

“美迪文”清創凝膠藥 NexoBrid Powder and gel for gel

衛部藥輸字第028069 號

NexoBrid 5 g 粉末和凝膠於使用時混合
富含鳳梨酵素(bromelain)的蛋白水解酶濃縮物

NexoBrid 5 g powder and gel for gel
Concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain

1. 藥品名稱

NexoBrid 5 g 粉末和凝膠於使用時混合

2. 成分

一玻璃小瓶含有 5 g 富含鳳梨酵素的蛋白水解酶濃縮物粉末，與凝膠混合後，成為濃度相當於 0.09 g/g 富含鳳梨酵素的蛋白水解酶濃縮物（或 5 g/55 g 凝膠混合物）。

此蛋白水解酶是萃取自 *Ananas comosus*（一種鳳梨植物）莖部之酵素混合物。

有關賦形劑的完整資訊，請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

粉末和凝膠，於使用時混合成凝膠混合物。
粉末是米白色到淺褐色，凝膠則是透明無色。

4. 臨床使用細節

4.1 適應症

去除成人深二度和三度燒燙傷的焦痂(eschar)。

4.2 用法用量

NexoBrid 只能由燒傷中心受過相關專業訓練的醫療專業人員使用。

用量

5 g NexoBrid 粉末與隨附的 50 g 凝膠混合後的凝膠混合物，可用於塗抹 250 cm² 的燒傷面積。

NexoBrid 之施用面積不應大於 15% 以上之總體表面積(Total Body Surface Area, TBSA)（另請閱第 4.4 節，凝血障礙）

傷口塗抹上 NexoBrid 後必須保持接觸 4 個小時的時間。有關使用過一次 NexoBrid 但還殘留焦痂（死皮）的傷口，再次使用 NexoBrid 的資訊有限。

不建議使用第二次或更多次。

特殊族群 腎功能不全

無 NexoBrid 使用於腎功能不全病人上的資訊。這些病患應謹慎監測。

肝功能不全

無 NexoBrid 使用於肝功能不全病人上的資訊。這些病患應謹慎監測。

老年患者

NexoBrid 使用於老年病人 (>65 歲) 的經驗有限。效益/風險評估應包含考慮老年人有更高的機率具有共病(concomitant disease)或正接受其他藥物治療的狀況。不需要做劑量的調整。

小兒科族群

NexoBrid 在 18 歲以下兒童和青少年族群的安全性和療效尚未建立。目前有限的數據呈現在第 4.8 節和第 5.1 節，但是沒有關於用量的建議。

NexoBrid 之適應症 (4.1 節) 不包含 18 歲以下的患者。

使用方式

皮膚使用。

在使用之前粉末必須與凝膠混合，以產生均勻的凝膠混合物。

在施用 NexoBrid 之前，傷口區域應清潔乾淨、並確保無角蛋白（去除水泡）和維持濕潤的狀態。

使用 NexoBrid 之前，須先清除傷口部位上的藥品（如磺胺嘧啶銀或優碘），並清潔傷口。

有關 NexoBrid 凝膠混合物製備的說明，請參閱第 6.6 節。

病人和傷口的準備

施用 NexoBrid 的總傷口面積不能超過 15% TBSA（另見 4.4 節，凝血障礙）。

- 止痛的處置如同一般大面積換藥的處理方式，需在使用 NexoBrid 至少 15 分鐘前開始（預防性鎮痛處置）。
- 傷口必須徹底清潔，水泡（最表層的角質層）也必須移除，因為角質層會阻隔 NexoBrid 與焦痂直接接觸，妨礙 NexoBrid 移除焦痂的作用。
- 傷口須先以浸泡過抗菌溶液的敷料敷 2 小時。
- 在使用 NexoBrid 前，必須將所有傷口上的抗菌藥物去除。殘餘的抗菌藥物可能會干擾 NexoBrid 的活性，從而降低其功效。
- 在欲去除焦痂的區域，使用合適的工具以無菌石蠟軟膏（sterile paraffin ointment adhesive barrier），把傷口的四周環繞起來，形成帶有粘性的屏障(adhesive barrier)，此屏障必須保持跟欲治療區域邊緣幾厘米的距離。此屏障不得直接接觸到待治療區域，以免覆蓋到焦痂，從而使 NexoBrid 無法與焦痂直接接觸，妨礙其作用。
- 為防止皮膚其他區域（非傷口）因接觸到 NexoBrid 而受到可能的刺激，或是引起傷口可能的出血（急性受傷區域，例如撕裂傷或是焦痂切開處），此類區域可用一層無菌脂肪性軟膏（sterile fatty ointment）或是脂肪性濕敷 (fatty dressing, e.g. petrolatum gauze) 來保護。
- 傷口須噴灑 9 mg/ml (0.9%) 無菌等滲壓氯化鈉溶液。傷口須時時刻刻保持濕潤。

使用 NexoBrid

- NexoBrid 必須於混合後 15 分鐘之內塗抹於潤濕的燒傷創面，塗抹厚度 1.5 至 3 毫米。
- 接著傷口必須覆蓋上一片無菌的阻隔敷料層，並粘附到前面步驟用無菌石蠟軟膏形成的粘性屏障上（請參閱**病人和傷口的準備**）。NexoBrid 凝膠混合物必須填滿整個阻隔敷料層下的空間，避免留下空氣於其中。在與粘性屏障接觸的區域溫和地按壓阻隔敷料層，以確保其有確實的貼附到粘性屏障上，以便把 NexoBrid 凝膠混合物限制在治療區域。
- 在阻隔敷料層上必須接著覆蓋一層疏鬆，厚厚的蓬鬆敷料，並用繃帶固定。
- 該包紮好的敷料必須保持於傷口 4 個小時。

