

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НексоБрид, 5 г, лиофилизат для приготовления геля для наружного применения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бромелаины.

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 5 г бромелаина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления геля для наружного применения.

Лиофилизат

Лиофилизат от белого до светло-коричневого цвета.

Гелевая основа

Бесцветная прозрачная гомогенная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат НексоБрид показан к применению у взрослых для ферментативной некрэктомии (удаления струпа) при термических ожогах II и III степени.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат НексоБрид должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с ожогами.

Режим дозирования

5 г лиофилизата, смешанных с 50 г геля, применяется для ожоговой раны площадью 2,5 % от общей площади поверхности тела (ОППТ) взрослого человека, при этом толщина гелевого слоя должна составлять от 1,5 до 3 мм.

Препарат НексоБрид не следует применять для обработки ожоговых ран площадью более 15 % от ОППТ.

Препарат НексоБрид наносят на ожоговую рану на 4 ч. Данные о повторном нанесении препарата НексоБрид на нерастворенные участки струпа очень ограничены. Повторное применение препарата НексоБрид не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Данные о применении препарата НексоБрид у пациентов с почечной недостаточностью отсутствуют. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении препарата НексоБрид у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста

Опыт применения препарата НексоБрид у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) ограничен. Перед назначением препарата НексоБрид пожилым людям следует оценивать соотношение «польза/риск», включая наличие сопутствующих заболеваний, а также прием других лекарственных препаратов. Коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата НексоБрид у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Наружно.

Перед применением лиофилизат следует смешать с гелевой основой (см. раздел 6.6).

Препарат НексоБрид следует наносить на очищенную, подготовленную (удаление ожоговых пузырей) и промытую ожоговую рану.

Лекарственные препараты для наружного применения (например, сульфадiazин серебра или повидон-йод) следует удалить с поверхности раны, рану следует очистить до нанесения препарата НексоБрид, поскольку проникшие в струп лекарственные препараты снижают активность бромелаинов и, соответственно, эффективность препарата НексоБрид.

Подготовка раны

Общая площадь ран, на которые наносится препарат НексоБрид, не должна превышать 15 % от ОППТ.

- Ферментативная некрэктомия – болезненная процедура, которая требует соответствующей анальгезии и/или анестезии. Обезболивание должно применяться при всех болезненных манипуляциях, включая смену повязок, и должно быть начато не менее чем за 15 минут до нанесения препарата НексоБрид.
- Рана должна быть тщательно очищена, следует удалить покрывки всех ожоговых пузырей или десквамированный эпидермис в области раны, поскольку они будут изолировать струп, препятствовать воздействию препарата НексоБрид и затруднять ферментативную некрэктомию.
- За 2 ч до нанесения препарата НексоБрид на раневую поверхность наносят антибактериальную повязку.
- Перед нанесением препарата НексоБрид все наружно применяемые антибактериальные средства должны быть удалены. Остаточное количество антибактериальных средств может снизить активность препарата НексоБрид с уменьшением в последующем его эффективности.
- Область вокруг раны, в которой планируется удаление струпа, следует окружить клейким барьером из стерильной парафиновой мази. Мазь наносят на кожу (с помощью дозатора), отступив несколько сантиметров от обрабатываемой области. Слой парафина не должен соприкасаться с ожоговой поверхностью, чтобы не препятствовать прямому контакту струпа с препаратом НексоБрид.
Чтобы предотвратить раздражение поврежденной кожи в результате нежелательного контакта с препаратом НексоБрид и возможное кровотечение из раневого ложа, на участки кожи со свежими ранами (например, резанными ранами и ранами после хирургического иссечения ожогового струпа) следует нанести стерильную жирную мазь или положить повязку с жирной мазью (например, марлевую повязку с вазелином).
- Перед непосредственным нанесением препарата НексоБрид, рана должна быть смочена стерильным изотоническим 0,9 % раствором натрия хлорида.

Нанесение препарата

- Следует оросить область раны стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида, не попадая на примыкающую область с клейким барьером из стерильной парафиновой мази.
- В течение 15 минут после смешивания свежеприготовленный гель наносится слоем толщиной от 1,5 до 3 мм на рану.
- Далее на обработанную рану накладывают окклюзионную пленочную повязку, которая приклеивается к нанесенному барьеру из мази. Препарат НексоБрид должен заполнить

все пространство под окклюзионной повязкой, при наложении которой следует избегать попадания воздуха под нее. Легкое надавливание по краям окклюзионной повязки позволяет усилить контакт с клейким барьером и улучшить распределение препарата НексоБрид по области применения.

