Israel.

Comercializado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APGDERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

8314



**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA GEL NEXOBRID® 5 g**

**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Gel 50 g

**Industria de Israel**

**Uso cutáneo**

**Polvo y gel para ser mezclados antes de la aplicación**

Para única aplicación

**COMPOSICIÓN**

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

El gel contiene: carbómero 980, fosfato de disodico anhidro, hidróxido de sodio, agua para inyección.

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

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

No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: MediWound Ltd., Israel

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

8314



**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE NEXOBRID® 2 g**

**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

**Venta bajo receta  
Industria de Israel**

**Envases conteniendo: 1 vial de 2 g de polvo + 1 frasco de 20 g de gel.**

**Uso cutáneo  
Polvo y gel para ser mezclados antes de la aplicación  
Para un solo uso**

**COMPOSICIÓN**

El vial de **polvo** 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).

Los demás componentes del polvo son: sulfato de amonio y ácido acético.

El gel contiene: carbómero 980, fosfato de disodico anhidro, hidróxido de sodio, agua para inyección.

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C)  
Conservar en posición vertical y en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO Nº**

Lote Nº:

Fecha de Vencimiento:

**Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**Elaborado en: MediWound Ltd., Israel.**

**Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

ALBERTO R. CARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína*  
*Polvo + Gel para Gel*

8314



**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA POLVO NEXOBRID® 2 g (vial)**

**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína*  
*Polvo 2 g*

**Industria de Israel**

**Uso cutáneo**

**Polvo y gel para ser mezclados antes de la aplicación**

Para única aplicación

**COMPOSICIÓN**

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).

Excipientes: sulfato de amonio, ácido acético.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: MediWound Ltd., 81227 Yavne, Israel.

Comercializado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APC/LR/33

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel*

8314



**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA GEL NEXOBRID® 2 g**

**NEXOBRID®**

*Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Gel 20 g*

**Industria de Israel**

**Uso cutáneo**

**Polvo y gel para ser mezclados antes de la aplicación**

Para única aplicación

**COMPOSICIÓN**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina: 0,09 g/g (o 2 g/22 g de gel) tras la mezcla.

El gel contiene: carbómero 980, fosfato de disodico anhidro, hidróxido de sodio, agua para inyección.

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

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

No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Elaborado en:** MediWound Ltd., Israel

**Comercializado por:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





831



**NEXOBRID®**  
Concentrado de enzimas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

# PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Fam. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel

8314



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel

Industria de Israel  
Venta bajo receta

**Lea detenidamente antes de comenzar a ser tratado con este medicamento.**

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**Contenido**

1. ¿Qué es **NEXOBRID®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar **NEXOBRID®**?
3. ¿Cómo usar **NEXOBRID®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **NEXOBRID®**?
5. Conservación de **NEXOBRID®**.
6. Información adicional de **NEXOBRID®**.

**1. ¿Qué es **NEXOBRID®** y para qué se utiliza?**

**NEXOBRID®** contiene una mezcla de enzimas llamada "concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina", extraídas del tallo de una planta de la piña.

**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 lesionado y/o los trasplantes de piel.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar **NEXOBRID®**?**

**No use **NEXOBRID®** si:**

- Es alérgico a la Bromelaina
- Es alérgico a la piña
- Es alérgico a la papaína
- Es alérgico a cualquiera de los demás componentes del polvo o gel (Incluidos en el ítem 6).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Firma ~~Jorgelina Ferrini~~  
CO-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel

8 3 1 1



### Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de comenzar a ser tratado con **NEXOBRID®** si:

- Padece una enfermedad cardíaca
- Padece una enfermedad pulmonar
- Presenta o podría presentar daños pulmonares debido a la inhalación de humo
- Es alérgico a la Bromelaína (Sustancia similar al principio activo de de **NEXOBRID®**). En este caso, puede sufrir también reacciones alérgicas a **NEXOBRID®**
- Es alérgico a la papaína, el látex, las picaduras de abeja o el polen de olivo. En este caso, puede sufrir también reacciones alérgicas a **NEXOBRID®**
- Tiene problemas de riñón o hígado

Las reacciones alérgicas pueden causar, por ejemplo, dificultades respiratorias, hinchazón de la piel, ronchas, otras reacciones cutáneas y molestias abdominales, o una combinación de estos efectos. Si nota cualquiera de estos signos o síntomas, informe a su médico o a la persona que lo cuida inmediatamente.

Las reacciones alérgicas pueden ser graves y necesitar tratamiento médico.

En caso de contacto con la piel, elimine **NEXOBRID®** enjuagándolo con agua. Con esto se pretende reducir la probabilidad de que presente una reacción alérgica a **NEXOBRID®**.