移除 NexoBrid

- 預先使用適當的止痛藥物（預防性鎮痛處置）。
- 在 NexoBrid 作用 4 小時後，使用無菌操作將阻隔敷料層移除。
- 使用無菌的鈍邊器械（如壓舌板）去除傷口四周的粘性屏障。
- 以無菌鈍邊器械擦去傷口上溶解的焦痂。
- 首先用大張的無菌乾紗布或毛巾擦拭傷口，接著用浸泡過 9 mg/ml (0.9%) 無菌等滲氯化鈉溶液的無菌紗布或毛巾再擦拭。NexoBrid 作用過的傷口必須持續擦拭直到露出粉紅色帶有出血點或發白組織的表面。未被 NexoBrid 溶解的殘留焦痂無法經由擦拭移除。
- 傷口用浸泡過抗菌溶液的敷料再敷 2 小時。

清創之後的傷口護理

- 清創後的區域必須立即用臨時性或永久性皮膚替代物或敷料覆蓋，以防止乾燥和/或形成假性焦痂和/或感染。
- 在將永久性或臨時性皮膚替代物覆蓋上剛經由酵素清創的區域之前，須先使用浸濕的濕到乾敷料(wet-to-dry dressing)進行覆蓋。
- 在貼上移植皮膚或初級敷料(primary dressing)之前，清創過的傷口床須先擦拭清潔，以使敷料可以確實貼附。
- 在三度以上的燒燙傷創面，完成 NexoBrid 清創後應儘早執行自體皮膚移植。在深二度燒燙傷創面，完成 NexoBrid 清創後不久，欲放置永久性的皮膚覆蓋物（如自體皮膚移植）時，也應仔細考量儘早移植。細節參見 4.4 節。
- NexoBrid 小瓶、凝膠或 NexoBrid 凝膠混合物僅限用於一位患者身上。

4.3 禁忌症

對本藥品活性成份、對鳳梨或木瓜酵素（參見 4.4 節）或對 6.1 節中列出的任何賦形劑過敏者，禁止使用。

4.4 警語和注意事項

富含鳳梨酵素的蛋白水解酶濃縮物會經燒傷傷口全身性吸收（見 5.2 節）。

NexoBrid 不建議用於：

- 穿透性的燒傷傷口。在清創過程會或可能會暴露出來的外來物（如植入物，起搏器和分流器）和/或重要結構（如較大的血管，眼睛）。
- 化學燒傷傷口。
- 受放射性物質和其他有害物質污染的傷口，以避免與本藥品發生不可預見的反應，並增加散佈有毒物質的風險。
- 傷口嚴重感染者（此類病人應進行手術清創）

當用於心肺和肺部疾病患者

針對已知有心肺和肺部疾病的病人，NexoBrid 應謹慎使用，包括確定和可疑的肺部燒傷。

使用 NexoBrid 時亦應遵循一般燒傷護理的原則，包括為暴露的組織做適當的保護處置。

敗血症病人應謹慎評估使用，並進行監測（請見”監控”）

無使用經驗或經驗有限的燒傷類型

以下種類的燒傷未有 NexoBrid 的使用經驗：

- 會陰和生殖器燒傷。
- 電灼傷。

NexoBrid 在臉部燒傷的使用資訊有限。

在這類患者身上使用 NexoBrid 須謹慎。

當治療臉部燒傷時，眼睛應以 adhesive barrier petroleum ointment 小心保護

NexoBrid 在燒傷面積超過 15% TBSA 患者上的藥物動力學數據有限。基於安全的考量（另見 4.4 節，凝血障礙），每次使用 NexoBrid 不應施用大於 15% 以上的總體表面積(TBSA)。

傷口併發症的預防

在 NexoBrid 研究中，研究者讓仍具有可見殘餘皮膚的傷口自我癒合。在一些案例中，適當的自我癒合並未發生，導致稍後需要做自體皮膚移植，進而造成傷口的閉合時間明顯延後，這會讓相關併發症發生的風險增加。因此，三度以上的燒燙傷傷口，在完成 NexoBrid 清創後應儘

早執行自體皮膚移植（見第 5.1 節研究結果）。深二度燒燙傷傷口，在完成 NexoBrid 清創後不久，欲放置永久性的皮膚覆蓋物（如自體皮膚移植）時，上述問題也應審慎思考。細節參見 4.4 節。另見 4.2 節和 4.8 節。

與手術清創的情況一樣，為防止乾燥和/或形成假性焦痂和/或感染，剛清創完成的區域應該立即用臨時性或永久性皮膚替代物或敷料來覆蓋。當要貼上永久性皮膚覆蓋物（如自體皮膚移植）或臨時性皮膚替代物（如異體皮膚移植）於剛經酵素清創的區域，須先擦拭清潔傷口床，以確保敷料的貼附。