- Сверху накладывают мягкую объемную рыхлую фиксирующую повязку.
- Повязку оставляют на 4 ч.

Удаление препарата

- Удаление геля после растворения струпа – болезненная процедура, которая требует соответствующей анальгезии и/или анестезии. С целью обезболивания подобранный препарат следует ввести не менее за 15 минут до удаления препарата НексоБрид.
- Спустя 4 ч после нанесения препарата, окклюзионную повязку необходимо удалить с соблюдением требований асептики.
- Клейкий слой следует удалить с помощью стерильных инструментов с закругленными рабочими концами (например, шпатель для языка).
- Растворенный струп удаляют при помощи стерильных инструментов с закругленными рабочими концами.
- Далее рану обрабатывают сначала сухой стерильной марлей или салфеткой, затем стерильной марлей или салфеткой, смоченной стерильным изотоническим 0,9 % раствором натрия хлорида до появления розовой поверхности с точечными кровотечениями или беловатой ткани. Дальнейшая обработка нерастворенных участков струпа вышеописанным способом не проводится.
- После удаления струпа на рану накладывают антибактериальную повязку в течение 2-х ч.

Уход за раной после удаления струпа

- После санации области раны для временного или постоянного закрытия раны рекомендуется использование биологических покрытий (ксенотрансплантатов) или других раневых покрытий, обеспечивающих антибактериальный эффект, препятствующих высыханию раневого ложа и образованию псевдострупа.
- Непосредственно после ферментативной некрэктомии до нанесения постоянных или временных покрытий необходимо нанести влажно-высыхающую повязку.
- До проведения трансплантации или перед нанесением временных покрытий следует проводить обработку и очистку раневого ложа, например, механическим способом, для обеспечения в дальнейшем плотного прилегания покрытия.

- Аутотрансплантация должна осуществляться как можно раньше после удаления струпа при ожогах II или III степени. При глубоких ожогах с частичным повреждением дермы особенно важно проводить аутодермопластику для восстановления анатомической целостности кожного покрова.

Каждый флакон с лиофилизатом, гелевой основой или приготовленным гелем предназначен для применения только у одного пациента.

Инструкция по приготовлению геля приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бромелаинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к ананасам или папаину.
- Химические или лучевые ожоги.
- Ожоги электрическим током (в связи с отсутствием опыта применения).
- Ожоги в области половых органов и промежности (в связи с отсутствием опыта применения).
- Почечная и/или печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат НексоБрид должен назначаться с осторожностью пациентам с ожогами лица; с нарушениями свертываемости крови (повышенный риск кровотечения); пациентам, принимающим антикоагулянты или другие лекарственные препараты, влияющие на свертывание крови; пациентам с сердечной или легочной недостаточностью, в том числе ожогом легких или подозрением на ожог легких.

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости применения биологических лекарственных препаратов в медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата и номер серии.

Реакции гиперчувствительности

Как и другие препараты белковой природы, препарат НексоБрид обладает сенсibilизирующим потенциалом.

Сообщалось о развитии тяжелых аллергических реакций, в т.ч. анафилактических реакций (которые проявлялись кожной сыпью, эритемой, артериальной гипотензией, тахикардией), у пациентов после некрэктомии препаратом НексоБрид (см. раздел 4.8). Связь описанных случаев с применением препарата НексоБрид возможна, однако анафилактические реакции могли быть вызваны применением опиоидных анальгетиков.

Имеются литературные данные о развитии аллергических реакций при случайном вдыхании частиц лиофилизата (включая анафилактические реакции и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа, проявляющиеся бронхоспазмом, ангионевротическим отеком, крапивницей, реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек). При оценке числа взвешенных частиц препарата НексоБрид в воздухе при смешивании лиофилизата и гелевой основы не было выявлено риска воздействия на медицинских работников.

Также сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности замедленного типа (хейлит) после длительного чрескожного воздействия (промывание полости рта), а также о подозрении на сенсibilизацию при пероральном воздействии и при повторном вдыхании медицинскими работниками.

Перед применением препарата следует уточнить аллергологический анамнез пациента (см. разделы 4.3 и 6.6).

