

1. Nombre del medicamento

BioBag® 50 / BioBag® 100 / BioBag® 200 / BioBag® 300

Larvas vivas (en una bolsa de malla de poliéster sellada)

Ingrediente activo: larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

BioBag® 50 contiene al menos 50 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

BioBag® 100 contiene al menos 100 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

BioBag® 200 contiene al menos 200 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

BioBag® 300 contiene al menos 300 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Larvas vivas (en una bolsa de malla de poliéster sellada)

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Desbridamiento de heridas crónicas o de curación lenta cuando el tratamiento quirúrgico es desaconsejable.

4.2 Posología, método y duración de la administración

BioBag® 50/100/200/300 sólo debe ser utilizado por profesionales de la salud con experiencia en la terapia con larvas de mosca.

Antes de la aplicación de BioBag® 50/100/200/300, la herida se limpia con una solución de enjuague estéril. Esto permite eliminar los restos de pomada y cualquier tejido suelto. Después de secar los bordes de la herida, se aplica una tira de un gel adhesivo adecuado en la piel sana en los bordes de la herida. Dado que la actividad de las enzimas de las larvas puede dañar la piel sana, se recomienda cubrir la piel sana adyacente a la herida con una protección adecuada (por ejemplo pasta de zinc o apósito de hidrocólide).

Seguidamente se aplica sobre la herida el número y el tamaño requerido de apósitos BioBag® 50/100/200/300. Toda la zona necrótica de la herida debe estar cubierta con uno o más apósitos BioBag® 50/100/200/300, teniendo cuidado de que

los apósitos individuales no se solapen. Cuando la herida esté completamente cubierta, la dosis debe ser de 5 - 10 larvas por cm².

A continuación, BioBag® 50/100/200/300 se humedece con una solución de enjuague estéril. Para asegurar un buen ajuste a las superficies o cavidades de heridas irregulares, los apósitos BioBag® 50/100/200/300 pueden doblarse. A continuación, BioBag® 50/100/200/300 se cubre con una gasa húmeda y se fija en posición con un vendaje permeable al aire o apósito adhesivo. Hay que tener cuidado de que pueda llegar suficiente oxígeno a la superficie de la herida. Al final del ciclo terapéutico, el apósito BioBag® 50/100/200/300 puede retirarse de la herida sin ningún problema.

Dependiendo del entorno de la herida y el progreso del tratamiento, BioBag® 50/100/200/300 se puede dejar sobre la herida durante un máximo de cuatro días. El tiempo de aplicación es normalmente de tres días. Si después de cuatro días, la herida aún no está totalmente limpia, el tratamiento se puede repetir con uno o más apósitos BioBag® 50/100/200/300 frescos. El tratamiento debe interrumpirse tan pronto como la herida esté lo suficientemente limpia o si no hay progreso evidente después de un máximo de cinco aplicaciones.

4.3 Contraindicaciones

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse en casos de hipersensibilidad conocida al producto medicinal o cualquiera de sus excipientes.

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse en heridas que tengan tendencia a sangrar o en la proximidades de grandes vasos, ya que en este caso el desbridamiento puede producir una ruptura de los vasos y poner en riesgo la vida del paciente.

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse para el tratamiento de heridas que requieran un desbridamiento quirúrgico extenso.

BioBag® 50/100/200/300 no debe aplicarse encima o dentro de heridas con suministro insuficiente de sangre.

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse en cavidades corporales estériles.

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse si el paciente sufre una infección aguda, que progresa rápidamente, o potencialmente mortal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento concomitante con sustancias citostáticas, agentes desinfectantes, anestésicos locales, y ciertos hidrogeles es desaconsejable.

El paciente debe ser informado de que, sobre todo al principio, la herida puede ser más dolorosa que con un tratamiento convencional (por ejemplo, con hidrogeles).

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse como tratamiento primario de huesos y ligamentos infectados. Estas heridas se deben tratar primero con cirugía o antibióticos antes de iniciar la terapia larval.

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse en heridas con perturbaciones del flujo sanguíneo que tengan un efecto adverso en la cicatrización de heridas.