眼睛的保護

應避免直接接觸眼睛。若有接觸眼睛的風險，患者的眼睛應該用脂肪性眼藥膏保護。若接觸到眼睛，須用大量的水沖洗眼睛至少 15 分鐘。

過敏反應，皮膚暴露

在使用 NexoBrid 進行清創的病人，曾經有嚴重過敏反應的報告包括過敏性休克（出現皮疹，紅斑，低血壓，心跳過快）。文獻曾記載對鳳梨酵素的過敏反應（包括過敏性反應(anaphylactic reactions)和其他立即性的過敏反應，如支氣管痙攣、血管性水腫、蕁麻疹、粘膜和胃腸道反應的臨床症狀表現）。文獻也曾記載經口攝入（暴露）和重複職業性呼吸道暴露之後所引起之可疑過敏反應。此外，經長期皮膚暴露（漱口水）之後引發的延遲型過敏性皮膚反應（唇炎）也有記載於文獻中。

之前曾使用過（暴露於）NexoBrid（一種蛋白質產品）的病人，若隔一段時間後要再次暴露於含 bromelain 的產品，須把引起過敏反應的可能性列入考量。不建議在下一次的燒傷治療中再使用 NexoBrid。

皮膚暴露於 NexoBrid 之後應用水沖洗，以減少引起皮膚過敏的可能性（見 6.6 節）

交叉過敏

文獻曾記載了鳳梨酵素和木瓜酵素以及乳膠蛋白（稱為乳膠-水果症候群）、蜂毒和橄欖樹花粉之間有交叉過敏的現象。

凝血障礙

目前仍未知使用 NexoBrid 是否對止血功能有任何影響。

曾有文獻報告經口攝入鳳梨酵素之後引起的可能效應包括心率增加（包括心搏過速），血小板凝聚降低和血漿纖維蛋白原濃度的下降，以及 PT (partial thromboplastin time) 和 PTT (partial prothrombin time) 的中等程度增加。體外(*in vitro*)和動物試驗數據顯示，鳳梨酵素也會促進纖維蛋白溶解(fibrinolysis)。

在有凝血功能障礙、低血小板數量和因其他疾病（如消化性潰瘍和敗血症）而有較高出血風險的病人身上使用 NexoBrid 必須謹慎。須監控病人是否有出現凝血異常的跡象。

監控

除了對燒傷病人的常規監測之外（如生命體徵，體積/水/電解質狀態，全血細胞計數，血清白蛋白和肝臟酵素水平），NexoBrid 治療的患者也應追加監測：

- 體溫升高的跡象。
- 局部和全身性的發炎和感染的跡象。
- 因使用鎮痛劑或抗生素而可能導致病情加重或惡化的病症（前者如胃擴張、噁心和突然嘔吐的風險、便秘；後者如腹瀉）。
- 局部或全身性的過敏反應跡象。
- 對止血功能的潛在影響（見上文）。

在施用 NexoBrid 之前移除塗抹在傷口上的抗菌藥物產品

在施用 NexoBrid 之前，必須先將傷口上所有的抗菌藥物去除。殘留的抗菌藥物可能會干擾 NexoBrid 的作用而降低其功效。

4.5 與其他藥品和其他形式的交互作用

NexoBrid 未曾進行過交互作用相關的研究。

「以下交互作用資訊為依據文獻記載」

曾有文獻報告血小板凝聚降低和血漿纖維蛋白原濃度的下降，以及 PT (partial thromboplastin time)和 PTT (partial prothrombin time)的中等程度增加，可能是由經口攝入鳳梨酵素之後引起的可能效應。體外和動物試驗數據顯示，鳳梨酵素也會促進纖維蛋白溶解。因此若病人有同時使用影響凝血功能的相關藥品時，需要特別謹慎和監測。另見 4.4 節。

NexoBrid 被身體吸收後，是細胞色素 P450 2C8 (CYP2C8) 和 P450 2C9 (CYP2C9) 的抑制劑。若 NexoBrid 使用在服用 CYP2C8 受質藥物（包括 amiodarone, amodiaquine, chloroquine, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazone, repaglinide, rosiglitazone, sorafenib and torasemide）和 CYP2C9 受質藥物（包括 ibuprofen, tolbutamide, glipizide, losartan, celecoxib, warfarin, and phenytoin）的病人身上時，須考慮到 NexoBrid 對身體代謝這些藥物能力的影響。

在傷口上的抗菌藥物（如磺胺嘧啶銀或聚維酮碘）可能會降低 NexoBrid 的功效（見 4.4 節）。鳳梨酵素可能會增強氟尿嘧啶(flurouracil)和長春新鹼(vincristine)的作用。鳳梨酵素可能會增強ACE 抑制劑(ACE inhibitors)的降血壓作用，導致血壓下降比預期的更大。鳳梨酵素可能會增強某些藥品引起的嗜睡作用，如苯二氮卓類藥物(benzodiazepines)，巴比妥類藥物(barbiturates)，麻醉藥和抗抑鬱藥。

4.6 對生育、懷孕和哺乳的影響

NexoBrid 無孕婦使用的數據。

動物研究數據不足以正確評估 NexoBrid 干擾胚胎/胎兒發育的可能性（見 5.3 節）。

由於 NexoBrid 在懷孕期間使用的安全性數據尚未建立，懷孕婦女不建議使用。

哺乳

尚未知富含鳳梨酵素的蛋白水解酶濃縮物或其代謝物是否會分泌於母乳中。無法排除 Nexorid 對新生兒/嬰兒的風險。患者若為授乳母親，則在使用 NexoBrid 後，應停止喂母乳至少 4 天。

