

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista.

TÄMÄ KOULUTUSMATERIAALI ON PAKOLLINEN EHTO MYYNTILUVAN SAAMISELLE. SEN TARKOITUS ON EDELLEEN VÄHENTÄÄ TÄRKEITÄ RISKEJÄ. TÄSSÄ ESITETTYJÄ ASIOITA VOIDAAN KÄYTTÄÄ KOULUTUSTYÖKALUISSA

## KOULUTUSMATERIAALIT

Tämä koulutusmateriaali on tarkoitettu palovammoihin erikoistuneissa hoitolaitoksissa työskentelevälle henkilökunnalle. Tässä kerrotaan seuraavista aiheista:

1. NexoBrid-valmisteen käyttöohjeet
2. Vaaditut toimet tärkeiden riskien minimoimiseksi, Näiden toimien on osoitettu vähentävän tehokkaasti kipua, kuumetta ja haavatulehdusta, jotka ovat tärkeitä turvallisuusriskejä. Nämä riskit tunnistettiin ja niitä hoidettiin korjaavien toimenpiteiden avulla NexoBrid-valmisteen kliinisen kehitysohjelman aikana.
3. Vaaditut toimet mahdollisten riskien minimoimiseksi. Näitä mahdollisia riskejä ovat lisääntynyt alttius saada verenvuotoa, vaikeaa ihoärsytystä, allergisia reaktioita, kardiopulmonaaristen potilaiden lisääntynyt kuolleisuus sekä käyttöaiheiden vastainen käyttö.
4. Seuranta NexoBrid-valmisteen käytön jälkeen.

### JOHDANTO:

Palovammat ovat maailman kehittyneissä maissa kaikkein vaikeimpien vammojen joukossa, ja kehitymässä olevilla alueilla ehkä vieläkin vaikeampia.

Palovamman karsta voi vaihdella paksuudeltaan ja ulkonäöltään vamman syyn, syvyyden ja laajuuden mukaan. Se voi olla toisen tai kolmannen asteen vamma tai ulottua vielä ihoakin syvemmälle kudoksiin.

Koska kuollut karsta toimii bakteerikasvun alustana, se on infektion, kontaminaation ja sepsiksen lähde, joka voi lopulta johtaa potilaan kuolemaan. Karstan esiintyminen edistää vaurion leviämistä vamma-alueelta viereisiin terveisiin kudoksiin ja estää tarkan diagnoosin teon. Kudosvaurion laajuus ja syvyys voidaan usein määrittää vasta muutaman päivän kuluttua vamman syntymisestä, ja tällöin vaurio on jo laajentunut ympäröiviin kudoksiin.

Joissakin tutkimuksissa tuodaan selvästi esiin karstan esiintymisen ja yleisen immuunivasteen heikkenemisen välinen suhde. Tämä ilmiö edistää sepsiksen syntymistä.

Sirkumferentiaaliset palovammat varsinkin raajoissa voivat aiheuttaa paineen kohoamista interstitiaalisesti ja lihasaitioissa (palovamman aiheuttama aitiopaineoireyhtymä, Burn

Induced Compartment, BICS), mikä saa aikaan pysyviä vaurioita pehmytkudoksissa, hermostossa ja lihaksissa.

Karsta estää haavan paranemisen (epitelisoitumisen) alkamista. Tämä viive aiheuttaa granulaatiokudoksen muodostumista, ja tämä kudos kehittyy myöhemmin raskaaksi ja deformatiiviseksi arveksi (välillinen paraneminen).

Nykyaikaisen haavanhoidon kulmakivi on karstaan liittyvien komplikaatioiden estäminen haitallisen karstan mahdollisimman aikaisella poistolla (debridement, haavan puhdistaminen).

## **NEXOBRID®: YLEISTÄ TAUSTATIETOA**

### **Valmisteen kuvaus:**

Uudenlainen, entsyymattinen karstanpoistolääkevalmiste paikalliseen applikointiin.

Ananaskasvin varresta saatuja proteolyttisiä entsyymejä sisältävä lyofilisoitu steriili seos (bromelaiinilla rikastettu proteolyyttisten entsyymien konsentraatti):

### **Valmisteen pakkausmuodot:**

Injektiopullo, jossa on steriiliä lyofilisoitua jauhetta (2 g tai 5 g)

Pullo, jossa on steriiliä geelivehikkeliä (20 g tai 50 g)

### **Valmisteen käyttöaihe:**

Karstan poistaminen aikuisilla, joilla on syviä toisen ja kolmannen asteen palovammoja.



