

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НексоБрід[®]
(NexoBrid[®])

Склад:

діюча речовина: бромелаїн*

допоміжні речовини:

ліофілізат: сульфат амонію, кислота оцтова;

гель: карбомер 980, динатрію фосфат безводний, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

*1 флакон містить 5 г концентрату протеолітичних ферментів, збагаченого бромелаїном, що відповідає 0,09 г/г концентрату протеолітичних ферментів, збагаченого бромелаїном після змішування (або 5 г/55 г гелю);

Лікарська форма. Ліофілізат для приготування гелю для зовнішнього застосування.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-коричневого кольору; гель прозорий, безбарвний.

Фармакотерапевтична група.

Дерматологічні засоби. Засоби для лікування ран та виразок. Протеолітичні ензими.

Код АТХ D03B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Концентрат протеолітичних ферментів, збагачений бромелаїном, є засобом, який використовується для місцевого застосування для видалення струпу при глибоких опіках часткової та повної товщини.

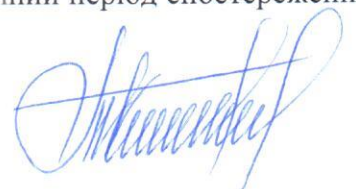
Механізм дії

Суміш ферментів у лікарському засобі НексоБрід[®] розчиняє струп опікової рани. Конкретні компоненти, відповідальні за цей ефект, не визначені. Основний компонент – бромелаїн.

Були проведені клінічні дослідження на 362 пацієнтах, які отримували концентрат протеолітичних ферментів, збагачений бромелаїном.

Ефективність та безпека засобу НексоБрід[®] для видалення струпів глибоких опіків часткової або повної товщини оцінювали у двох базових багатоцентрових, багатонаціональних, рандомізованих, контрольованих 3-фазних дослідженнях (MW2010-03-02 і MW2004-11-02).

Безпека та ефективність препарату для обробки глибоких опіків часткової або повної товщини оцінювали у 8 клінічних дослідженнях за участю 467 пацієнтів. Сім з цих досліджень завершені і включають ретроспективне дослідження по збору даних (35-98-910), дослідження діапазону доз (MW2001-10-03), два перспективні порівняльні клінічні дослідження фази 2 (MW2002-04-01 та MW2005-10-05), клінічне дослідження фази 2 безпеки та ФК (MW2008-09-03), підтверджуюче дослідження фази 3 (MW2004-11-02), а також довгострокове дослідження комезису, функції та якості життя (MW2012-01-02). Друге основне дослідження фази 3 у дорослих (MW2010-03-02, дослідження DETECT) успішно завершило свою гостру фазу та 12-місячний період спостереження, надаючи додаткові довгострокові дані про безпеку та ефективність.



Дослідження DETECT (MW2010-03-02)- Фаза 3

Це дослідження є багатоцентровим, багатонаціональним, сліпим, рандомізованим, контрольованим дослідженням у трьох групах, спрямованим на підтвердження переваги лікування засобом НексоБрід® перед гелевою основою (плацебо) та лікуванням СКП (Стандарти клінічної практики дослідних центрів) у госпіталізованих дорослих пацієнтів з глибокими термічними опіками часткової та/або повної товщини площею 3-30% загальної площі поверхні тіла (ЗППТ) і загальною площею опікових ран не більше 30% ЗППТ.

Планування аналізів здійснювалося етапами: Перший аналіз проводили наприкінці Гострої фази (з моменту включення у дослідження до закінчення 3-місячного періоду з моменту повного закриття рани у останнього пацієнта), другий аналіз проводили після контрольного візиту останнього пацієнта через 12 місяців (період 12 місяців).

Всього було рандомізовано 175 учасників у співвідношенні 3:3:1 (НексоБрід®: СКП: Гелева основа), лікування отримували 169 учасників. Пацієнти у групі СКП отримували лікування хірургічним та/або нехірургічним СКП.

Загальні демографічні дані учасників та базові характеристики рани були порівнянними для всіх досліджуваних груп. Віковий діапазон у групі, яка отримувала лікування засобом НексоБрід®, був від 18 до 75 років, від 18 до 72 років у групі СКП та від 18 до 70 років у групі лікування Гелевою основою. Середній вік у 3-х групах був 41 рік, та 65%, 79% і 60% учасників складали чоловіки у групі, яка приймала НексоБрід®, групі СКП та групі лікування Гелевою основою (плацебо), відповідно. Цільовою раною (ЦР) була площа опіку, яка підлягала лікуванню (Видалення струпу) засобом НексоБрід®, СКП або Гелевою основою. На рівні пацієнта середня ЗППТ (%) ЦР складала 6,28% для пацієнтів у групі лікування засобом НексоБрід®, 5,91% у групі СКП та 6,53% у групі лікування Гелевою основою (в середньому 1,7 ЦР одного учасника).

Первинною кінцевою точкою була частота випадків повного (>95%) видалення струпу у порівнянні з Гелевою основою. Другорядні кінцеві точки включали час до повного видалення струпу, зменшення хірургічного навантаження та втрату крові у зв'язку з промиванням порівняно з СКП.