Las infecciones de la herida con *Pseudomonas*, *Proteus*, y *E. coli* deberían eliminarse con soluciones antisépticas o antibióticos de administración sistémica antes de iniciar el tratamiento con BioBag® 50/100/200/300.

BioBag® 50/100/200/300 debe utilizarse sólo en casos excepcionales y bajo una estricta supervisión por el médico que trata al paciente en caso de heridas situadas directamente en órganos expuestos o que tengan acceso a una cavidad corporal.

BioBag® 50/100/200/300 debe tener únicamente acceso restringido a órganos o tejidos profundos en los casos en que las cavidades corporales estériles intactas o importantes estructuras neurovasculares pudieran resultar dañadas por este tratamiento.

Dado que la piel sana puede ser dañada por la actividad de las enzimas de las larvas, se recomienda cubrir las zonas sanas de la piel adyacente a la herida con una protección adecuada (por ejemplo una crema barrera o apósito).

Un número excesivo de larvas BioBag® 50/100/200/300 en combinación con un apósito secundario que no sea elástico o se aplique con demasiada fuerza puede aumentar presión en la herida y causar dolor debido al crecimiento de las larvas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones de BioBag® 50/100/200/300.

El tratamiento concomitante de la herida con sustancias citostáticas, agentes desinfectantes, anestésicos locales, e hidrogeles (por ejemplo Aquaform, Granugel, Intrasite, Nugel, Sterigel) puede

afectar el crecimiento y la vitalidad de las larvas. Esto puede producir un efecto adverso sobre el resultado del tratamiento. Por lo tanto, debe evitarse el tratamiento concomitante con las sustancias antes mencionadas.

Factores como la irradiación o un suministro reducido de oxígeno, causado por ejemplo por un apósito secundario inadecuado o aplicado con demasiada fuerza, pueden producir asimismo un deterioro del resultado del tratamiento.

Ocasionalmente se han observado ligeras mezclas de sangre en la secreción de la herida durante el tratamiento con BioBag® 50/100/200/300. En pacientes con coagulopatía natural o inducida por fármacos, y pacientes en tratamiento con anticoagulantes, la terapia con BioBag® 50/100/200/300 se asocia con un mayor riesgo de hemorragia fuerte. La terapia larval no debe utilizarse en estos pacientes.

Grandes cantidades de secreción de la herida pueden tener un efecto adverso sobre la actividad de las larvas y ralentizar su crecimiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos clínicos sobre el uso de BioBag® 50/100/200/300 durante el embarazo y la lactancia. No se sabe si el uso de BioBag® 50/100/200/300 en mujeres embarazadas puede dañar al feto o tiene una influencia adversa sobre la lactancia materna.

BioBag® 50/100/200/300 sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia después de una evaluación rigurosa de los riesgos y y beneficios.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

BioBag® 50/100/200/300 no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia se utilizan como base en la evaluación de los efectos indeseables:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)
- Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$)
- Muy raros ($<1/10\ 000$)
- Frecuencia desconocida (no puede evaluarse en base a los datos disponibles)

Las reacciones adversas que pueden encontrarse durante la terapia con larvas de mosca provienen en parte de la bibliografía científica. Dado que se

pueden utilizar varias especies de larvas de mosca, no suele haber datos exactos sobre la frecuencia de las reacciones adversas individuales para BioBag® 50/100/200/300.

En general, los efectos indeseables de la terapia con larvas de mosca son raros y siguen un curso leve.

Dolor en el sitio de aplicación (muy común):

La reacción adversa más común descrita en la bibliografía es la aparición de sensaciones desagradables en el lugar de la aplicación, que van desde hormigueo a dolores punzantes y que en casos raros puede llevar a la interrupción prematura de la terapia larval. Se producen sobre todo en el primer día después de la aplicación (durante las primeras 24 a 30 horas). Los pacientes pueden ser tratados adicionalmente con analgésicos. Los dolores suelen presentarse en asociación con la terapia larval en extremidades isquémicas y desaparecen tan pronto como se retiran las larvas de la herida.

Hemorragia en el sitio de la aplicación (común):

A menudo se observa sangrado en el sitio de la aplicación. En la mayoría de los casos, se trata de un sangrado leve, en ningún caso grave.