El uso de **NEXOBRID®** para extraer tejido quemado puede causar fiebre e inflamación o infección de la herida y, posiblemente, una infección general. Es posible que se le examine periódicamente en busca de estos posibles problemas. Puede que reciba medicamentos para prevenir o tratar las infecciones.

**NEXOBRID®** puede reducir la capacidad de la sangre para formar coágulos, lo que aumenta el riesgo de hemorragia. **NEXOBRID®** debe usarse con precaución si usted tiene una tendencia general a sangrar, una úlcera de estómago, una intoxicación en la sangre u otro problema que le pudiera causar hemorragias. Tras el tratamiento con **NEXOBRID®**, es posible que su médico compruebe sus niveles de coagulación sanguínea.

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

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

**NEXOBRID®** no debe usarse en quemaduras químicas, quemaduras contaminadas ni quemaduras en las que pudiera entrar en contacto con materiales extraños (por ejemplo, implantes, marcapasos y derivaciones) o con vasos sanguíneos de gran calibre, los ojos u otras partes importantes del cuerpo.

### Niños y adolescentes

**NEXOBRID®** no está indicado en niños y adolescentes 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 otro medicamento.

Su médico obrará con cautela y vigilará en busca de signos de disminución de la coagulación de la sangre, ya que **NEXOBRID®** puede reducirla.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO H. BARRIOS  
APGDERAZ

Fam. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel

8314



**NEXOBRID®** puede:

- Aumentar los efectos de ciertos medicamentos cuya inactivación la realizan unas enzimas del hígado llamadas CYP2C8 y CYP2C9. Algunos ejemplos de tales medicamentos son:
  - \*amiodarona (utilizada para tratar ciertas formas de arritmias)
  - \*amodiaquina y cloroquina (utilizadas para tratar la malaria y algunas formas de inflamación)
  - \*fluvastatina (utilizada para tratar el colesterol alto)
  - \*pioglitazona, rosiglitazona; repaglanida; tolbutamida y glipizida (utilizadas para tratar la diabetes)
  - \*paclitaxel y sorafenib (utilizados para tratar el cáncer)
  - \*torasemida (utilizada para aumentar el flujo sanguíneo)
  - \*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)
  - \*warfanina (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 la trata con unos medicamentos llamados IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), que se utilizan para tratar la presión arterial elevada (hipertensión arterial) y otros problemas.
- Aumentar la somnolencia cuando se usa conjuntamente con alcohol o con medicamentos que pueden provocar somnolencia.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, o si tiene dudas sobre si está tomando cualquiera de los medicamentos previamente mencionados, consulte 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 de amantar durante al menos 4 días después de la aplicación de **NEXOBRID®**.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de estarlo, consulte a su médico antes de utilizar 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.

**NEXOBRID® 2 g:** Se aplican 2 g de polvo en 20 g de gel por área quemada de 100 cm<sup>2</sup>.

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

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

- **NEXOBRID®** no debe aplicarse a más de un 15% (una octava parte) de la superficie corporal total.

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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APGDERA33

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaina  
Polvo + Gel para Gel

8 3 1 4



- **NEXOBRID®** se aplicará en una zona lesionada 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 dos horas.
- Se le administrará medicación apropiada para prevenir y tratar el dolor como mínimo 15 minutos antes de aplicar **NEXOBRID®**.
- Tras la extracción de **NEXOBRID®** y del tejido lesionado de la herida, se aplicará un apósito impregnado en una solución antibacteriana durante otras 2 horas.
- El vial que contiene **NEXOBRID®** polvo, el frasco gel y el gel **NEXOBRID®** preparado sólo deben usarse en un paciente.

#### Si se aplica más **NEXOBRID®** del que debe

Si se aplica demasiado **NEXOBRID®** gel en una quemadura, debe limpiarse el exceso de gel.  
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, CONSULTE A SU MÉDICO.

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **NEXOBRID®**?

Al igual que todos los medicamentos, **NEXOBRID®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Pueden producirse reacciones alérgicas a **NEXOBRID®**, que pueden causar, por ejemplo, dificultades respiratorias, hinchazón de la piel, ronchas y molestias abdominales, o una combinación de estos efectos. Si nota cualquiera de estos síntomas o signos, informe a su médico o a la persona que lo cuida inmediatamente:

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

- Fiebre

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

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información.

#### 5. Conservación de **NEXOBRID®**

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.

**NEXOBRID®** debe utilizarse en un plazo máximo de 15 minutos, después de la mezcla del polvo con el gel.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**NEXOBRID®**

8314

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en Bromelaína  
Polvo + Gel para Gel



No utilice **NEXOBRID®** después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del vial, el frasco y la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

#### 6. Información adicional **NEXOBRID®**

##### Composición

**NEXOBRID® 2 g:** el principio activo (del polvo del vial) es concentrado de enzimas proteolíticas enriquecida en Bromelaína 2g, correspondientes a 0.09 g/g de concentrado tras la mezcla. Los demás componentes para el **polvo** son: Sulfato de Amonio, Acido Acético. El **gel** contiene: Carbómero 980, Fosfato Disodico Anhidro, Hidróxido de Sodio, Agua para inyección.