Результати дослідження показали, що частота випадків повного видалення струпу у групі лікування засобом НексоБрід® (93,33%, 70/75 пацієнтів), була значно вища у групі лікування Гелевою основою (4,00%, 1/25 пацієнтів). Порівняно з СКП лікування засобом НексоБрід® призвело до значного зменшення частоти випадків хірургічного видалення струпу (тангенціальне/незначне видалення/авульсія/ системою Versajet та/або дермабразія; НексоБрід®: 4,0%, 3/75 пацієнтів; СКП: 72,0%, 54/75 пацієнтів; $p < 0,0001$), медіана часу до повного видалення струпу (НексоБрід®: 1,0 день; СКП: 3,8 днів; $p < 0,0001$) та середня ($\pm$ SD) фактична втрата крові, пов'язана з видаленням струпу (об'єм засобу НексоБрід®: $14,2 \pm 512,4$ мл; СКП: $814,15 \pm 1020,3$ мл; $p < 0,0001$)

Фактична втрата крові, розрахована за методом, описаним у McCullough 2004:

$EBV = \text{Приблизний об'єм крові передбачається } 70 \text{ см}^3 / \text{кг} * \text{вага (кг)}; (Hb_{\text{before}} - Hb_{\text{after}}) = \text{Зміна Hb під час процесу видалення струпу}; VWB = \text{об'єм [мл] цільної крові, перелитої в процесі видалення ешару}; VPC = \text{обсяг [мл] упакованих еритроцитів, перелитих у процесі видалення струпу}$

Дослідження MW2004-02-11 (Фаза 3)

Це було рандомізоване, багатоцентрове, багатонаціональне, відкрите підтверджуюче дослідження, що складалось з 3-х фаз, в ході якого оцінювали засіб НексоБрід® у порівнянні із СКП у госпіталізованих пацієнтів з глибокими термічними опіками часткової та/або повної товщини від 5 до 30% ЗППТ, але із загальною площею опікових ран не більше 30% ЗППТ.

Стандарт клінічної практики полягав у первинній хірургічній обробці та/або нехірургічній обробці з використанням місцевих лікарських засобів для пом'якшення та автолізу струпу відповідно до стандартної практики на кожному місці дослідження.

Віковий діапазон у групі, яка отримувала препарат НексоБрід®, становив від 4,4 до 55,7 років. Віковий діапазон у групі СКП становив від 5,1 до 57,7 років.

Ефективність видалення струпу оцінювали, визначаючи відсоток зони рани, на якій залишився струп, що вимагало подальшого видалення шляхом вирізання або дермабразії, та відсоток ран, що вимагали такого хірургічного видалення.



Вплив на терміни видалення струпу оцінювали у пацієнтів з успішним видаленням струпу (принаймні 90% видалення струпу у всіх ранах пацієнта разом узятих), визначаючи час з моменту травми, а також за інформованою згодою на успішне видалення.

Супутніми кінцевими точками для аналізу ефективності були:

- відсоток глибоких ран часткової товщини, що вимагають вирізання або дермабразії, та
- відсоток глибоких ран часткової товщини, з аутоотрансплантатом.

Другу спів-первинну кінцеву точку можна оцінити лише для глибоких ран часткової товщини без зон повної товщини, оскільки опіки повної товщини завжди потребують пересадки шкіри. Дані про ефективність, отримані в цьому дослідженні для всіх вікових груп разом, а також підсумкового аналізу для дітей та підлітків, надані нижче.

Таблиця 1

	Препарат НексоБрід®	Стандарти клінічної практики дослідних центрів (СКП)	p-значення
Глибокі рани часткової товщини, що потребують вирізання/дермабразії (хірургічного втручання)			
Кількість ран	106	88	
% ран, що потребують хірургічного втручання	15,1	62,5	< 0,0001
% зони рани, після вирізання чи дермабразії ¹ (середнє значення ± СВ)	5,5±14,6	52,0±44,5	< 0,0001
Аутоотрансплантація глибоких ран часткової товщини*			
Кількість ран	106	88	
% ран з аутоотрансплантатами	17,9	34,1	0,0099
% зони трансплантації рани (середнє значення ± СВ)	8,4±21,3	21,5±34,8	0,0054
Глибокі рани часткової та/чи повної товщини, що потребують вирізання/дермабразії (хірургічного втручання)			
Кількість ран	163	170	< 0,0001
% ран, що потребують хірургічного втручання	24,5	70,0	< 0,0001
% зони рани, після вирізання чи дермабразії ¹ (середнє значення ± СВ)	13,1±26,9	56,7±43,3	0,0185
Час до повного закриття рани з моменту заповнення форми інформованої згоди (час від ФІЗ**)			
Кількість пацієнтів ²	70	78	
Кількість днів до закриття останньої рани (середнє значення ± СВ)	36,2±18,5	28,8±15,6	0,0185
Час до успішного видалення струпу			
Кількість пацієнтів	67	73	< 0,0001
Дні (середнє значення ± СВ) з моменту травми	2,2±1,4	8,7±5,7	< 0,0001
Дні (середнє значення ± СВ) з моменту інформованої згоди	0,8±0,8	6,7±5,8	< 0,0001
Пацієнти, про яких не	7	8	

повідомляли щодо успішного видалення струпу			
---	--	--	--

¹ Вимірюється на першому прийомі, якщо було більше одного прийому у хірурга.

² Всі рандомізовані пацієнти, на яких були наявні дані про повне закриття рани.