Воздействие на кожу

В случае попадания лиофилизата на кожу соответствующие участки следует промыть обильным количеством воды для снижения риска сенсibilизации кожи (см. раздел 6.6).

Перекрестная чувствительность

В медицинской литературе имеются сведения о перекрестной реакции между бромелаинами и папаином, а также протеинами латекса (известный как фруктово-латексный синдром), пчелиным ядом, пылью оливкового дерева.

Защита органа зрения

При приготовлении и применении геля следует избегать его попадания в глаза. Если при лечении ожогов лица существует риск попадания в глаза, их следует смазать жирной глазной мазью и наложить клейкий барьер из стерильной парафиновой мази, чтобы изолировать и закрыть глаза окклюзионной пленочной повязкой.

В случае попадания в глаза они должны быть тщательно промыты обильным количеством воды в течение не менее 15 минут. Пациент должен пройти обследование у офтальмолога до начала лечения и после проведения некрэктомии.

Предотвращение осложнений ран

При применении препарата необходимо соблюдать общие правила ухода за ожоговыми ранами, которые включают в себя наложение соответствующих повязок (см. раздел 4.2).

При проведении клинических исследований препарата НексоБрид некоторые ожоговые раны заживали путем эпителизации из сохранившихся дериватов кожи. В некоторых случаях наблюдалось отклонение процесса заживления раны от нормы, что привело к более позднему закрытию раны путем аутодермопластики, которое может повышать риск развития раневых осложнений. При ожогах II и III степени, которые не заживают самостоятельно, особенно важно проводить аутодермопластику в максимально короткие сроки после некрэктомии (см. раздел 5.1). При глубоких ожогах с частичным повреждением дермы особенно важно проводить аутодермопластику непосредственно после некрэктомии (см. разделы 4.2 и 4.8).

После санации области раны для временного или постоянного закрытия раны рекомендуется использование аутодермотрансплантатов, ксенотрансплантатов или других покрытий, обеспечивающих антибактериальный эффект, препятствующих высыханию раневого ложа и образованию псевдострупа. До проведения аутодермотрансплантации или перед нанесением временных покрытий следует проводить обработку и очистку раневого ложа, например, механическим способом, для обеспечения в дальнейшем плотного прилегания покрытий.

Коагулопатия

В научной литературе имеются сведения о случаях снижения агрегации тромбоцитов и содержания фибриногена в плазме крови, незначительного увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени, которые могут быть связаны с пероральным приемом бромелаинов. Данные исследований *in vitro* и исследований на животных свидетельствуют, что бромелаины могут вызывать развитие фибринолиза. В ходе клинических исследований препарата не было выявлено признаков усиления склонности к кровотечениям или кровотечений в области некрэктомии.

Препарат НексоБрид не следует применять у пациентов с неконтролируемыми нарушениями свертываемости крови. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих антикоагулянты или другие лекарственные препараты, влияющие на свертывание крови, у пациентов с низким количеством тромбоцитов или с повышенным риском кровотечений, вызванным сопутствующими заболеваниями, например, язва желудка, сепсис.

При применении препарата НексоБрид следует контролировать параметры свертывания крови и признаки развития кровотечений.

Клинический мониторинг

Помимо проведения стандартного мониторинга состояния пациента с ожогами (например, жизненные показатели, ОЦК, водно-электролитный баланс, общий анализ крови, уровень альбумина в крови, активность печеночных ферментов), при применении препарата НексоБрид у пациентов следует оценивать следующие параметры:

- повышение температуры тела
- признаки локальных и генерализованных воспалений и инфекций
- состояния, которые могут быть вызваны или усугублены введением анальгетиков (например, гастрэктазия, тошнота, риск внезапной рвоты, запор) или антибактериальных средств (например, диарея)
- признаки локальных и генерализованных аллергических реакций
- возможное влияние на гемостаз

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

Препараты, влияющие на коагуляцию

Согласно литературным данным, пероральное применение бромелаинов способствует снижению агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена и умеренному увеличению АЧТВ и протромбинового времени. Данные исследований *in vitro* и исследований на животных свидетельствуют, что бромелаины могут вызывать развитие фибринолиза. Применять препарат НексоБрид с препаратами, влияющими на свертывающую систему крови, следует с осторожностью, также следует регулярно контролировать параметры свертывания крови (см. раздел 4.4).