生育

NexoBrid 未曾進行過對生育能力影響的相關研究。

4.7 對開車及機器操作能力的影響

不相關。

4.8 藥品不良反應

安全概要

使用 NexoBrid 最常見的不良反應是局部疼痛和短暫的發熱/體溫過高。在一個使用 NexoBrid 前後，納入常規大面積傷口換藥止痛處置以及使用抗菌藥物浸濕的燒燙傷護理療程中（參見第 4.2 節），有 3.6% 的病人產生疼痛的情形、19.1% 的病人出現發熱/體溫過高的情形。沒有這些預防措施，則疼痛和發熱/體溫過高的發生頻率更高（見下文）。

不良反應列表

以下後文中提到的術語，其發生頻率定義如下：

很常見 ($\geq 1/10$)

常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)

不常見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)

罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)

很罕見 ($< 1/10,000$)

未知（無法從現有的數據估計）

下面列出了使用 NexoBrid 於燒燙傷護理療程中去除深二度和三度燒燙傷焦痂的各種不良反應之頻率，該護理療程中包含於傷口使用抗菌藥物預防感染，常規的止痛處置以及把 NexoBrid 限制於傷口區域作用 4 小時所做的隔離敷料之包紮。

星號 (*) 表示該不良反應在後文有更詳細的描述。

感染

常見：傷口感染

皮膚和皮下組織疾病/損傷、中毒和護理療程中發生的併發症

常見：傷口併發症*

免疫系統不適

未知：嚴重過敏反應包括過敏性休克

一般疾病和用藥部位的不適

很常見：發熱/體溫過高*

常見：局部疼痛*

特定不良反應的詳細描述

發熱/體溫過高

根據研究，在使用 NexoBrid 的前後 (NexoBrid 組) 有在燒燙傷護理療程中在傷口使用抗菌藥物做預防感染處理 (見 4.2 節) 的病人中 ([MW2004-11-01、MW2005-10-05 臨床試驗，N=110](#))，有 18.2% 的病人產生發熱或體溫過高的情形，而在使用標準燒燙傷護理療程 (未使用 NexoBrid 的對照組) 的病人中的發生率則為 15.8%。在 NexoBrid 組中，不良反應分別為輕度占 9.1%，中度占 9.1% 和嚴重占 0%。

在沒有使用抗菌藥物做預防感染處理的研究中 ([MW2001-10-03、MW2002-04-01 臨床試驗，N=90](#))，NexoBrid 組治療的患者有 35.6% 發生發熱或體溫過高的情形，而對照組病人的發生率則為 18.6%。在 NexoBrid 組中，不良反應分別為輕度占 30.0%，中度占 5.6% 和嚴重占 1.1%。

疼痛

在過去的研究裡，有在燒燙傷護理療程中加入預防性鎮痛處置 (見 4.2 節) 的燒傷病人間 ([MW2004-11-01、MW2005-10-05 臨床試驗，N=110](#))，NexoBrid 組有 3.6% 出現局部疼痛的情形，而在使用標準燒燙傷護理療程病人 (未使用 NexoBrid 的對照組) 中的發生率則為 4%。在 NexoBrid 組中，不良反應分別為輕度占 0.9%，中度占 0.9% 和嚴重占 1.8%。

在只有疼痛出現時才提供止痛的研究中 ([MW2001-10-03、MW2002-04-01 臨床試驗，N=90](#))，NexoBrid 組的患者有 23.3% 出現局部疼痛的情形，對照組則為 11.4%。在 NexoBrid 組中，不良反應分別為輕度占 6.7%，中度占 7.8% 和嚴重占 8.9%。

傷口併發症

在二期和三期的臨床研究中，某些類型的傷口併發症在 NexoBrid 組發生的頻率高過標準燒燙傷護理療程對照組 (SOC 組，SOC = Standard of Care)。這些不良反應包括：傷口惡化—NexoBrid 組有 5 例 (2.4%)，SOC 組有 0 例；局部移植失敗—NexoBrid 組有 6 例 (2.9%)，SOC 組有 2 例 (1.6%) (見 4.4 節)。(參考資料 [MW2004-11-01、MW2005-10-05、MW2001-10-03、MW2002-04-01、MW2008-09-03 臨床試驗，N=218](#))

一般感染

在二期和三期的臨床研究中，一般感染 (即跟傷口無關的感染，如尿道感染、病毒感染) 在 NexoBrid 組出現的頻率較高，每位病人出現 0.147 個感染，對照組 (SOC 組) 則為每位病人出現 0.079 個感染。(參考資料 [MW2004-11-01、MW2005-10-05、MW2001-10-03、MW2002-04-01、MW2008-09-03 臨床試驗，N=218](#))

小兒科族群

NexoBrid 在小兒科族群的安全性數據有限。從目前有限的數據可以預計 4 歲以上之兒童和青少年的整體安全性數據與成年人相似。

疑似不良反應報告

藥品在取得許可上市銷售後，報告疑似不良反應很重要，藉此可以持續監測使用藥品的利益跟風險之間的平衡。

4.9 用藥過量

在臨床研究裡，NexoBrid 粉末和凝膠於使用時以 1:5(每克凝膠混合物含 0.16 克粉末，0.16 g/g) 混合成凝膠混合物，依據臨床研究的設定條件，使用於深二度和三度燒燙傷病人時，並未發現其安全性數據跟 1:10 (0.09 g/g) 的比例有顯著差異。(參考資料MW2001-10-01臨床試驗，N=20)