* Цю кінцеву точку можна оцінити лише для глибоких ран часткової товщини без зон повної товщини, оскільки опіки повної товщини завжди потребують трансплантації.

** Форма інформованої згоди

Аналіз даних про закриття рани

У дослідженні DETECT розрахована медіана часу до повного закриття рани склала 27 днів і 28 днів для груп лікування засобом НексоБрид® та СКП, відповідно. Значення показника «р» дорівнює 0,0003, що встановлює не меншу ефективність (межа не меншої ефективності 7 днів) у групі лікування засобом НексоБрид® у порівнянні з групою лікування СКП.

Результати сумарних даних про закриття рани з обох досліджень, які складаються з 3-х фаз, показали не меншу ефективність засобу НексоБрид® у порівнянні з СКП на основі межі не меншої ефективності 7 днів. На основі сумарних даних з дослідження DETECT і дослідження MW2004-02-11 час до повного закриття рани був трохи більшим у групі лікування засобом НексоБрид®, ніж у групі СКП, що оцінювалося за допомогою методу Каплана-Мейера (медіана - 30,0 днів у порівнянні з 25,0 днями) або розраховувалося з використанням фактичних даних (у середньому - 31,7 днів у порівнянні з 29,8 днями). Відповідно до аналізу не меншої ефективності час до повного закриття рани складав менше 7 днів при лікуванні засобом НексоБрид® у порівнянні з СКП (р для не меншої ефективності = 0,0006).

Довгострокові дані

3-фазне дослідження (DETECT) включало тривалий нагляд для оцінки косметичної операції та функціонування. Через 12 місяців оцінка рубців з використанням Модифікованої Ванкуверської шкали оцінки стану рубців (MVSS) показала порівнянні результати між групами лікування засобом НексоБрид®, СКП та Гелевою основою із значеннями 3,70; 5,08 та 5,63, відповідно. Статистичні аналізи показали не меншу ефективність (попередньо визначена межа не меншої ефективності 1,9) лікування засобом НексоБрид® у порівнянні з СКП (р < 0,0027).

Вимірювання функціональності та якості життя у 12 місяців були загалом ідентичні у групах лікування.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Аналізи фармакокінетики проводилися у підгрупі пацієнтів, що отримували лікування засобом НексоБрид® у дослідженні MW2008 09 03 і дослідженні MW2010-03-02 (DETECT).

Після місцевого нанесення засобу НексоБрид® докази системного впливу сироватки спостерігалися у всіх пацієнтів. Загалом НексоБрид® показав швидку абсорбцію при значенні медіани часу $t_{\max} = 4,0$ год (тривалість нанесення для лікування). Вплив засобу НексоБрид® спостерігався із кількісно визначеними концентраціями в сироватці крові через 48 годин після введення дози. Під час оцінки більшість пацієнтів не мали кількісно визначених концентрацій через 72 години.

Результати впливу з досліджень MW2008 09 03 та MW2010-03-02 надані нижче.

У ході кожного дослідження значення максимальної концентрації ($C_{\max}$) та нормалізоване за дозою значення $C_{\max}$ після першого і другого нанесення є порівнянними. Порівняння площі під кривою «концентрація-час» (AUC_{0-4}) та нормалізованим за дозою рівнів AUC_{0-4} при першому нанесенні порівняно з другим нанесенням показує, що значення дії трохи вище після другого нанесення, але вважається порівнянним (менше ніж вдвічі). Не для всіх пацієнтів дійсні значення вище 4-х годин, відповідно, значення AUC_{last} для деяких пацієнтів дійсне лише протягом 4-х годин дії у порівнянні з 48 годинами дії для інших пацієнтів.

Ці результати також підтверджуються аналогічним профілем безпеки пацієнтів, які отримували лікування з 2-ма нанесеннями (до 30% ЗППТ), у порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування з 1-м нанесенням (до 15% ЗППТ).

В обох дослідженнях ФК спостерігалася статистично значима кореляція між значеннями сироватки $C_{\max}$ і AUC_{0-4} порівняно з дозою або ЗППТ (%), що показує збільшення дії, залежне від дози або

площі поверхні, що підлягає лікуванню. Глибина рани, що підлягає лікуванню засобом НексоБрид[®], має незначний вплив на системну дію.

Ідентифікатор дослідження	N	T _{max} Медіана (діапазон) (год)	C _{max} (нг/мл)	C _{max} /Доза (нг/мл/г)	AUC ₀₋₄ (год*нг/мл)	AUC ₀₋₄ /Доза (год*нг/мл/г)	AUC _{last} (год*нг/мл)	AUC _{last} /Доза (год*нг/мл/г)
Дослідження MW2008-09-03								
Перше нанесення	1 3	4,0 (0,50 - 4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648 ^a	103±48,8 ^a	2760±2870	149±147
Друге нанесення	1 2	4,0 (0,50 - 4,2)	782±711	41,8±33,0	2130±1570	120±115	10600±12500	575±605
Дослідження MW2010-03-02								
Перше нанесення	2 1	4,0 (0,50 - 12)	200±184 (Мін.=30,7) (Макс.=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202
Друге нанесення	1	4,0	183	15,0	618	50,6	6010	492

*Значення повідомляються як Середнє ± SD, за виключенням T_{max}, яке є Медіаною (Мін.-Макс.).