## **KÄYTTÖOHJEET: HOITO VAIHE VAIHEELTA:**

### **ENNEN NEXOBRID-VALMISTEEN MÄÄRÄÄMISTÄ:**

Hoitoalan ammattilaisten ja hoitavan lääkärin (palovamma-asiantuntijan) on oltava tietoinen seuraavista seikoista ennen NexoBrid-valmisteen määräämistä:

- NexoBrid-valmistetta saavat käyttää vain koulutetut hoitoalan ammattilaiset palovammoihin erikoistuneissa hoitolaitoksissa.

- Hoidetun palovamma-alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta, koska farmakokineettisiä tietoja potilaista, joilla valmistetta on käytetty yli 15 % kokoiselle alueelle kehon pinta-alasta, on vain vähän, ja koska eläintutkimuksissa on ilmoitettu havaitun koagulopaattisia tapahtumia. NexoBrid-valmisteella käsiteltävän alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta.
- NexoBrid-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka ovat allergisia vaikuttavalle aineelle eli bromelaiinilla rikastetulle proteolyttisten entsyymien konsentraatille, ananakselle, papaiinille tai jollekin apuaineista.
- Hoitoalan ammattilaisten on oltava tietoisia mahdollisesta allergisen reaktion riskistä käytettäessä NexoBrid-valmistetta myöhemmin palovammoihin ja käytettäessä sitä potilaille, jotka joskus myöhemmässä vaiheessa altistuvat uudelleen bromelaiinia sisältäville tuotteille.
- Hoitoalan ammattilaisten on oltava tietoisia lisääntyneen kuolleisuuden riskistä potilailla, joilla on kardiopulmonaarisia sairauksia. Sen vuoksi NexoBrid-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on kardiopulmonaarinen sairaus tai keuhkosairaus, mukaan lukien keuhkojen palovamma tai epäilty keuhkojen palovamma.

#### **ENNEN PUHDISTAMISTA**

Hoitava lääkäri on oltava tietoinen seuraavista asioista ennen kuin hän käyttää NexoBrid-valmistetta:

- NexoBrid-hoitoon voi liittyä kipua. Sen vuoksi hoitavan lääkärin on huolehdittava riittävästä kivunhoidosta ja annettava potilaalle ennaltaehkäisevää kipu-/rauhhoittavaa lääkitystä ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.
- Haavan kostuttamiseksi sekä haavatulehduksen ja kuumeen mahdollisuuden vähentämiseksi hoitavan lääkärin on asetettava antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos puhdistettuihin palovammoihin ja jätettävä se paikoilleen vähintään 2 tunnin ajaksi.
- Jotta ympäröivä iho ei ärtynisi, jos se joutuu vahingossa kosketuksiin NexoBrid-valmisteen kanssa, hoitavan lääkärin on levitettävä näille alueille kerros steriiliä rasvaista voidetta.
- Jotta välttyttäisiin hiertyneen ihon mahdolliselta ärsyyntymiseltä, jonka tahaton kosketus NexoBrid-valmisteen kanssa voi aiheuttaa, sekä mahdolliselta haavapohjan verenvuodolta, on akuutteja haava-alueita, kuten viiltohaavoja tai eskarotomiaviiltoja suojattava steriilillä rasvaisella voidekerroksella tai rasvaisella haavasiteellä (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).

Hoitavan lääkärin on noudatettava alla esitettyä haavanpuhdistusmenettelyä (kohta 1) ja ennen NexoBrid-hoitoa suoritettavaa haavan valmistelua (kohta 2).

## **1. Haavan puhdistaminen**

Ennen haavan NexoBrid-hoitoa suoritetaan tavanomainen puhdistus, jossa kaikki karkeat kontaminantit, noki ja rakkulat poistetaan. Seuraavassa kuvatus haavanpuhdistuksen tarkoitus on myös suojata haavaa ehkäisemällä kuivumista ja mikrobikontaminaatioita.

