

**RESOLUCIÓN No. 2024005845 DE 14 de Febrero de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ANTECEDENTES**

Que mediante Resolución No. 2018038504 del 02/09/2018, el INVIMA aprobó la evaluación farmacológica para el producto NEXOBRID®, c conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta 10 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.1.

Que mediante radicado No. 20191106812 del 06/06/2019, la Doctora Maria Victoria Ussa Cabrera actuando en calidad de apoderada de la sociedad AVALON PHARMACEUTICAL S.A., con domicilio en Bogotá D.C., presentó solicitud de Registro Sanitario para IMPORTAR Y VENDER el producto NEXOBRID® Polvo y Gel, a favor de la sociedad AVALON PHARMACEUTICAL SA.

Que mediante oficio de requerimiento No. 2021006395 de 1/06/2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos: BPM, BPA, Composición, Lote Estándar, Materias Primas, Impurezas Elementales, Controles En Proceso, Especificaciones del producto, Metodología de análisis, estabilidades, artes, IUM

Que mediante radicado No. 20211152117 del 3/08/2021, la Doctora Maria Victoria Ussa Cabrera actuando en calidad de apoderada de la sociedad AVALON PHARMACEUTICAL S.A allega respuesta al auto de requerimiento.

Que radicado No 20231247378 y 20231247999 del 19/09/2023, la Doctora Maria Victoria Ussa Cabrera actuando en calidad de apoderada de la sociedad AVALON PHARMACEUTICAL S.A, allega como anexo al expediente certificado de BPM, lote estándar y artes.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada con radicado No. 20191106812 del 06/06/2019 y 20211152117 del 03/08/2021 como respuesta al auto No. 2021006395 del 01/06/2021 y anexos con radicado No 20231247378 y 20231247999 del 19/09/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con GMP22/8 del 7/8/2023 expedido por la Autoridad competente de Israel se certifica que el establecimiento MediWound Ltd ubicado en 42 Hayarkon St., Yavne, 8122745, se considera que cumple con los requisitos de las BPM contemplados en el Acuerdo de Evaluación y Conformidad y Aceptación de los productos Industriales (CAA) entre la Unión Europea e Israel para las operaciones de manufactura de productos estériles, preparados asépticamente: formas farmacéuticas liofilizados y esterilizados terminalmente (semisólidos). Documento vigente hasta el 4/8/2025.

Que el interesado allegado mediante radicado certificado No 674750 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca NEXOBROD, cuyo titular es MediWound Ltda. La marca es de naturaleza mixta y se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta 4/05/2030.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado radicado No 20211152117 (folios 17-43) del 3/08/2021, cumplen los requerimientos establecidos en el Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad *natural* fueron realizados en 3 lotes a escala *Industrial* con el fabricante MediWound Ltd y material de envase frasco de vidrio tipo I – tapón bromobutilo y agrafe de aluminio, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses, *bajo condiciones de temperatura (5°C +/- 3°C), así mismo se allega la estabilidad para el gel realizado en 3 lotes a escala industrial* con el fabricante MediWound Ltd y material de envase frasco vidrio tipo I tapón y tapa rosca los cuales fueron sometidos a estudios de estabilidad con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, y 24 meses, *bajo condiciones de temperatura y (5°C +/- 3°C, los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de treinta y seis (36) meses bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% H.R.*

**RESOLUCIÓN No. 2024005845 DE 14 de Febrero de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que los artes de material de envase, etiqueta y estuche, allegados mediante radicado 20231247378 del 19/09/2023 (folios 79-82) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74) del Decreto 677 de 1995.

Que revisados el inserto versión 01, allegado radicado No 20191106812 de 6/6/2019 (folios 8 -,22) corresponde con la información aprobada en el acta de No. 10 de 2018 numeral 3.2.1.1 de la SEM.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 13.1.12.0.N10, acta de Comisión Revisora No. 10 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.1 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO.** - Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

<b>PRODUCTO:</b>	NEXOBRID® POLVO GEL PARA GEL
<b>REGISTRO SANITARIO No.:</b>	<b>INVIMA 2024M-0021309</b>
<b>TIPO DE REGISTRO:</b>	IMPORTAR Y VENDER
<b>TITULAR:</b>	AVALON PHARMACEUTICAL S.A con domicilio en la carrera 14 No 85-68 oficina 402 BOGOTA - D.C
<b>FABRICANTE:</b>	MEDIWOUND LTD con domicilio en 42 Hayarkon St., Yavne, 8122745 ISRAEL
<b>IMPORTADOR:</b>	AVALON PHARMACEUTICAL S.A con domicilio en la carrera 14 No 85-68 oficina 402 BOGOTA - D.C
<b>PRINCIPIO ACTIVO:</b>	Cada vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel). Las enzimas proteolíticas son una mezcla de enzimas del tallo de <i>Ananas comosus</i> (planta de la piña).
<b>CONDICION DE VENTA:</b>	CON FORMULA FACULTATIVA
<b>FORMA FARMACEUTICA:</b>	Polvo Liofilizado y Gel para gel
<b>VIA ADMINISTRACIÓN:</b>	TOPICA (EXTERNA)
<b>PRESENTACIÓN COMERCIAL:</b>	Caja con vial de vidrio Claro tipo II con 5 g de polvo liofilizado precintado con tapón de bromobutilo y agrafe en aluminio + Vial de vidrio tipo I con 50 g de gel como vehículo, sellado con tapón de goma recubierto y tapa de con banda de seguridad en PP
<b>INDICACIONES:</b>	NexoBrid está indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.
<b>NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:</b>	Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la dirección de medicamentos y productos biológicos - grupo de farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el INVIMA para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto
<b>CONTRAINDICACIONES:</b>	Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo) o a alguno de los excipientes

**Precauciones y Advertencias:**  
El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas.

**RESOLUCIÓN No. 2024005845 DE 14 de Febrero de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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

**RESOLUCIÓN No. 2024005845 DE 14 de Febrero de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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:**

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 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 fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de NexoBrid, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

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

**RESOLUCIÓN No. 2024005845 DE 14 de Febrero de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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.

**OBSERVACIONES:**

Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote.

El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

Tres (3) años a partir de la fecha de fabricación

**VIDA ÚTIL:**

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura entre 2 a 8°C en su envase y empaque original

**EXPEDIENTE NO.:**

20111086

**RADICACIÓN No.:**

20191106812

**ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR** como único diseño los artes de material de envase y empaque etiqueta y caja plegadiza allegados mediante radicado No 20231247378 del 19/09/2023 (Folios 79-82), en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

**ARTÍCULO TERCERO: APROBAR** el Inserto versión 01, allegado radicado No 20191106812 del 6/6/2019 (folios 8 -22)

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2024005845 DE 14 de Febrero de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ARTÍCULO CUARTO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 24 y 36 meses, bajo condiciones almacenamiento: Temperatura de (2-8 °C). El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de acuerdo con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016

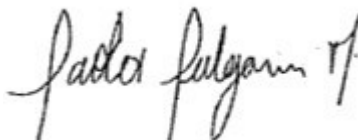
**ARTÍCULO QUINTO. - NOTIFICAR** por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

**ARTICULO SEXTO.** - La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. a los 14 de Febrero de 2024

**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
**DIRECTOR TECNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: abermudezd Revisó: cordina\_medicamentos