**NEXOBRID® 5 g:** el principio activo (del polvo del vial) es concentrado de enzimas proteolíticas enriquecida en Bromelaína 5 g, correspondientes a 0.09 g/g de concentrado tras la mezcla. Los demás componentes para el **polvo** son: Sulfato de Amonio, Acido Acético. El **gel** contiene: Carbómero 980, Fosfato Disodico Anhidro, Hidróxido de Sodio, Agua para inyección.

##### Presentación

**NEXOBRID® 2 g, polvo + gel para gel:** 2 g de polvo en un vial + 20 g de gel en un frasco, tamaño de envase por 1.

**NEXOBRID® 5 g, polvo + gel para gel:** 5 g de polvo en un vial + 50 g de gel en un frasco, tamaño de envase por 1.

**Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, Interno 273, email: [infofv@tuteur.com.ar](mailto:infofv@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°**

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: MediWound Ltd., 42 Hayarkon St., 81227 Yavne, Israel.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
5



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011272-14-8

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **8314** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NEXOBRID

Nombre/s genérico/s: CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS EN BROMELAINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MEDIWOUND LTD (ELABORACIÓN COMPLETA)

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 42 HAYARCON ST., YAVNE, REPÚBLICA DE ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY 842, CIUDAD AUTONÓMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: POLVO + GEL PARA GEL.

Nombre Comercial: NEXOBRID.

Clasificación ATC: D03BA.

Vía/s de administración: TÓPICA.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA LA REMOCIÓN DE ESCARAS EN ADULTOS CON QUEMADURAS TÉRMICAS DE ESPESOR PARCIAL PROFUNDO Y COMPLETO.

Concentración/es: 2 g DE CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON BROMELAINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL CON POLVO CONTIENE:

Genérico/s: CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON BROMELAINA 2 g.

Excipientes: SULFATO DE AMONIO 13,9 mg, ACIDO ACETICO 83,4 mg.

CADA FRASCO CON GEL CONTIENE:

Genérico: -----.

Excipientes: FOSFATO DISÓDICO ANHIDRO 0,30 g, CARBOMERO 980 0,4 g, SULFATO DE AMONIO 13,9 mg, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH=7,4, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 20 g.

Origen del producto: VEGETAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO PRECINTADO CON CIERRE A ROSCA, FRASCO DE VIDRIO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 2 g DE POLVO + 1 FRASCO CON 20 g DE GEL.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 2 g DE POLVO + 1 FRASCO CON 20 g DE GEL.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. PROTEGIDO DE LA LUZ; TEMPERATURA DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de procedencia: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MEDIWOUND LTD (ELABORACIÓN COMPLETA)

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 42 HAYARCON ST., YAVNE, REPÚBLICA DE ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY 842, CIUDAD AUTONÓMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: POLVO + GEL PARA GEL.

Nombre Comercial: NEXOBRID.

Clasificación ATC: D03BA.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA LA REMOCIÓN DE ESCARAS EN ADULTOS CON QUEMADURAS TÉRMICAS DE ESPESOR PARCIAL PROFUNDO Y COMPLETO.

Concentración/es: 5 g DE CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON BROMELAINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL CON POLVO CONTIENE:

Genérico/s: CONCENTRADO DE ENZIMAS PROTEOLITICAS ENRIQUECIDAS CON BROMELAINA 5 g.

Excipientes: SULFATO DE AMONIO 34.8 mg, ACIDO ACETICO 208,8 mg.

CADA FRASCO CON GEL CONTIENE:

Genérico: -----.

Excipientes: FOSFATO DISODICO ANHIDRO 0,75 g, CARBOMERO 980 1 g, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH=7,4, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 50 g.

Origen del producto: VEGETAL.

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO PRECINTADO CON CIERRE A ROSCA, FRASCO DE VIDRIO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 5 g DE POLVO + 1 FRASCO CON 50 g DE GEL.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO CON 5 g DE



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

POLVO + 1 FRASCO CON 50 g DE GEL.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. MANTENER PROTEGIDO DE LA LUZ;  
TEMPERATURA DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de procedencia: REPÚBLICA DE ISRAEL.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto  
Nº 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MEDIWOUND LTD  
(ELABORACIÓN COMPLETA)

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 42 HAYARCON ST., YAVNE,  
REPÚBLICA DE ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY  
842, CIUDAD AUTONÓMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado Nº 57801, en  
la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 08 OCT 2015  
de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa  
en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **8314**

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.