- a. Potilaalle on annettava ehkäisevää kipu-/rauhottavaa lääkitystä tavanomaisen, rutiinisti suoritettavan kivunhoitomenettelyn mukaisesti, kun vaihdetaan laaja-alaisten palovammojen sidoksia tai haavaa puhdistetaan. Tätä lääkitystä käytetään varmistamaan kivuton haavanhoito siten, että koko NexoBrid-hoito voidaan suorittaa potilaan kannalta miellyttävästi.
- b. Poista sidokset ja lopeta haavakohtaan paikallisesti annettavan lääkityksen käyttö. Paikallinen lääkitys (esim. hopea- tai jodiyhdisteet) voivat vaikuttaa NexoBrid®-valmisteen tehoon.
- c. Puhdista haava perusteellisesti lääkärin harkinnan mukaan keittosuolaliuoksella, saippualla tai antibakteerisella liuoksella. Rakkulat (keratiinikerros) on poistettava tavanomaisilla menetelmillä, kuten esimerkiksi hankaamalla steriilillä harsotaitoksella, liottamalla keittosuolaliuoksessa, puhdistussienellä jne.
- d. Aseta antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos (esim. hypertoninen keittosuolaliuos tai 0,05-0,5 % klooriheksidiini) puhdistettuihin palohaavoihin ja jätä sidos paikalleen vähintään 2 tunnin ajaksi. Sidos koostuu steriilistä monikerroksisesta harsotaitoksesta tai samantyyppisestä ei-kudotusta, imevästä materiaalista. Steriili harsotaitos on kyllästetty antibakteerisella liuoksella ja se asetetaan välittömään kosketukseen koko palaneen alueen kanssa. Sen jälkeen sidos peitetään pehmeällä siteellä, esim. K-siteellä, joka pitää steriilin harsotaitoksen paikallaan. Kuivumisen ja haavan kontaminoitumisen estämiseksi steriilin harsotaitoksen pitää pysyä kosteana siihen asti kunnes se poistetaan ennen haavan puhdistamista. Märkä sidos on vaihdettava vähintään 12 tunnin välein, ellei NexoBrid-hoitoa tehdä välittömästi.
- e. Kun haava on ollut kostean sidoksen alla vähintään kahden tunnin ajan, poista pehmeä side ja steriili harsotaitos. Haava arvioidaan uudelleen, jotta voidaan varmistua siitä, että keratiinikerros (rakkulat) on saatu poistettua. Jos haava on syvä, hiiltynyt ja liekkien vaikutuksesta syntynyt, keratiinin poistaminen voi olla vaikeaa. Näissä tapauksissa haavaa on keratiinikerroksen poistamiseksi kaavittava huolellisesti harsotaitoksella tai puhdistussienellä.

## **2. Haavan valmistelu**

### **2.1. Valmistautuminen NexoBrid-valmisteen käyttöön**

- a. Huolehdi kivunhoidosta samalla tavoin kuin yleensä laaja-alaisessa sidosten vaihdossa; kivunhoito on aloitettava vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen levittämistä, kuten on kuvattu [kohdassa 1a](#).

- b. Puhdista haava huolellisesti ja poista keratiinikerros tai rakkulat kokonaan haava-alueelta, sillä keratiini estää karstan suoran kosketuksen NexoBrid-valmisteeseen kanssa ja estää siten karstan poistamisen NexoBrid-valmisteella.
- c. Poista kaikki paikallisesti käytetyt antibakteeriset lääkevalmisteet ennen NexoBrid-valmisteeseen käyttöä. Alueelle jääneet antibakteeriset lääkevalmisteet voivat heikentää NexoBrid-valmisteeseen tehoa.
- d. Suojaa käsiteltävää karsta-aluetta ympäröivä alue steriilillä parafiinivoiteella levittämällä voidetta muutaman sentin levyiselle alueelle käsiteltävän alueen ulkopuolelle, ks. [Kuva 1](#). Parafiinikerros ei saa päästä kosketuksiin käsiteltävän alueen kanssa, jotta se ei peitä karstaa ja estä sen suoraa kosketusta NexoBrid-valmisteeseen kanssa.
- e. Hiotut ihoalueet voivat ärtyä, jos NexoBrid pääsee niiden kanssa vahingossa kosketuksiin. Suojaa hiotut alueet levittämällä niille kerros steriiliä rasvaista voidetta tai rasvainen haavaside (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).
- f. Ehkäise mahdollinen haavapohjan verenvuoto suojaamalla akuutit haava-alueet, kuten viiltohaavat tai eskarotomiaviillot, steriilillä rasvaisella voidekerroksella tai rasvaisella haavasiteellä (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).
- g. Suihkuta palohaavaan steriiliä isotonista 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta. Haava on pidettävä kosteana koko käsittelytoimenpiteen ajan, ks. [Kuva 2](#).