Субстраты CYP2C8 и CYP2C9

После абсорбции препарата НексоБрид бромелаины являются ингибиторами изоферментов цитохрома P450, 2C8 (CYP2C8) и 2C9 (CYP2C9). Возможность взаимодействия следует учитывать при совместном назначении с лекарственными препаратами, являющимися субстратами CYP2C8 (амиодарон, амодиахин, хлорохин, флувастатин, паклитаксел, пиоглитазон, репаглинид, росиглитазон, сорафениб и торасемид) и CYP2C9 (ибупрофен, толбутамид, глипизид, лозартан, целекоксиб, варфарин и фенитоин).

Антибактериальные средства для наружного применения

Наружно применяемые антибактериальные средства (например, сульфадiazин серебра или повидон-йод) могут снижать эффективность препарата НексоБрид (см. раздел 4.2).

Фторурацил и винкристин

Бромелаины могут усиливать действия фторурацила и винкристина. Следует контролировать признаки повышения токсичности препаратов у пациентов.

Ингибиторы АПФ

Бромелаины могут усиливать гипотензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что приводит к значительно более выраженному снижению артериального давления (АД) по сравнению с ожидаемым. Следует контролировать АД у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Бензодиазепины, барбитураты, опиоидные анальгетики и антидепрессанты

Бромелаины могут усиливать сонливость, вызванную некоторыми лекарственными препаратами (например, бензодиазепины, барбитураты, опиоидные анальгетики, антидепрессанты), что необходимо учитывать при назначении данных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении бромелаинов у беременных женщин отсутствуют.

Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно для оценки влияния препарата на эмбриофетальное развитие (см. раздел 5.3).

В связи с отсутствием соответствующих клинических данных применение препарата в период беременности противопоказано.

Лактация

Сведения о проникновении бромелаинов или метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Не исключен риск для младенцев.

Грудное вскармливание следует прекратить не менее чем на 4 дня после начала лечения препаратом НексоБрид.

Фертильность

Исследования по изучению влияния препарата НексоБрид на фертильность не проводились.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные по влиянию применения препарата НексоБрид на способность управлять автомобилем и другими механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при

управлении автотранспортом и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто развивающимися нежелательными реакциями являются транзиторная лихорадка/повышение температуры тела и боль в месте нанесения (15,2 % и 4,0 %, соответственно).

Резюме нежелательных реакций

НР распределены по системно-органным классам с указанием частоты их развития, согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота представленных нежелательных реакций относится к применению препарата НексоБрид у пациентов с термическими ожогами II и III степени с применением анальгезии и антибактериальных повязок после нанесения препарата в течение 4 ч с наложением окклюзионной повязки для распределения препарата по области ожоговой раны.

Инфекции и инвазии

Часто: инфекции ран*

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции, например, кожная сыпь^a

Частота не установлена: тяжелые аллергические реакции, включая анафилактические реакции^a

Нарушение со стороны сердца

Часто: тахикардия*

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: раневые осложнения*

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: лихорадка/повышение температуры тела*

Часто: боль в месте нанесения*

* См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

^a см. раздел 4.4

Описание отдельных нежелательных реакций

Лихорадка/повышение температуры тела

При применении антибактериальных средств в области ожоговой раны до и после нанесения препарата НексоБрид (см. раздел 4.2) лихорадка или повышение температуры тела наблюдались у 15,2 % пациентов, применявших исследуемый препарат, и у 11,3 % пациентов группы сравнения, получавших стандартную терапию (СТ).

На ранней стадии клинической разработки антибактериальные средства не применялись, при этом лихорадка или повышение температуры тела наблюдались у 35,1 % пациентов в исследуемой группе, и у 8,6 % пациентов группы сравнения.

Боль в месте нанесения

Согласно анализу данных по клиническим исследованиям, в которых перед применением препарата у пациентов с ожоговыми ранами и при смене повязок проводилась анальгезия (см. раздел 4.2), о боли в месте нанесения сообщали 4,0 % пациентов, получавших препарат НексоБрид, и 3,8 % пациентов в группе СТ.

В ранних клинических исследованиях анальгезия проводилась по требованию пациентов, боль в месте введения наблюдалась у 23,4 % пациентов в исследуемой группе и у 5,7 % пациентов в группе сравнения.