5. 藥理學性質

5.1 藥效學性質

藥物治療學分類：ATC 碼：D03BA03

此富含鳳梨酵素的蛋白水解酶濃縮物為一清創藥劑，用於移除深二度和三度燒燙傷傷口的焦痂。

作用機轉

NexoBrid 中的酵素混合物可溶解燒傷傷口上的焦痂。造成此一作用的具體酵素組成成分尚未確定。該混合物的主要成分為鳳梨莖的鳳梨酵素(bromelain)。

臨床療效研究

在藥物開發臨床研究中，共有 467 名患者接受富含鳳梨酵素(bromelain)的蛋白質水解酶濃縮物進行治療。臨床開發中共納入兩項 3 期臨床試驗 (MW2004-11-02 和 MW2010-03-02)。

- 第3期臨床試驗(MW2010-03-02)

該研究為多中心、多國、單盲、隨機、控制和3臂設計 (multi-center, multi-national, assessor-blinded, randomized, controlled, three-arm study)，其主要目的為證明NexoBrid治療效果優於凝膠載體(安慰劑)，以及標準燒燙傷護理療程(SOC)，受試者為燒燙傷面積>3% TBSA的深二度和/或三度燒燙傷住院成人病患，但所有的燒傷傷口面積之和不超過 30% TBSA。目標傷口的平均面積為6% TBSA。

分析工作分階段進行：第一次分析是在急性期結束時進行（從開始治療到最後一名病人達到傷口完全閉合的3個月之後），第二次分析則是在最後一名病人完成第12個月的追蹤診療 (follow-up visit)之後開始。

共有175名病人按照3:3:1的比例 (NexoBrid組：SOC組：凝膠載體(安慰劑)組) 進行了隨機分組，有169名病人接受了治療。SOC組的病人根據研究者的判斷，接受手術和/或非手術SOC治療。

療效分析的主要試驗指標(primary endpoint)為NexoBrid與凝膠載體(安慰劑)相比，完全除痂 (complete (>95%) eschar removal) 的效率之比較。次要試驗指標為NexoBrid與SOC組相比，完全除痂的時間、手術頻率的減少和清創造成的失血量比較。

完全除痂的統計比較

	NexoBrid組 (ER/N)	凝膠載體(安慰劑)組 (ER/N)	P-value
完全除痂的比率	93.3% (70/75)	4.0% (1/25)	p < 0.0001

ER=完全除痂人數

與 SOC組 相比，NexoBrid組 顯著降低了需要手術焦痂切除的發生率、完全除痂的時間以及焦痂去除造成的失血量，如下所示。在老年人羣中觀察到類似的焦痂去除功效。

手術焦痂切除的發生率, 焦痂移除時間 和失血量統計

	NexoBrid組 (N=75)	SOC組 (N=75)	P-value
手術焦痂切除的發生率(人數)	4.0% (3)	72.0% (54)	p < 0.0001
完全除痂的時間(中位數)	1.0 天	3.8 天	p < 0.0001
失血量 ^a	14.2 ±512.4 mL	814.5 ±1020.3 mL	p < 0.0001

a. 失血量(Actual Blood Loss, ABL)的計算依據McCullough 2004的方法: $ABL =$

$$\frac{EBV * (Hb_{before} - Hb_{after})}{(Hb_{before} + Hb_{after}) / 2} + V_{WB} + \frac{5}{3} V_{PC}$$

EBV=估計血容量，假定為70 cm³/kg *體重(kg)；(Hb_{before} - Hb_{after}) =清除焦痂過程中Hb的變化；VWB=清除焦痂過程中的輸血量[mL]；VPC=清除焦痂過程中輸包裝紅血球(packaged red blood cells)的量[mL]。

心臟安全性評估：

在175名病人中，128名被納入心電圖(ECG)分析羣體(ECG Analysis Population)作為一般統計分析的用途，而總共150名病人提供了用於評估ECG形態變化的ECG數據。研究中分析ECG和濃度-QTc (concentration-QTc)的變化以評估NexoBrid對心臟再極化(cardiac repolarization)和其他心電圖參數的影響。這項心電圖研究的結果顯示，NexoBrid對心率、房室傳導(測量PR間期)或心臟去極化(測量QRS持續時間)，沒有任何的影響。沒有新的臨床相關心電圖變化顯示出令人擔憂的信號。

本次分析結果證明了NexoBrid對心臟再極化沒有任何影響。

傷口癒合時間：

NexoBrid組和SOC組完成傷口閉合的中位數時間分別為27天和28天。p值(P-value)為0.0003，確認NexoBrid組與SOC組相比的非劣效性(non-inferiority) (非劣性臨界值為7天)。

-第3期臨床試驗(2004-02-11)

該研究為隨機、多中心、多國和開放標籤(open-label)，其對照組為標準燒燙傷護理療程(SOC)，受試者為燒燙傷面積介於5至30%總體表面積(TBSA)的深二度和/或三度燒燙傷住院病人，但所有的燒傷傷口面積之和不超過30% TBSA。

NexoBrid的用量如4.2節所述(2 g/100 cm²，相當於0.02 g/cm²)。

在研究中，標準燒燙傷護理療程(SOC)依各個研究機構各自原本訂定的標準療程，其內容包括以手術切除焦痂為主，補以非手術清創的局部用藥來軟化和溶解焦痂，或僅以後者為主。

NexoBrid組的年齡範圍介於4.4至55.7歲，SOC組年齡範圍則介於5.1至55.7歲。

焦痂移除效率的評估方法為計算經NexoBrid清創之後，還需要以手術或磨皮(dermabrasion)移除殘留焦痂的傷口面積之百分比，以及需要作此類手術處置的傷口數量之百分比。