**Kuva 1: Suojavoiteen levittäminen käsiteltävän alueen ympärille**



**Kuva 2: Steriilin isotonisen natriumkloridiliuoksen käyttö**

## 2.2. NexoBrid-valmisteeseen valmistaminen

- a. Määritä hoidon aikana tarvittava NexoBrid-määrä arvioimalla potilaan käsiteltävää haava-aluetta.

- b. NexoBrid-jauhe ja -geeli toimitetaan kahtena eri suuruisena määränä: 2 g:n NexoBrid-jauhe ja 20 g:n geeli, jota käytetään 1,5–3 mm:n paksuisena kerroksena, sekä 5 g:n NexoBrid-jauhe ja 50 g:n geeli, jota käytetään 1,5–3 mm:n paksuisena kerroksena.
- c. Sekoita tarpeen mukaan 2 g tai 5 g steriiliä NexoBrid-jauhetta vastaavasti 20 grammaan tai 50 grammaan steriiliä geeliä (suhde 1:10). NexoBrid-jauhe ja -geeli sekoitetaan pitkällä kielilastaimella potilaan sängyn vieressä niin että saadaan homogeeninen vaaleanruskea seos (ks. Kuva 3).



**Kuva 3: NexoBrid-jauheen ja -geelin homogeeninen seos**

### 3. NexoBrid-hoito

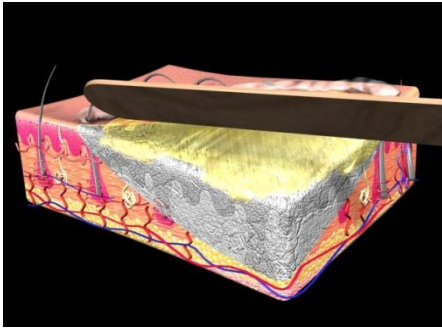
Kivun, haavatulehduksen, lisääntyneen verenvuototaipumuksen, systeemisten tulehdusreaktioiden sekä allergisten reaktioiden riskien vuoksi potilaita on tarkkailtava seuraavien oireiden varalta NexoBrid-hoidon aikana:

- kehon lämpötilan nousu
- paikalliset ja systeemiset tulehdusprosessit (esim. alhainen verenpaine, sydämen nopea syke) ja infektioprosessit
- tilat, jotka voivat edetä nopeammin tai pahentua ennalta ehkäisevän kipulääkityksen vaikutuksesta (kuten akuutti mahalaukun laajentuma, pahoinvointi ja äkillisen oksentelun riski sekä ummetus) tai profylaktisen antibiootihoidon vaikutuksesta (esim. ripuli). Paikallisten tai systeemisten allergisten reaktioiden merkit, kuten hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine, sydämen nopea syke, ihon turvotus, nokkosihottuma, muut ihoreaktiot, vatsavaivat tai tällaisten merkkien yhdistelmä.
- Allergiset reaktiot, systeemiset tulehdusreaktiot ja niiden oireet, kuten hypotensio, voivat olla vaikeita ja edellyttää välitöntä lääkehoitoa.
- mahdolliset vaikutukset hemostaasiin
- verenvuodon merkit
- ACE:n estäjiä saavien potilaiden verenpaine.

NexoBrid-valmisteella käsiteltävän alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta.

Kuvaus hoidon vaiheesta askel kerrallaan:

- a. Levitä NexoBrid-valmistetta kostutettuun palohaavaan 15 minuutin kuluessa sekoittamisesta 1,5-3 millimetrin paksuisena kerroksena (Kuva 4). NexoBrid-geeli levitetään siten, että se peittää koko haava-alueen ja täyttää parafiinisuojavaoidealueen sisäpuolelle jäävän alueen kokonaan (Kuva 5).