Инфекции ран

При применении антибактериальных средств в области ожоговой раны до и после нанесения частота развития раневых инфекций составляла 5,4 % в группе применения препарата НексоБрид и 8,1 % в группе СТ.

В ранних клинических исследованиях, в которых не применялись антибактериальные средства, частота раневых инфекций составляла 7,8 % в исследуемой группе и 0 % в группе сравнения.

Раневые осложнения

Согласно анализу данных, включающему 300 пациентов, получавших лечение препаратом НексоБрид, и 195 пациентов, получавших СТ, сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций: раневые осложнения (3 % и 1,5 %, соответственно), лизис или отторжение трансплантата (3 % и 2,5 %, соответственно), расщепление тканей раны (1 % в обеих группах), экхимозы (0,7 % в исследуемой группе).

Тахикардия

В клинических исследованиях у 2,7 % пациентов развивалась тахикардия, по времени совпадавшая с применением препарата НексоБрид. Следует учитывать другие причины развития тахикардии (например, получение ожоговой травмы, болезненные медицинские процедуры, гипертермия, обезвоживание).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (499) 578–06–70, +7 (499) 578–02–20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки при применении препарата НексоБрид до настоящего времени не выявлено.

Лечение

При подозрении на передозировку необходимо промыть обработанный участок проточной водой, показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения ран и язв; ферментные препараты; протеолитические ферменты.

Код АТХ: D03BA03.

Механизм действия

Бромелаины представляют собой смесь протеолитических ферментов, выделенных из стеблей ананаса (*Ananas comosus*).

Входящие в состав препарата протеолитические ферменты, бромелаины, способствуют расщеплению ожогового струпа. Отдельное вещество, обладающее фармакологической

активностью, не выделено. Основным белковым компонентом является стеблевой бромелаин.

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе клинической разработки 467 пациентов получали лечение препаратом НексоБрид.

Исследование DETECT (MW2010-03-02) (Фаза IIIb)

Целью международного многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования DETECT (MW2010-03-02) (Фаза IIIb) было продемонстрировать превосходство терапии препаратом НексоБрид над гелевой основой (плацебо) и стандартной терапией (СТ) у госпитализированных взрослых пациентов с термическими ожогами II и III степени, охватывающими > 3 % ОППТ, общая площадь ожоговых ран составила не более 30 % от ОППТ. Средняя площадь обработки ожоговой раны (ПООР) в % от ОППТ составляла около 6 %.

Было рандомизировано 175 пациентов в соотношении 3:3:1 (НексоБрид : СТ : гелевая основа), 169 пациентов получали лечение. Пациентам в группе СТ проводили хирургическое и/или консервативное лечение.

Возраст пациентов, получавших лечение препаратом НексоБрид, составил от 18 до 75 лет, в группе СТ – от 18 до 72 лет, в группе гелевой основы – от 18 до 70 лет. В исследование было включено 16 пациентов в возрасте ≥ 65 лет (9,1 %).

По сравнению со СТ, применение препарата НексоБрид приводило к значимому снижению частоты хирургического удаления струпа (тангенциальное иссечение, иссечение окаймляющим разрезом, деартикуляция, аппарат гидрохирургический для обработки ран Versajet или дермабразия) (4,0 % в группе препарата НексоБрид и 72,0 % в группе СТ), уменьшению времени до полного удаления струпа (1,0 день и 3,8 дней, соответственно) и снижению фактической кровопотери, связанной с удалением струпа ($14,2 \pm 512,4$ мл и $814,5 \pm 1020,3$ мл, соответственно). У пожилых пациентов эффективность удаления струпа была аналогичной.

Долгосрочные данные (12 месяцев)

Оценка состояния рубцов через 12 месяцев с использованием модифицированной Ванкуверской шкалы оценки рубцов (MVSS) показала сравнимые результаты в группах препарата НексоБрид, СТ и гелевой основы.

Оценки функциональности и качества жизни через 12 месяцев были сходными в группах лечения.

Безопасность со стороны сердечно-сосудистой системы

В дополнительном исследовании безопасности было показано отсутствие явного влияния

препарата НексоБрид на частоту сердечных сокращений, интервал PR, продолжительность QRS-комплексов (деполяризация сердца) и реполяризацию сердца (интервал QTc). Не выявлено новых клинически значимых морфологических изменений на ЭКГ, свидетельствующих о влиянии на сердечный ритм.