成功移除焦痂(定義為移除病人身上至少90%的焦痂)所需之時間，其計算方法為從受傷時間，以及取得臨床試驗受試者同意書(Informed Consent Form, ICF)之後開始計算。

療效分析的主要試驗指標(primary endpoint)為：

- 需焦痂切除或磨皮的深二度傷口之百分比(傷口數量及面積)；
- 接受自體皮膚移植的深二度傷口之百分比(傷口數量及面積)。

本試驗指標之評估只適用於深二度傷口，但不含三度傷口，因為後者之燒傷必定都需要進行皮膚移植。

下表概述了本研究中所有年齡組合以及兒童和青少年亞組的療效數據分析。

	NexoBrid 組	SOC 組	p 值
焦痂切除或磨皮(手術)的深二度傷口統計			
傷口數量	106	88	
需手術的傷口數量之百分比	15.1%	62.5%	<0.0001
切除或磨皮的傷口面積之百分比 ¹ (平均±標準差)	5.5% ± 14.6	52.0% ± 44.5	<0.0001
自體皮膚移植的深二度傷口統計*			
傷口數量	106	88	
自體皮膚移植的傷口數量之百分比	17.9%	34.1%	0.0099
自體皮膚移植的傷口面積之百分比 (平均±標準差)	8.4% ± 21.3	21.5% ± 34.8	0.0054
焦痂切除或磨皮(手術)的深二度及三度傷口統計			
傷口數量	163	170	
需手術的傷口數量之百分比	24.5%	70.0%	<0.0001
切除或磨皮的傷口面積之百分比 ¹ (平均±標準差)	13.1% ± 26.9	56.7% ± 43.3	<0.0001
傷口完全閉合所需時間的統計(從取得ICF開始計算**)			
病人數 ²	70	78	
最後一個傷口閉合所需天數 (平均±標準差)	36.2 ± 18.5	28.8 ± 15.6	0.0185

成功移除焦痂所需時間的統計			
病人數	67	73	
從受傷開始計算的天數 (平均 ± 標準差)	2.2 ± 1.4	8.7 ± 5.7	<0.0001
從取得 ICF 開始計算的天數 (平均 ± 標準差)	0.8 ± 0.8	6.7 ± 5.8	<0.0001
未成功移除焦痂的病人數	7	8	

¹ 如果有多次清創手術，則在第 1 次時評估。

² 所有隨機分配並有完整的傷口閉合資料的病人。

* 此試驗指標只適用於深二度傷口，但不含三度傷口，因為後者之燒傷必定都需要進行皮膚移植。

** ICF = 受試者同意書

下表陳列出混合型傷口的結果。混合型傷口之組間比較需謹慎解讀，因為它們的組別分配並非完全隨機，而且 NexoBrid 組治療的混合型傷口總面積較大，也有較大的三度燒傷面積。

需焦痂切除或磨皮（手術）的混合型傷口（混合二度和三度的燒傷）統計

	NexoBrid 組 (傷口數量)	SOC 組 (傷口數量)
需手術的傷口數量之百分比	41.7% (20/48)	78.3% (47/60)
切除或磨皮的傷口面積之百分比	25.5% (n=48)	64.0% (n=60)

自體皮膚移植的混合型傷口（混合二度和三度的燒傷）統計

	NexoBrid 組 (傷口數量)	SOC 組 (傷口數量)
所有混合型燒傷的基本特徵	48 個傷口	60 個傷口
大小：% 平均 TBSA	7.43	6.33
燒傷深度：		
淺層(% TBSA)	0.67	0.92
深二度(% TBSA)	3.85	3.13
三度(% TBSA)	2.90	2.29
自體皮膚移植的發生率	70.8% (34/48)	63.3% (38/60)
自體皮膚移植的傷口面積百分比	55.5% (n=48)	45.8% (n=60)

下表統計了從清創開始到傷口完全閉合的時間。^{*}

	NexoBrid 組	SOC 組
傷口類型	天數 (平均 ± 標準差) (傷口數量)	天數 (平均 ± 標準差) (傷口數量)
所有傷口(ITT ¹)	30.5 ± 16.9 (154)	26.1 ± 16.0 (164)
未自體皮膚移植的傷口(ITT)	23.9 ± 13.0 (95)	24.5 ± 14.1 (85)
自體皮膚移植的傷口(ITT)	41.0 ± 17.3 (59)	27.8 ± 17.7 (79)
深二度燒傷的傷口	26.6 ± 15.4 (101)	23.7 ± 13.6 (87)
三度燒傷的傷口	31.9 ± 10.1 (7)	36.3 ± 26.0 (14)
混合型傷口 (混合二度和三度的燒傷)	40.2 ± 17.1 (44)	27.7 ± 15.8 (59)
未自體皮膚移植的混合型傷口	29.5 ± 12.1 (11)	30.3 ± 15.5 (22)
自體皮膚移植的混合型傷口	43.7 ± 17.3 (33)	26.2 ± 16.0 (37)