AUC_{last}=зона під кривою до останньої вимірюваної точки часу, AUC₀₋₄=зона під кривою залежності концентрації та часу від нульової точки часу до 4-х годин, C_{max}=максимальна концентрація, що спостерігається, T_{max}=час, в який спостерігалася максимальна концентрація.

Розподіл

Згідно з даними літературних джерел, у плазмі крові приблизно 50 % бромелаїну зв'язується з антипротеїназами α2-макроглобуліну та α1-антихімотрипсином у плазмі крові людини.

Виведення

Значення середнього періоду напіввиведення коливалися від 12 до 17 годин, що підтверджує зниження присутності засобу НексоБрид[®] у сироватці крові через 72 години після лікування.

Дитячий вік

Фармакокінетичні параметри та ступінь абсорбції у дітей не досліджені.

Доклінічні дані

Токсичність повторних доз

Одноразове внутрішньовенне вливання приготовленого з порошку розчину препарату НексоБрид[®], у карликової свині добре переносилось при рівнях доз до 12 мг/кг (досягнення рівня в плазмі в 2,5 рази від рівня плазми крові людини після застосування запропонованої клінічної дози до 15% ЗППТ), але більш високі дози були явно токсичними, викликали крововилив в кілька тканин. Повторні внутрішньовенні ін'єкції доз до 12 мг/кг кожного третього дня карликової свині добре переносились протягом перших трьох ін'єкцій, але після решти трьох ін'єкцій спостерігались важкі клінічні ознаки токсичності (наприклад, крововиливи в кілька органів). Такі наслідки все ще можна було спостерігати після періоду відновлення, який тривав 2 тижні.

Мутагенність

Препарат НексоБрид[®] не виявляв генотоксичної активності при дослідженні в стандартному наборі досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Канцерогенність

Дослідження канцерогенності не проводилися для засобу НексоБрид[®].

Токсична дія на репродуктивну функцію і внутрішньоутробний розвиток

В дослідженнях розвитку ембріона-плоду на щурах та кроликах внутрішньовенне введення препарату НексоБрід[®] не виявило жодних доказів непрямой та прямої токсичності для ембріона/плоду, що розвивається. Однак рівні опромінення матері були значно нижчими, ніж максимально зареєстровані в клінічних умовах (у 10–500 разів нижчі, ніж AUC людини, у 3–50 разів нижчі, ніж C_{max} людини). Оскільки батьківські особини погано переносили препарат НексоБрід[®], ці дослідження не вважаються доречними для оцінки ризику для людини. Препарат НексоБрід[®] добре переносився при нанесенні на непошкоджену шкіру карликової свині, але викликав сильне роздратування та біль при нанесенні на пошкоджену (стерту) шкіру.

Клінічні характеристики.

Показання.

НексоБрід[®] призначений для видалення струпу у дорослих з глибокими термічними опіками та опіками середньої глибини.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, ананасів або папаїну, а також до інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Жодних досліджень взаємодії з препаратом НексоБрід[®] не проводилося.

Є дані про зниження агрегації тромбоцитів та рівня фібриногену в плазмі крові та помірне збільшення періоду напіввиведення тромбопластину та протромбіну як можливих ефектів після перорального прийому бромелаїну. Дані дослідження *in vitro* та на тваринах свідчать про те, що бромелаїн також може сприяти фібринолізу. Тому слід виявляти обережність та проводити контроль при призначенні супутніх лікарських засобів, що впливають на згортання крові.

НексоБрід[®] є інгібітором цитохрому P450 2C8 (CYP2C8) та P450 2C9 (CYP2C9). Це слід враховувати при застосуванні препарату пацієнтам, які отримують субстрати CYP2C8, включаючи аміодарон, амодіаквін, хлорохін, флувастатин, паклітаксел, піоглітазон, репаглінід, розиглітазон, сорафеніб та торасемід, а також субстрати CYP2C9, включаючи ібупрофен, толбутамід, лозартан, целекоксиб, варфарин та фенітоїн.

Антибактеріальні лікарські засоби, що застосовуються місцево (наприклад, сульфадіазин срібла або повідон-йод), можуть зменшити ефективність препарату НексоБрід[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

Бромелаїн може посилювати дії фторурацилу та вінкристину. Слід спостерігати за пацієнтами, щоб запобігти виникненню підвищеної токсичності.

Бромелаїн може посилювати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ, спричиняючи більше зниження артеріального тиску, ніж очікувалося. Слід контролювати артеріальний тиск у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ. Бромелаїн може посилювати сонливість, спричинену деякими лікарськими засобами (наприклад, бензодіазепінами, барбітуратами, наркотичними препаратами та антидепресантами). Це слід враховувати при дозуванні таких препаратів.

Особливості застосування.

Пацієнти повинні повідомити лікаря, якщо в анамнезі є інші захворювання, алергічні реакції або якщо застосовуються будь-які інші лікарські засоби (у тому числі, що відпускаються без рецепта).

Застосування пацієнтам із серцево-легеневими та легеневими захворюваннями

Препарат НексоБрід[®] слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцево-легеневими та легеневими захворюваннями, включаючи травму опіку легень та підозру на травму опіку легень.

Під час застосування препарату НексоБрід[®] слід дотримуватися загальних принципів належного догляду за опіковою раню. Слід забезпечити належний покрив рани для відкритих тканин.