Исследование MW2004-02-11 (Фаза III)

В международном многоцентровом рандомизированном открытом подтверждающем клиническом исследовании MW2004-02-11 (Фаза III) оценивалась эффективность препарата НексоБрид по сравнению со СТ у госпитализированных пациентов с термическими ожогами II и/или III степени, охватывающими от 5 до 30 % от ОППТ, общая площадь ожоговых ран не превышала 30 % от ОППТ. Средняя ПООР в % ОППТ составила $5,1 \pm 3,5$ % в группе препарата НексоБрид и $5,2 \pm 3,4$ % в группе СТ.

Стандартная терапия состояла из первичного хирургического иссечения и/или консервативного лечения, включавшего некрэктомию с применением наружных лекарственных препаратов, индуцирующих мацерацию и некролиз струпа.

Возраст пациентов, получавших лечение препаратом НексоБрид, составил от 4,4 до 55,7 лет. Возраст пациентов, получавших СТ, составил от 5,1 до 55,7 лет.

По сравнению со СТ, применение препарата НексоБрид приводило к значимому снижению доли (в %) ожоговых ран, требующих иссечения или дермабразии (24,5 % в группе препарата НексоБрид и 70,0 % в группе СТ), и уменьшению площади ран, требующих только хирургического удаления струпа ($13,1 \% \pm 26,9$ и $56,7 \% \pm 43,3$, соответственно).

Доля ожоговых ран II степени, требующих иссечения или дермабразии, была значительно ниже в группе препарата НексоБрид по сравнению со СТ (15,1 % и 62,5 %, соответственно).

Доля ожоговых ран II степени, требующих аутодермопластики, была ниже при применении препарата НексоБрид по сравнению со СТ (17,9 % и 34,1 %, соответственно).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Поисковый анализ популяционной фармакокинетики был проведен у пациентов, получавших лечение препаратом НексоБрид в клинических исследованиях MW2008-09-03 и MW2010-03-02 (DETECT), в которых использовалась одна биофармацевтическая методика.

После наружного применения у всех пациентов оценивалась степень системной экспозиции

препарата. В целом, препарат быстро всасывается, среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет 4,0 ч (длительность применения препарата). Содержание препарата НексоБрид поддавалось количественному определению в крови в течение 48 ч после применения. У большинства пациентов через 72 ч концентрация препарата была ниже предела количественного определения.

Данные по системной экспозиции, полученные в исследованиях MW2008-09-03 и MW2010-03-02, представлены в таблице ниже.

Не для всех пациентов получены данные после 4 ч применения, поэтому значения AUC_{last} для некоторых пациентов соответствуют 4 ч воздействия препарата, для остальных пациентов получены данные воздействия в течение 48 ч.

В каждом исследовании фармакокинетики выявлена статистически значимая корреляция значений C_{max} и AUC_{0-4} и дозы препарата или степени ожогового поражения (% от ОППТ), что свидетельствует о зависимости экспозиции препарата от дозы/площади нанесения. Глубина ожоговой раны, на которую наносился препарат, оказывала незначительное влияние на системную экспозицию.

Исследование	Число пациентов в (N)	T_{max} (медиана), ч	C_{max} (нг/мл)	$C_{max}/Доза$ (нг/мл)	AUC_{0-4} (ч*нг/мл)	$AUC_{0-4}/Доза$ (ч*нг/мл/г)	AUC_{last} (ч*нг/мл)	$AUC_{last}/Доза$ (ч*нг/мл/г)
Исследование MW2008-09-03								
	13	4,0 (0,50–4,1)	800±640	44,7±36,6	1930±648	103±48,8	2760±2870	149±147
Исследование MW2010-03-02								
	21	4,0 (0,50–12)	200±184 (Мин=30,7) (Макс=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2500±2330	215±202

Распределение

Согласно литературным данным, около 50 % бромелаинов связываются с антипротеиназами плазмы крови человека, α_2 -макроглобулином и α_1 -антитрипсином.

Элиминация

Средний период полувыведения составляет от 12 до 17 ч, что подтверждает снижение концентрации препарата в крови через 72 ч после применения.

Дети

Фармакокинетические параметры и степень абсорбции у детей не изучались.