Reacciones cutáneas y alergias:

En ciertos casos se han reportado reacciones de la piel. Se atribuyen principalmente al apósito hidrocoloide utilizado para proteger los bordes de la herida.

Las enzimas digestivas de las larvas pueden provocar eritema o celulitis en la piel sana. Se han notificado casos de urticaria. El daño superficial observado en la piel cicatrizó en unos pocos días después de la eliminación de las larvas.

Fiebre:

En algunos pacientes se produjo fiebre leve transitoria, no habiéndose encontrado una explicación de su causa.

Fenómenos concomitantes:

Olor desagradable:

Algunos pacientes han reportado un olor desagradable de la herida durante la terapia de larvas, en un pequeño número de casos. El olor desagradable es independiente de la evolución del desbridamiento y es probablemente debido a la licuefacción del material necrótico seguido de la evaporación de sustancias volátiles formadas en el proceso de descomposición. La aparición de olores angustiantes en la herida puede contrarrestarse mediante un cambio frecuente de las gasas y el material de vendaje.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficios/riesgos del medicamento. Se ruega a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa al Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Sitio web: <http://www.bfarm.de>

4.9 Sobredosis

No se han reportado casos de sobredosis. Los apósitos BioBag® 50/100/200/300 tienen un alto índice terapéutico.

No obstante, a partir de consideraciones generales, se requiere precaución con dosis muy altas. Un número excesivo de larvas puede conducir a un aumento del nivel de amoníaco en suero, que en pacientes con insuficiencia hepática podría provocar encefalopatía. Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado ningún caso de aumento en el nivel de amoníaco en suero o de encefalopatía hepática en pacientes tratados con BioBag® 50/100/200/300.

Como medida de precaución, no deben utilizarse más de 10 apósitos BioBag® 300 en un paciente.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparación para el tratamiento de heridas y úlceras. Código ATC: D03AX32

Los apósitos BioBag® 50/100/200/300 contienen larvas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) envueltas en un apósito estéril de poliéster. BioBag® 50/100/200/300 se utiliza para el desbridamiento de heridas.

Desbridamiento de heridas:

El proceso de desbridamiento de heridas comprende la eliminación del tejido muerto, sin la cual la cicatrización de la herida no puede tener lugar. El desbridamiento del tejido necrótico por larvas de mosca se produce mediante un proceso conocido como digestión enzimática extracorpórea. Las larvas de la mosca producen una mezcla de enzimas proteolíticas, que son liberadas en la herida. Estas enzimas licúan el tejido muerto y los revestimientos fibrinosos. El material predigerido, incluidas bacterias, es posteriormente absorbido por las larvas de BioBag® 50/100/200/300 como

nutrición. La actividad mecánica de las larvas, y especialmente su movimiento, favorece la actividad enzimática al hacer las necrosis más fácilmente accesibles a la acción enzimática.

267 pacientes incluidos en un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y controlado de tres brazos, fueron tratados con LarVE® (Zoobiotic®) y BioBag® (BioMonde®) frente a controles tratados con hidrogel, Purilon® y Coloplast, estableciéndose un desbridamiento significativamente más rápido en comparación con el grupo control (mediana de tiempo de 17 frente a 72 días, $p < 0,001$), aunque no pudo demostrarse diferencia significativa en el parámetro antes mencionado entre los dos grupos de tratamiento con larvas. También se estableció que la terapia larval (ver más abajo) se asoció con un número significativamente mayor de incidencia de dolor relacionado con úlceras que el tratamiento con hidrogel (durante las 24 horas antes del primer cambio del apósito hubo en promedio el doble de casos de dolor en la terapia de larvas: en una escala analógica visual de dolor de 0 a 15 cm, la terapia larval obtuvo un promedio de 8,7 cm, por 4,2 cm de la terapia de hidrogel); Sin embargo, no hubo deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud durante todo el periodo de observación. Del mismo modo, no pudieron encontrarse diferencias entre los grupos de tratamiento en los parámetros de "Calidad de vida", "Reducción de la colonización bacteriana", y "Reducción de la colonización por MRSA". Pese a la aparición significativa de dolor con la terapia larval, este ensayo confirmó una mejora significativa en la limpieza de la herida, aunque no una mejora en la cicatrización de las heridas en comparación con hidrogel.