Опіки, досвід лікування яких обмежений або відсутній

Досвід застосування препарату НексоБрід[®] відсутній при опіках промежини та статевих органів, а також електричних опіків.

Існують дані щодо вдалого застосування НексоБрід[®] при опікових ранах обличчя. Таким пацієнтам слід застосовувати препарат НексоБрід[®] з обережністю. Під час лікування опіків обличчя слід

ретельно захистити очі, використовуючи жирну офтальмологічну мазь, що наноситься на очі, та мазь з адгезивним бар'єром, що наноситься навколо очей для захисту, та накрити очі оклюзійною плівкою.

Профілактика ускладнень рани

У ході досліджень застосування препарату НексоБрід® рани з видимими шкірними залишками мали заживати шляхом спонтанної епітелізації. У ряді випадків належного загоєння не відбулося, і пізніше знадобилося провести аутоотрансплантацію, що призводило до значних затримок у закритті рани, що може бути пов'язано з підвищеним ризиком ускладнень рани. Тому у випадку ран із площею на всю товщу шкірита глибоких опіків, які не загоюються самостійно і своєчасно шляхом епітелізації, слід якнайшвидше проводити аутоотрансплантацію після обробки засобом НексоБрід®. Слід також розглянути можливість накладення постійних шкірних покривів (наприклад, аутоотрансплантатів) на глибокі часткові рани після обробки препаратом НексоБрід®.

Як і при хірургічній обробці поверхні рани, щоб запобігти висиханню та/або утворенню псевдо струпів та/або інфекції, зону обробки слід негайно накрити тимчасовими або постійними замінниками шкіри або пов'язками. У випадку застосування постійного шкірного покриву (наприклад, аутоотрансплантата) або тимчасового замінника шкіри (наприклад, алоотрансплантата) оброблену зону слід очистити та поверхню рани, наприклад, за допомогою чищення чи вишкрібання, щоб забезпечити прикріплення пов'язки.

Захист очей

При застосуванні препарату слід уникати прямого контакту з очима. Якщо є ризик потрапляння до очей, їх слід захистити жирною офтальмологічною маззю.

У разі потрапляння в очі слід промивати відкриті очі великою кількістю води протягом принаймні 15 хвилин.

Реакції гіперчутливості, вплив на шкіру

Є дані про виникнення серйозних алергічних реакцій, включаючи анафілаксію (з такими проявами, як висипання, еритема, гіпотонія, тахікардія) у пацієнтів, які перенесли терапію препаратом НексоБрід®. У цих випадках причинний зв'язок із засобом НексоБрід® вважався можливим, але взаємозв'язок із супутніми лікарськими засобами, такими як опіоїдні анальгетики, виключати не можна.

Описані випадки алергічних реакцій на вдихання бромелаїну (включаючи анафілактичні реакції та інші реакції негайного типу з такими проявами, як бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, кропив'янка та реакції слизової та травного тракту). Не можна виключати будь-які професійні ризики в ході дослідження, в якому оцінювали кількість зважених у повітрі частинок під час приготування гелю НексоБрід®.

Крім того, є дані про алергічну шкірну реакцію уповільненого типу (хейліт) після тривалішого впливу на шкіру (ополіскувач для рота), а також про підозру на сенсibilізацію після перорального шляху застосування та після повторних впливів на дихальні шляхи.

Можливе виникнення сенсibilізації під час застосування препарату НексоБрід® (білкового продукту) слід враховувати при повторному застосуванні засобів, що містять бромелаїн. Не рекомендується використовувати препарат НексоБрід® для подальшого лікування опікової травми. У разі потрапляння на шкіру, препарат НексоБрід® слід змити водою, щоб зменшити ймовірність сенсibilізації шкіри.

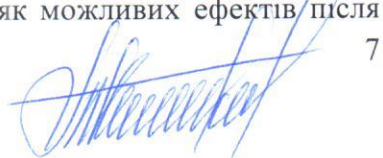
Повідомляли про професійний вплив бромелаїну, що призводить до сенсibilізації. Сенсibilізація може статися через вдихання порошку бромелаїну. Алергічні реакції на бромелаїн включають анафілактичні реакції та інші реакції негайного типу з такими проявами, як бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, а також реакції слизових оболонок та травного тракту. Це слід враховувати при змішуванні порошку НексоБрід® з гелем. Порошок не можна вдихати.

Перехресна чутливість

Є дані про перехресну чутливість між бромелаїном та папаїном, а також латексними білками (відомий як синдром фруктово-латексний синдром), бджолою отрутою та пилом оливкових дерев.

Коагулопатія

Є дані про зниження агрегації тромбоцитів та рівня фібриногену в плазмі крові та помірне збільшення часткового тромбопластинового та протромбінового часу як можливих ефектів після



перорального прийому бромелаїну. Дані дослідження *invitro* та на тваринах свідчать про те, що бромелаїн також може сприяти фібринолізу. Під час клінічних досліджень застосування препарату НексоБрід®, не встановлено ознак підвищеної схильності до кровотеч або кровотеч у місці обробки рани.

Лікарський засіб НексоБрід® слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують антикоагулянтну терапію або інші препарати, які впливають на згортання крові, та пацієнтам із порушеннями згортання крові, низьким рівнем тромбоцитів та підвищеним ризиком кровотечі з інших причин, наприклад, виразкової хвороби та сепсису.