5.3 Данные доклинической безопасности

Препарат НексоБрид не вызывал раздражение при нанесении на неповрежденную кожу карликовой свиньи, но вызывал выраженное раздражение и боль при нанесении на поврежденную путем скарификации кожу.

Однократная внутривенная инфузия восстановленного раствора хорошо переносилась карликовыми свиньями в дозе до 12 мг/кг (содержание в плазме крови в 2,5 раза превышающего содержание в плазме крови человека при клиническом применении не более, чем на 15 % от ОППТ), но более высокие дозы были токсичными, вызывая кровоизлияние в некоторых тканях. Повторное внутривенное введение раз в три дня карликовым свиньям в дозе до 12 мг/кг хорошо переносилось в течение первых трех инъекций, однако в ходе следующих трех введений наблюдались признаки выраженной токсичности (например, кровоизлияние в нескольких органах). Симптомы воздействия наблюдались после 2-х недельного периода восстановления.

В ходе исследования эмбриофетального развития у крыс и кроликов при внутривенном введении препарата НексоБрид не выявлено признаков косвенного и прямого токсического воздействия на развивающийся эмбрион/плод. Тем не менее, самки подопытных животных подвергались значительно меньшему воздействию препарата по сравнению с максимальным воздействием в клинической практике (в 10–500 раз ниже АУС у людей, в 3–50 раз ниже $C_{\max}$ у людей). Поскольку препарат НексоБрид плохо переносился родительскими особями, данные исследования не могут быть использованы для оценки безопасности применения у человека.

Препарат НексоБрид не показал генотоксической активности в ходе стандартных исследований *in vitro* и *in vivo*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Уксусная кислота.

Аммония сульфат.

Гелевая основа

Карбомер 980.

Динатрия гидрофосфат безводный.

Натрия гидроксид.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не следует смешивать препарат НексоБрид с другими лекарственными средствами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Срок хранения приготовленного геля – не более 15 минут.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Для гелевой основы дополнительно: хранить в вертикальном положении.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 г лиофилизата во флакон бесцветного нейтрального стекла типа II, укупоренный резиновой бромбутиловой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком.

По 50 г гелевой основы во флакон из бесцветного боросиликатного стекла типа I, укупоренный резиновой бромбутиловой пробкой и герметично завинчивающейся пропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону с лиофилизатом для приготовления геля для наружного применения и по 1 флакону с гелевой основой вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Сообщалось о воздействии бромелаинов на медицинских работников, приводившее к сенсibilизации. Сенсibilизация может развиваться при вдыхании частиц лиофилизата. При применении бромелаинов могут развиваться анафилактические реакции и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа, проявляющиеся бронхоспазмом, ангионевротическим отеком, крапивницей, реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек. При смешивании лиофилизата с гелевой основой следует

соблюдать общие правила, включая использование перчаток, защитной одежды, защитных очков и хирургической маски. Следует избегать вдыхания частиц лиофилизата.

Следует избегать попадания препарата в глаза. В случае попадания в глаза они должны быть тщательно промыты обильным количеством воды в течение не менее 15 минут. В случае попадания на кожу участки следует промыть обильным количеством воды.

Инструкция по приготовлению геля

- Лиофилизат и гелевая основа стерильны. Приготовление геля должно осуществляться в асептических условиях.
- Флакон с лиофилизатом следует аккуратно открыть, удалив алюминиевый колпачок и резиновую пробку.
- Следует убедиться, что при открытии флакона с гелевой основой кольцо контроля первого вскрытия отделилось от крышки. Если кольцо контроля первого вскрытия было отделено от крышки до открытия флакона, данный флакон следует утилизировать и следует использовать другой флакон с гелевой основой.
- Для приготовления геля содержимое флакона с лиофилизатом следует аккуратно перенести во флакон с гелем и перемешать в течение 1–2 минут до образования однородной непрозрачной массы от белого с желтоватым оттенком до светло-коричневого цвета.
- Приготовление геля осуществляется непосредственно в присутствии пациента.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Генфа Медика С.А.

5 Шмен дю Павильон, 1218 Гран-Саконне.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Медицинская Исследовательская Компания «МИК»

117246, Москва, Научный проезд, дом 8, стр. 1, этаж 2, офис 207.

Тел.: +7 (499) 959–87–07.

Факс.: +7 (499) 959–87–57.

Телефон горячей линии: 8 (800) 234–02–14.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000367)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21.09.2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата НексоБрид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.