^{*}這些比較數據應謹慎解讀，因為它們的組別分配並非完全的隨機。

¹ 欲治療對象(ITT = Intent To Treat population)：所有隨機患者。

傷口完全閉合的時間差異，主要與醫生選擇的傷口護理策略有關，其中試圖最小化皮膚移植，並讓仍殘留有真皮的傷口區域自發性的長出新表皮之嘗試，可能會導致首次自體皮膚移植的時間延遲 (根據臨床三期MW2004-11-02試驗的數據觀察自體皮膚移植的時間：NexoBrid組：14.2 天 vs. SOC組：5.6 天)，並因此拖延傷口完全閉合的時間。

小兒科族群

在這項研究中，兒童和青少年亞組的療效數據整理如下。因為數據有限，所以 NexoBrid 不應該用於 18 歲以下的患者。

	NexoBrid 組	SOC 組	p 值
焦痂切除或磨皮 (手術) 的深二度傷口統計			
傷口數量	23	22	
需手術的傷口數量之百分比	21.7%	68.2%	0.0017
切除或磨皮的傷口面積之百分比 ¹ (平均 ± 標準差)	7.3% ± 15.7%	64.9% ± 46.4%	<0.0001
自體皮膚移植的深二度傷口統計[*]			
傷口數量	23	22	
自體皮膚移植的傷口數量之百分比	21.7%	31.8%	0.4447
自體皮膚移植的傷口面積之百分比 (平均 ± 標準差)	6.1% ± 14.7%	24.5% ± 40.6%	0.0754

焦痂切除或磨皮（手術）的深二度及三度傷口統計			
傷口數量	29	41	
需手術的傷口數量之百分比	20.7%	78%	<0.0001
切除或磨皮的傷口面積之百分比 ¹ (平均 ± 標準差)	7.9% ± 17.6%	73.3% ± 41.1%	<0.0001
傷口完全閉合所需時間的統計（從取得 ICF 開始計算**）			
病人數 ²	14	15	
最後一個傷口閉合所需天數 (平均 ± 標準差)	29.9 ± 14.3	32.1 ± 18.9	0.6075
成功移除焦痂所需時間的統計			
病人數	14	15	
從受傷開始計算的天數 (平均 ± 標準差)	1.9 ± 0.8	8.1 ± 6.3	<0.0001
從取得 ICF 開始計算的天數 (平均 ± 標準差)	0.9 ± 0.7	6.5 ± 5.9	<0.0001
未成功移除焦痂的病人數	0	1	

¹ 如果有多次清創手術，則在第 1 次時評估。

² 所有隨機分配並有完整的傷口閉合資料的病人。

* 此試驗指標只適用於深二度傷口，但不含三度傷口，因為後者之燒傷必定都需要進行皮膚移植。

** ICF = 受試者同意書

歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, EMA) 已經推遲了提供NexoBrid 於小兒科族群外部體表燒傷一個或多個亞組研究結果之要求（小兒科的使用資訊請參見 4.2 節）。

5.2 藥物動力學特性

NexoBrid 中的鳳梨酵素經燒傷傷口全身性吸收的程度之 C_{max} 、 T_{max} 、AUC 和 $t_{1/2}$ 數據，已在 36 名 2 度燒傷病人的身上做了研究。其 TBSA 為 4-30%。每 100 cm² 的傷口皮膚面積使用一次 2 g/22 g 的 NexoBrid 凝膠混合物（2 g NexoBrid 粉末混合 20 g 凝膠）。

血清中的 NexoBrid 濃度以修改的電激發化學放光免疫(modified sandwich electrochemiluminescence, modified ECL))分析法測定。

本次試驗主要分成兩個試驗中心進行，GA (Georgia Analysis) site 以及 VA (Virginia Analysis) site 以下為試驗人數分配

	GA site	VA site	總計
	病人數		
只使用一次	1	21	22
使用兩次	12	2	14
總計	13	23	36

MW2008-09-03試驗藥物動力學數據彙整

	人數 (N)	T _{max} 中位數(range) (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /Dose (ng/mL/g)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC ₀₋₄ /Dose (h*ng/ml/g)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{last} /Dose (h*ng/ml/g)
GA site								
第一次使用	13	4 (0.5 - 4.1)	800 ±640	44.7 ±36.6	1930 ±648	103 ±48.8	2760 ±2870	149 ±147
第二次使用	12	4 (0.5 - 4.2)	782 ±711	41.8 ±33.0	2130 ±1570	120 ±115	10600 ±12500	575 ±605
VA site								
第一次使用	22 ^a	2 (0.9 - 4.2)	5870 ±4570	444 ±351	15800 ±12200	1170 ±854	38300 ±39800	2810 ±2500
第二次使用	2 ^b	4 (4)	9140	826	20000	1770	95300	8790

上表數值為平均值±標準差，T_{max} 除外，其數值為中位數(最小T_{max} – 最大T_{max})。

AUC_{last}=直到最後一個可測量時間點的曲線下面積，AUC₀₋₄=從0到4h的濃度-時間曲線下面積，C_{max}=觀察到的最大濃度，T_{max}=觀察到最大濃度的時間

^a 有一個病人因採集到的血液樣本不足，無法進行分析，故總人數只有22人，非23人。

^b VA site第二次使用的人數只有2人，因此沒有標準差。

C_{max} 和 AUC_{last} 的這些結果顯示，全身性吸收量可能取決於施用的 NexoBrid 劑量（與覆蓋的傷口面積成正比）以及其他患者本身的因素。

36 名患者T_{max} 範圍為 0.5-4.2 小時。

終端半衰期t_{1/2}(terminal half-life)（依 22 位病患用藥後測得的數據）為11.8±4.42小時(平均±標準差，範圍介於8.5-25小時。