Слід спостерігати за пацієнтами для виявлення можливих ознак порушень згортання крові та ознак кровотечі.

Контроль

Окрім планового контролю пацієнтам з опіками (наприклад, життєві показники, водно-електролітний баланс, загальний аналіз крові, рівень альбуміну в сироватці крові та рівня печінкових ферментів), які лікуються препаратом НексоБрід®, також слід забезпечити моніторинг таких показників, як:

- підвищення температури тіла;
- ознаки місцевих та системних запальних та інфекційних процесів;
- стани, які можуть спричинити або погіршити знеболювальна премедикація (наприклад, розширення шлунка, нудота та ризик раптового блювання, запор) або антибіотикопрофілактика (наприклад, діарея);
- можливий вплив на гемостаз.

Видалення антибактеріальних лікарських засобів, що застосовуються місцево, перед застосуванням препарату НексоБрід®

Всі антибактеріальні лікарські засоби, що застосовуються місцево, слід видалити перед нанесенням препарату НексоБрід®. Залишки антибактеріальних лікарських засобів можуть впливати на активність препарату НексоБрід®, зменшуючи його ефективність.

Не рекомендується застосовувати препарат НексоБрід® у таких випадках:

- проникаючі опікові рани, під час обробки яких можна пошкодити імпланти, кардіостимулятори, шунти та/або життєво важливі органи (наприклад, великі судини, очі);
- хімічні опікові рани;
- рани, забруднені радіоактивними та іншими небезпечними речовинами, щоб уникнути непередбачуваних реакцій із засобом та підвищеного ризику розповсюдження шкідливої речовини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування препарату НексоБрід® вагітним жінкам відсутні.

Досліджень на тваринах недостатньо для належної оцінки властивості препарату НексоБрід® перешкоджати розвитку ембріона/плоду.

Оскільки безпека та ефективність застосування препарату НексоБрід® у період вагітності не встановлені, його не рекомендується застосовувати у цей період.

Годування груддю

Невідомо, чи концентрат протеолітичних ферментів, збагачений бромелаїном, або його метаболіти виводиться з грудним молоком. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Годування груддю слід припинити принаймні через 4 дні з моменту початку застосування препарату НексоБрід®.

Фертильність

Жодних досліджень для оцінки впливу препарату НексоБрід® на фертильність не проводилося.

Спосіб застосування та дози.

НексоБрід® мають застосовувати лише кваліфіковані медичні працівники у спеціалізованих опікових центрах.

Для зовнішнього застосування.

Режим дозування

Порошок НексоБрід® 5 г, змішаний з 50 г гелю, наносять товщиною від 1,5 до 3 мм на зону опіку, що становить 2,5% загальної площі поверхні тіла (ЗППТ) дорослого пацієнта.

НексоБрід® не слід застосовувати до більш ніж 15 % ЗППТ (див. розділ «Особливості застосування» Коагулопатія).

НексоБрід® слід залишати в контакт з опіком на 4 години. Інформація щодо застосування препарату НексоБрід® на тих ділянках, де струп залишився після першого застосування, є дуже обмеженою.

Повторне та подальше застосування не рекомендується.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Інформації щодо застосування препарату НексоБрід® пацієнтам із порушенням функції нирок немає. За цими пацієнтами слід ретельно спостерігати.

Порушення функції печінки

Інформації щодо застосування препарату НексоБрід® пацієнтам із порушенням функції печінки немає. За цими пацієнтами слід ретельно спостерігати.

Пацієнти літнього віку

Досвід застосування препарату НексоБрід® пацієнтам літнього віку (> 65 років) обмежений. Оцінка співвідношення користі/ризиків повинна враховувати більший відсоток частоти супутніх захворювань або лікування іншими лікарськими засобами у пацієнтів літнього віку. Коригування дози не потрібно.

Спосіб застосування

Перед застосуванням, порошок потрібно змішати з гелевою основою для приготування однорідного гелю.

Лікарський засіб НексоБрід® слід наносити на чисту (після видалення пухирів) та вологу площу вологої рани без кератину.

Лікарські засоби, що застосовуються місцево (такі як сульфадіазин срібла або повідон-йод) у місці рани, слід видалити, а рану очистити перед нанесенням препарату НексоБрід®.

Приготування гелю

Порошок і гель стерильні. При змішуванні порошку з гелем, необхідно застосовувати асептичні методи.

Флакон із порошком потрібно відкрити, обережно відірвавши алюмінієвий ковпачок і зняти гумову пробку.

Відкриваючи флакон з гелем, необхідно пересвідчитися в тому, що кільце, що захищає від втручання, відокремлюється від кришки флакона. Якщо захисне кільце було вже відокремлено від кришки перед відкриттям, флакон із гелем потрібно викинути та використати інший, новий флакон із гелем.

Потім порошок переносять у відповідний флакон з гелем.

Порошок і гель необхідно ретельно перемішати до отримання однорідної, жовтуватої або від ледь жовто-коричневої до злегка коричневої суміші. У разі потрапляння в очі, слід промивати відкриті очі великою кількістю води протягом принаймні 1–2 хвилини.