**Kuva 4: NexoBrid-valmisteen levittäminen käsiteltävälle alueelle**



**Kuva 5: NexoBrid-valmisteen peittäminen**

- b. Peitä haava (Kuva 6) steriilillä okklusiivisella kalvosidoksella, joka kiinnittyy haavaan levitettyyn steriiliin suojavaiteeseen. (Kuva 7). Okkluusiosidoksen pitää olla täynnä NexoBrid-geeliä, ja on varmistettava erityisen huolellisesti, ettei tämän sidoksen alle jää ilmaa. Painamalla okkluusiosidosta kevyesti suojavaiteen kohdalta varmistetaan okkluusiosidoksen kiinnittyminen steriiliin suojavaiteeseen ja NexoBrid-valmisteen kosketus koko käsiteltävän alueen kanssa.



## Kuva 6: Käsiteltävä alue



## Kuva 7: Steriilin okklusiivisen kalvosidoksen asettaminen

- c. Peitä sidoksella peitetty haava löysällä, paksulla ja pehmeällä sidoksella, joka pidetään paikallaan kiinnityssiteen avulla (Kuva 8).



## Kuva 8: Ulkoinen stabiloiva sidos

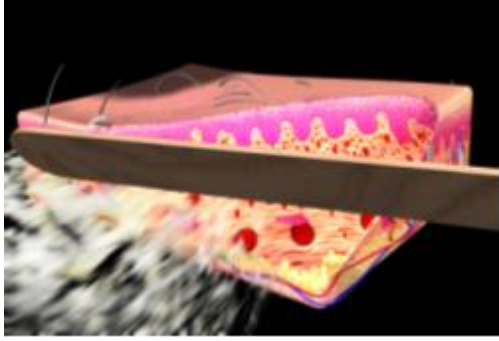
- d. Pidä sidos paikallaan 4 tunnin ajan.
- e. Hävitä kaikki käyttämättä jäänyt NexoBrid-geeli.

## 4. Nexobrid-hoidon jälkeen

### 4.1. NexoBrid-sidoksen poistaminen

- a. Käytä sopivia, kipua ennalta ehkäiseviä lääkevalmisteita (ks. kohta **Error! Reference source not found..a**).
- b. Kun NexoBrid-hoito on kestänyt 4 tuntia, okklusiosidos on poistettava aseptisesti.
- c. Poista suojavoide steriilillä tylpällä välineellä (esim. kielilastaimella).





**Kuva 9- Liuenneen karstan poistaminen**

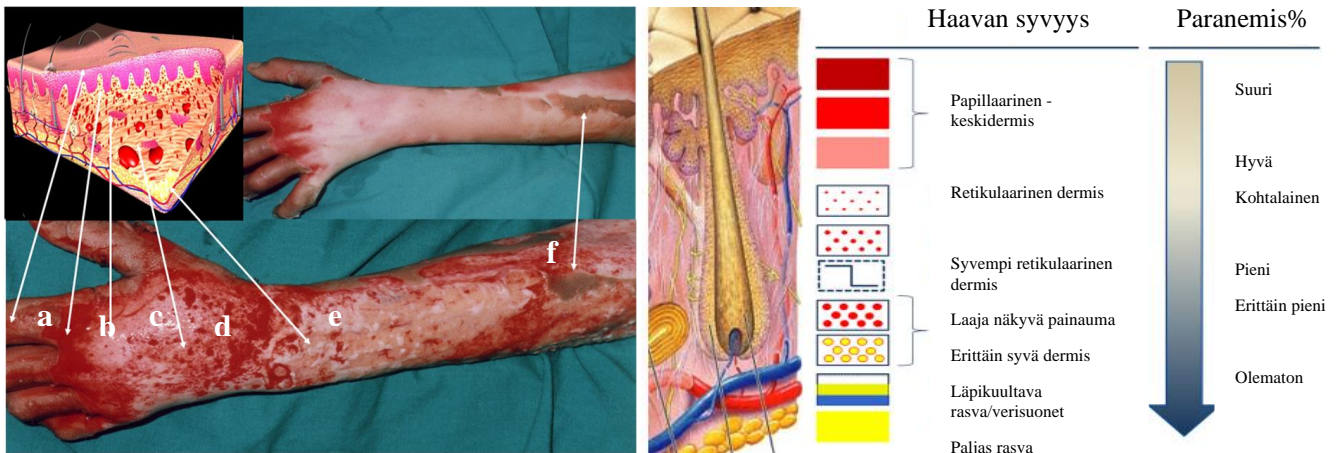
- d. Liuenneet karsta on poistettava haavasta. Poista se haavasta steriilillä tylpällä välineellä, (ks. Kuva 9).
- e. Pyyhi haava huolellisesti, ensin suurella steriilillä ja kuivalla harsotaitoksella tai liinalla ja sen jälkeen steriilillä harsotaitoksella tai liinalla, joka on kasteltu steriilillä isotonisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml; 0,9 %). Käsiteltyä aluetta on hangattava, kunnes näkyviin tulee vaaleanpunerva pinta, jossa on verta vuotavia kohtia, tai vaalea kudos. Hankaaminen ei poista liukenematonta kiinni jäänyttä karstaa.
- f. Aseta käsiteltävälle alueelle antibakteerisella liuoksella (esim. 0,05-0,5 % klooriheksidiini) kostutettu sidos vielä 2 tunniksi.