根據文獻，在血漿中大約 50% 的的鳳梨酵素會與人血漿中的抗蛋白酶(antiproteinases) α₂-macroglobulin 和 α₁-antichymotrypsin 結合。

小兒科族群

NexoBrid 在小兒科族群中的藥物動力學參數和吸收量尚未曾被研究。

5.3 臨床前安全性資料

當 NexoBrid 塗抹於迷你豬未受損傷的皮膚上時，迷你豬展現出了良好的耐受性，但在有破損（磨損）的皮膚上則引起了嚴重的刺激和疼痛。

當在迷你豬身上單次靜脈輸注以 NexoBrid 粉末製備的溶液，最高達到 12 mg/kg 的劑量時（相當於人類施用 15% TBSA 的 NexoBrid 時，於血漿中測得的水平之 2.5 倍），迷你豬展現出了良好的耐受性，但更高的劑量則出現明顯的毒性，導致一些組織出血。在前 3 次（每 3 天輸注一次）最高到 12 mg/kg 劑量的靜脈輸注實驗中，迷你豬皆展現出良好的耐受性，但是在剩下的 3 次注射之中觀察到嚴重的臨床毒性徵兆（例如好幾個器官出血）。在 2 週恢復期過後仍然可以看到其殘留的影響。

在大鼠和兔子的胚胎-胎兒發育研究中，沒有證據顯示靜脈輸注 NexoBrid 溶液對發育/發展中的胚胎/胎兒有任何直接或間接的毒性。然而，母親的暴露水平遠低於臨床報告中的最大水平（比人類 AUC 低 10 - 500 倍，比人類 C_{max} 低 3 - 50 倍）。由於親代動物對 NexoBrid 的耐受性差，因此這些研究對人類的風險評估沒有太大的參考意義。在標準的體外(*in vitro*)和體內(*in vivo*)研究中，NexoBrid 顯示無基因毒性(genotoxic)之活性。

6. 藥物特性

6.1 賦形劑

NexoBrid 粉

末 硫酸銨

醋酸

凝膠

Carbomer 980

磷酸氫二鈉(無水)

氫氧化鈉

注射用水

6.2 不相容性

在使用 NexoBrid 之前，必須移除傷口上的藥物（如磺胺嘧啶銀或聚維酮碘），並清潔傷口。殘餘的抗菌藥物可能會干擾 NexoBrid 的活性，從而降低其功效。

本藥品不得與其他藥品混用。

6.3 有效期間

NexoBrid 5 g 粉末：3 年，凝膠：3 年

從微生物學的觀點來看，因混合後的凝膠混合物其酵素活性會逐漸降低，故在製備/混合後應立即使用（在 15 分鐘內）。

6.4 儲存應注意事項

儲存及運輸皆須冷藏(2°C-8°C)。

存放在原始的包裝中並直立存放，以避免光照及確保凝膠維持於瓶子的底部。

請勿冷凍。

6.5 包裝容器材質及內容物

5 g 粉末裝在玻璃小瓶中(glass type II)，以橡膠塞子（溴化丁基）密封，並加上鋁蓋；50 g 凝膠裝在玻璃瓶子中（硼矽酸鹽）(glass type I)，用橡膠塞子密封並以螺紋蓋旋緊（防篡改聚丙烯）（啟封環）。

包裝中粉末及凝膠各 1 瓶。

6.6 丟棄時注意事項

曾有職業性暴露於鳳梨酵素而導致過敏反應的記錄。吸入鳳梨酵素粉末可能導致過敏反應。對鳳梨酵素的過敏反應包含過敏性反應(anaphylactic reactions)和其他立即性的過敏反應，如支氣管痙攣、血管性水腫、蕁麻疹、粘膜和胃腸道反應的臨床症狀表現。將 NexoBrid 粉末與凝膠混合時應考慮到這一點。不可吸入粉末。

必須避免意外的眼睛暴露。如果接觸到眼睛，暴露的眼睛必須用大量的水沖洗至少 15 分鐘。在皮膚暴露的情況下，必須用水沖洗掉 NexoBrid。

NexoBrid 凝膠混合物之製備（混合粉末與凝膠）

- NexoBrid 的粉末和凝膠是無菌的。須使用無菌操作混合粉末與凝膠。
 - 裝有 NexoBrid 粉末的玻璃小瓶必須用力搖動以使 NexoBrid 粉餅碎裂。
 - 打開粉末瓶時，小心撕下鋁蓋並取下橡膠塞。
- 打開凝膠瓶時，必須確認啟封環與瓶蓋此時才分離。如果啟封環在打開前已經與蓋子分離，則必須丟棄現有的凝膠瓶，並取用另一個新的。
- 然後將粉末轉移到相應的凝膠瓶中。如有需要，可使用無菌抹刀/壓舌板在轉移之前將小瓶中的粉餅弄碎。
- 粉末和凝膠必須充分混合直到均勻，混勻之後會呈略微棕褐色至略帶棕色的凝膠混合物。這通常需要混合 1 至 2 分鐘才能達成。
- 凝膠混合物應在病人的床邊製備。

任何未使用完的藥品或廢棄物應按當地的法規要求處理。

7. 製造商及藥商名稱地址

製造廠名稱及地址：MediWound Ltd
42 Hayarkon Street, Yavne 8122745 Israel

藥商名稱及地址：禾伸堂生技股份有限公司
台北市內湖區內湖路一段88號4樓