Гель слід готувати біля ліжка пацієнта.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Підготовка пацієнта та площі рани

Препарат НексоБрід® можна застосовувати, якщо загальна площа рани становить не більше 15 % ЗППТ за одне нанесення (див. розділ «Особливості застосування» (коагулопатія)).

Знеболення проводиться перед зміною широкої пов'язки; його слід розпочинати принаймні за 15 хвилин до нанесення препарату НексоБрід®.

Слід ретельно очистити рану та видалити з площі рани поверхневий кератиновий шар або пухирі, оскільки кератин ізолює струп від прямого контакту з препаратом НексоБрід® та запобігає видаленню струпу за допомогою препарату НексоБрід®.

Пов'язку, змочену в антибактеріальному розчині, потрібно накладати на 2 години.

Всі антибактеріальні лікарські засоби, що застосовуються місцево, слід видалити перед нанесенням препарату НексоБрід®. Залишки антибактеріальних лікарських засобів можуть впливати на активність препарату НексоБрід®, зменшуючи його ефективність.

Зону, з якої видаляється струп, слід обробити стерильною парафіновою маззю для створення адгезивного бар'єру та нанести її на кілька сантиметрів поза зоною обробки за допомогою дозатора. Парафіновий шар не повинен контактувати з оброблюваною зоною, щоб не накривати струп, тим самим, ізолюючи струп від прямого контакту з препаратом НексоБрід®.

Для запобігання можливому подразненню потертій шкіри під час випадкового контакту з препаратом НексоБрід® та можливої кровотечі з поверхні рани, гострі ділянки рани, такі як ешаротомія або розрізи на опіковому струпі, слід захищати шаром стерильної жирної мазі або жирної пов'язки (наприклад, вазелінової марлі).

Стерильний ізотонічний 0,9 % розчин натрію хлориду потрібно нанести на опікову рану. Під час нанесення, рана має бути зволоженою.

Нанесення препарату НексоБрід®

Протягом 15 хвилин після змішування, препарат НексоБрід® необхідно нанести місцево на зволожену опікову рану шаром товщиною від 1,5 до 3 мм.

Потім рану накрити стерильною оклюзійною плівковою пов'язкою, яка прилипає до стерильного матеріалу для створення адгезивного бар'єру, який наноситься згідно з інструкцією вище (див. *Підготовка пацієнта та площі рани*). Гель НексоБрід® повинен заповнити всю оклюзійну пов'язку, слід бути особливо обережним, щоб не залишити повітря під цією пов'язкою. М'яке натискання оклюзійної пов'язки в зоні контакту з адгезивним бар'єром забезпечить зчеплення між оклюзійною плівкою та стерильним адгезивним бар'єром, забезпечуючи повне утримання препарату в зоні обробки.

Рану з пов'язкою необхідно покрити пухкою, щільною пухнастою пов'язкою, що фіксується бинтом.

Пов'язка має залишатися на місці протягом 4 годин.

Видалення препарату НексоБрід®

Слід застосовувати відповідні профілактичні знеболювальні лікарські засоби.

За 4 години після нанесення препарату НексоБрід®, оклюзійну пов'язку необхідно зняти за допомогою асептичних заходів.

Адгезивний бар'єр знімають за допомогою стерильного інструменту з тупими кінцями (наприклад, шпателя).

Розчинений струп необхідно видалити з рани за допомогою стерильного інструменту з тупими кінцями.

Спочатку рану потрібно ретельно протерти великою стерильною сухою марлею або серветкою, а потім стерильною марлею чи серветкою, змоченою стерильним ізотонічним розчином 9 мг/мл (0,9%) натрію хлориду. Оброблену зону потрібно розтирати до появи рожевої поверхні з точками кровотечі або білуватої тканини. Розтирання не допоможе видалити прилиплий нерозчинений струп у тих зонах, де все ще є струп.

Пов'язку, змочену в антибактеріальному розчині, потрібно накладати на 2 години.

Догляд за раною після хірургічного втручання

Оброблену зону необхідно негайно покрити тимчасовими або постійними замінниками шкіри або пов'язками, щоб запобігти висиханню та/або утворенню псевдострупу та/або інфекції.

Перш ніж наносити постійний шкірний покрив або тимчасовий замінник шкіри на оброблену ферментами ділянку, слід накласти волого-поглинаючу та суху пов'язку.

Перед накладенням трансплантатів або первинної пов'язки, оброблену поверхню слід ретельно очистити, щоб забезпечити надійне прилягання пов'язки.

Для ран з зонами глибоких опіків слід якнайшвидше застосувати аутоотрансплантат після обробки препаратом НексоБрід®. Слід також розглянути можливість накладення постійних шкірних покривів (наприклад, аутоотрансплантатів) на глибокі часткові рани після обробки препаратом НексоБрід®.

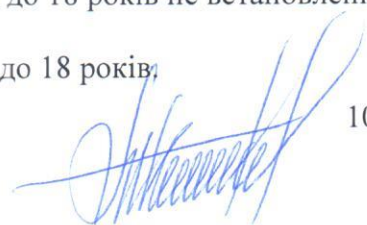
Кожен флакон, гель або відновлений гель НексоБрід® призначений лише для одного пацієнта.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату НексоБрід® дітям віком до 18 років не встановлені. Рекомендації щодо режиму дозування відсутні.

Препарат НексоБрід® не призначений для застосування пацієнтам віком до 18 років.



Передозування.