#### 4.2. Haavan arviointi

Kun haavaa on kasteltu antibakteerisella liuoksella 2 tunnin ajan (ks. 4.1.f), poista antibakteerinen liuos ja arvioi seuraavat haavan kuntoon liittyvät asiat (ks.

Kuva 10).

- puhdistuksen täydellisyys
- palovamman prosenttiosuus (%) kehon kokonaispinta-alasta ja palovamman syvyys, jotta voit päättää haavan jatkohoidosta.



## **Kuva 10: Haavan pohjan arviointi**

- a. palovammaton iho, jota NexoBrid ei ole vaurioittanut
- b. pinnallinen dermaalinen palovamma, jossa on verenvuotoa
- c. keskisyvä dermaalinen palovamma, jossa on hyvin säilynyt dermaalinen kollageenimatriksi
- d. syvä dermaalinen palovamma, jossa on laajempia ja toisistaan etäämpänä olevia, verta vuotavia hiussuonia ja hyvin ohut dermaalinen matriksi
- e. kolmannen asteen palovamma
- f. liukenematon karsta, jota suojaavat rakkulat, joita ei poistettu ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä.

### **5. NexoBrid-hoidon toistaminen**

NexoBrid-valmisteen annetaan vaikuttaa palovammaan 4 tuntia. Toista ja myöhempää levitystä ei suositella. NexoBrid-valmisteen käytöstä alueilla, joilla karstaa on vielä jäljellä ensimmäisen käyttökerran jälkeen, on erittäin vähän tietoa.

### **6. Haavan hoito NexoBrid-puhdistamisen jälkeen**

- Peitä kirurgisesti puhdistettu alue välittömästi puhdistuksen jälkeen väliaikaisilla tai pysyvillä ihon korvikkeilla tai sidoksilla kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi.
- Ennen kuin tuoreeltaan puhdistettu alue peitetään pysyvällä ihosiirteellä tai väliaikaisella ihon korvikkeella, on käytettävä eritettä imevää, kosteasta kuivaksi muuttuvaa sidosta jäljellä olevan, liuenneen karstan poistamiseksi.
- Puhdista ja siisti käsitelty pohja ennen graftien tai ensisijaisen sidoksen käyttöä esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen.

Haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, jotka eivät epitelisoidu, on peitettävä autograaftilla mahdollisimman pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen. Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograaftien) asettamista niiden päälle pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen. Peitä käsitelty haavan pohja viipymättä puhdistamisen jälkeen väliaikaisilla sidoksilla (kostutetut sidokset, allograftit tai ksenografit, perforoidut biologiset sidoskalvot jne.) ja pidä se kosteana kuivumisen estämiseksi, kunnes pysyvä siirre on asetettu. Rasvaisen voiteen käyttö kuivumisen estämiseksi ei ole suositeltavaa ennen autograaftilla peittämistä.

Poista väliaikaiset sidokset juuri ennen autograaftin asettamista, potilaan ollessa yleisnukutuksessa autograaftin ottamisen aikana. Valmistele sitten haava siirteiden asettamista varten pyyhkimällä ja kaapimalla haavan pohja fibriinikertymien poistamiseksi ja tukkeutuneiden verisuonten avaamiseksi.