Enzimas proteolíticas:

La composición molecular de la secreción de las larvas es compleja. El desbridamiento enzimático es realizado por una serie de enzimas proteolíticas específicas y no específicas que actúan de forma similar a la tripsina y quimotripsina, así como actividades colagenolíticas cuyo pH óptimo se sitúa en el intervalo de pH (8 - 9) establecido por la secreción de las larvas.

Promoción de la regeneración del tejido, como tejido de granulación, para el cierre de la herida

En observaciones clínicas, se ha atribuido a las larvas de *Lucilia sericata* la promoción activa de la formación de tejido de granulación. Entre los componentes celulares, los macrófagos y fibroblastos desempeñan un papel importante en los procesos antes mencionados. Estos son transportados por

la sangre a las heridas, y ahí forman, entre otras cosas, una nueva matriz extracelular (MEC) en la que los queratinocitos que migran al interior desde los bordes de la herida o desde islotes de piel capaz de regenerarse pueden formar luego piel nueva adecuada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los apósitos BioBag® 50/100/200/300 son un producto medicinal cuyo principio activo se compone de organismos vivos. No es posible realizar estudios farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios toxicológicos específicos con BioBag® 50/100/200/300. Las larvas de BioBag® 50/100/200/300 son organismos vivos producidos de forma natural con un perfil de seguridad conocido. Los apósitos BioBag® 50/100/200/300 sólo se utilizan externamente y durante un corto tiempo.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Solución isotónica de cloruro sódico (para mantener las larvas húmedas).

6.2 Incompatibilidades

El producto es incompatible con polihexanida, anestésicos locales, alcohol y ciertos hidrogeles (Aquaform, Granugel, Intrasite, Nugel, Sterigel), que impiden el crecimiento y la supervivencia de las larvas contenidas en BioBag® 50/100/200/300.

6.3 Periodo de caducidad

48 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

El producto medicinal no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y el envase exterior. La actividad de BioBag® 50/100/200/300 es más alta si el producto se utiliza en el día de su suministro. El producto no debe almacenarse a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

BioBag® 50/100/200/300 debe utilizarse directamente después de abrir el tubo estéril.

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse si el precinto está roto.

BioBag® 50/100/200/300 no debe utilizarse si las larvas de mosca muestran una coloración marrón y/o no se mueven a temperatura ambiente.

6.5 Presentación y contenido del envase

BioBag® 50: 1 bolsa de malla de poliéster (25 x 40 mm) envasada en un tubo de plástico estéril de 50 ml, contiene al menos 50 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

BioBag® 100: 1 bolsa de malla de poliéster (40 x 50 mm) envasada en un tubo de plástico estéril de 50 ml, contiene al menos 100 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

BioBag® 200: 1 bolsa de malla de poliéster (50 x 60 mm) envasada en un tubo de plástico estéril de 50 ml, contiene al menos 200 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

BioBag® 300: 1 bolsa de malla de poliéster (60 x 120 mm) envasada en un tubo de plástico estéril de 50 ml, contiene al menos 300 larvas vivas de *Lucilia sericata* (mosca verde común) en la primera y segunda etapas larvales.

6.6 Precauciones especiales de desecho

Después de su uso, BioBag® 50/100/200/300, el recubrimiento y el material de apósito deben colocarse en una bolsa de plástico, que debe sellarse o cerrarse atándola, y eliminarse de acuerdo con las normativas locales para apósitos utilizados.

7. Titular de la autorización de comercialización

BioMonde GmbH
Kiebitzhörn 33-35
D-22885 Barsbüttel
Tel.: +49 (0) 40 67 10 57 0
Fax: +49 (0) 40 67 10 57 10
e-mail: info@biomonde.de

8. Códigos de autorización de comercialización

BioBag® 50: 74483.00.00
BioBag® 100: 74484.00.00
BioBag® 200: 74485.00.00
BioBag® 300: 74486.00.00

9. Fecha de la primera autorización / renovación de la autorización

10 de febrero de 2014

10. Fecha de revisión del texto

Mayo de 2014

11. Clasificación general para suministro

Sólo está disponible con receta médica.