Лікування концентратом протеолітичних ферментів, збагаченого бромелаїном, приготовленим у співвідношенні порошок/гель 1:5 (0,16 г на 1 г змішаного гелю) для пацієнтів з глибокими частковими та/або повними опіками в межах клінічного дослідження не призводило до суттєво різних результатів щодо показників безпеки порівняно з лікуванням концентратом протеолітичних ферментів, збагаченим бромелаїном, приготовленим у співвідношенні порошок/гель 1:10 (0,09 г на 1 г змішаного гелю).

Побічні реакції.

У програмі клінічних досліджень 467 пацієнтів отримували НексоБрід® у 8 клінічних дослідженнях, включаючи 2 відкритих, рандомізованих, контрольованих клінічних дослідження Фази 3. Основна оцінка безпеки базується на комплексному аналізі даних цих двох досліджень Фази 3, у яких прийняло участь 177 пацієнтів, які отримували терапію гелем НексоБрід®.

Небажані реакції застосування гелю НексоБрід®, про які повідомляється найчастіше, перехідна пірексія/гіпертермія (у 15,3 % пацієнтів) та біль (4,5%). Стани, про які повідомлялося у більш ніж одного пацієнта ($\geq 1,1\%$), були сепсис та бактеріальна інфекція рани. Детальний опис небажаних реакцій надається нижче.

Побічні реакції класифіковані за такою частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq$ від $1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq$ від $1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Частота виникнення побічних реакцій, наведених нижче, пов'язана із застосуванням препарату НексоБрід® для видалення струпу з глибоких опіків часткової або повної товщини в поєднанні з місцевою антибактеріальною профілактикою, рекомендованим знеболенням, а також покриттям зони рани після застосування препарату НексоБрід® протягом 4 годин з оклюзійною пов'язкою для утримання препарату НексоБрід® на рані.

Інфекції та інвазії: часто – інфекція рани.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – ускладнення ураження рани.

Загальні ураження та реакції у місці застосування: дуже часто – пірексія/гіпертермія; часто – місцевий біль.

З боку серця: часто – тахікардія.

З боку імунної системи: невідомо – серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію.

Опис вибраних побічних реакцій

Часто – незначні алергічні реакції/реакції гіперчутливості, включаючи висипання, еритему (у такому разі слід враховувати можливу алергічну реакцію/гіперчутливість до супутніх лікарських засобів, таких як опіоїдні анальгетики).

Травма, отруєння і процедурні ускладнення: місцева внутрішньошкірна гематома.

Імуногенність

Дослідження DETECT включало тестування імуногенності зразків, зібраних до лікування засобом НексоБрід® та у різний час після лікування (момент включення у дослідження, 28-й день, 56-1 день, 6 місяців і 24 місяці).

На момент включення у дослідження 40,3 % (25/62) добровольців, яких тестували, показали позитивний результат на антитіла до засобу НексоБрід®, що може відображати попередню сенсibilізацію до протеїнів, отриманих з ананасу, та глікопротеїнів, які несуть перехресно реагуючі вуглеводні детермінанти. Частота виявлення антитіл, які з'явилися протягом періоду лікування, становила 93,5 % (58/62), включаючи 62,1 % (36/58) добровольців, які мали негативний результат на момент включення у дослідження, та 37,9 % (22/58) добровольців, у яких спостерігалось збільшення титрів антитіл після лікування щонайменше у чотири рази.

Час появи антитіл, які з'явилися протягом періоду лікування (збільшення титрів антитіл), відповідав імунній реакції зрілої афінності на ксеногенний протеїн (100 % сероконверсії на 4-му тижні дослідження), при цьому реакція була стійкою.

Чіткого взаємозв'язку між максимальним титром антитіл після лікування та або загальною дозою засобу НексоБрід® (кількість у грамах), або ЗППТ, яка підлягає лікуванню, не спостерігалось.



Очевидного взаємозв'язку між ефективністю (повне видалення струпу) та результатом на момент включення або титром антитіл після лікування не виявлено. Між наявністю антитіл до лікування та частотою появи реакції гіперчутливості не можна було встановити чіткого взаємозв'язку.

Педіатричні пацієнти

Дані про безпеку застосування препарату пацієнтам дитячого віку обмежені. Препарат не призначений для застосування пацієнтам дитячого віку.

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Повідомлення про підозри на побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності.

3 роки.

З мікробіологічної точки зору, і оскільки ферментативна активність препарату поступово зменшується після змішування, відновлений продукт слід використовувати відразу після приготування (протягом 15 хвилин).

Несумісність.

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Лікарські засоби, що застосовуються місцево (такі як сульфадіазин срібла або повідон-йод) у місці рани, слід видалити та очистити рану перед застосуванням препарату НексоБрид®. Залишки антибактеріальних лікарських засобів можуть впливати на активність препарату НексоБрид®, зменшуючи його ефективність.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 °C до 8 °C. Не заморозувати.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати у вертикальному положенні.

Упаковка.

По 5 г ліофілізату у флаконах; по 50 г гелевої основи у флаконах. По 1 флакону з ліофілізатом та 1 флакону з гелем у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Меді Вунд Лтд, Ізраїль

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

42 Хаяркон Стріт, Нортерн Індастріал Еріа, Явне, 81227

Дата останнього перегляду.