Kuten aina autograaftia laitettaessa, siirre on asetettava puhtaalle ja elinkykyiselle pohjalle, stabiloitava niin ettei se liiku tai repeydy, ja sen päälle on asetettava ensin parafiiniharsotaitos, joka peitetään paksulla kerroksella absorboivia komprimoivia sidoksia. Negatiivisen paineen

sidosta voidaan käyttää graftin päällä muutaman päivän ajan graftin kiinnittymisen edistämiseksi. Graftin asettamisen jälkeen noudatetaan normaaleja hoitokäytäntöjä yhdistettynä arven kasvun säätelyyn (silikoniteippi ja painevaatteet).

Käsiteltyä dermaalista pohjaa voidaan hoitaa epitelisaatiota edistävällä tavalla käyttämällä sidosta, joka pitää pohjan kosteana, ehkäisee kuivumista ja kudoskuolemaa, ja luo hyvät olosuhteet epitelisaatiolle. Heti, kun granulaatiokudosta ilmenee (12–14 vuorokauden jälkeen), sitä on hoidettava lyhyillä (2-3 päivän) kortikosteroidivoidejaksoilla tai, jos epitelisaatio ja haavan sulkeutuminen eivät edisty, peittämällä parantumatta jääneet alueet autografteilla.

NexoBrid-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa haavojen, joissa oli näkyviä ja runsaita dermaalisia jäänteitä, annettiin parantua spontaanin epitelisoitumisen kautta asianmukaisen sidoksen alla. Useissa tapauksissa riittävää paranemista ei tapahtunut, jolloin myöhemmin oli suoritettava niiden peittäminen autograftilla, mikä johti haavan sulkeutumisen merkittäviin viivästymisiin. Haavan viivästynyt sulkeutuminen saattaa lisätä haavaan liittyvien komplikaatioiden riskiä (esim. siirteen epäonnistuminen, infektio). Sen vuoksi haavat, joissa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita ja joiden spontaanin epitelisaation todennäköisyys on heikko, on peitettävä autograftilla mahdollisimman pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen. Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograftien) asettamista niiden päälle pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen.

Kuten haavan pohja kirurgisen puhdistuksen jälkeen, käsitelty alue on peitettävä välittömästi väliaikaisella tai pysyvällä ihon korvikkeella tai sidoksella kuivumisen ja/tai pseudokarstan muodostumisen ja/tai infektion ehkäisemiseksi. Kun entsyymaattisesti puhdistettu alue peitetään tuoreeltaan pysyvällä ihosiirteellä (kuten autograftilla) tai väliaikaisella ihon korvikkeella (kuten allograftilla), käsitelty haavan pohja on siistittävä huolellisesti esimerkiksi harjaamalla tai kaapimalla, jotta sidos kiinnittyy siihen. Varo vahingoittamasta tai irrottamasta (kaapimasta) epiteelireunoja ja -saarekkeita ihoaavojen paranemis- ja epitelisoitumisvaiheessa.

Verensiirron tarve on havaittu sekä NexoBrid-valmisteella että tavanomaisesti hoidetuilla potilailla kaikissa hoitohaaroissa. 91,2 % verensiirroista MW2004-11-02-tutkimuksessa tehtiin liittyen sellaisiin kirurgisiin toimenpiteisiin ja niiden lähellä, joiden kirjallisuudessa on todettu liittyvän suoraan veren menetykseen [1,2].

Myöhäinen eksisio saattaa ehkä liittyä runsaampaan veren menetykseen [3,4] ja lääkärin on otettava tämä huomioon valitessaan tavanomaisella menetelmällä tai NexoBrid-valmisteella puhdistettujen haavojen sulkemismenetelmää.

## 7. Toimenpiteet, joilla minimoidaan tunnistettuja ja mahdollisia riskejä

Hoitavan lääkärin on oltava tietoinen seuraavista, jäljessä luetelluista riskeistä (ennen NexoBrid-hoitoa, sen aikana ja jälkeen). Näiden riskien minimoimiseksi tehtävät toimenpiteet on myös lueteltu jäljessä.

| Tärkeät tunnistetut riskit | NexoBrid-valmisteen käytön vaatimat riskien minimointiin tähtäävät toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kipu                       | <p>Ennalta ehkäisevä kivunhoito laaja-alaista sidosten vaihtoa koskevan tämänhetkisen yleisen käytännön mukaan. Kivunhoito on aloitettava vähintään 15 minuuttia ennen NexoBrid-valmisteen levittämistä.</p> <p>Esimerkkinä kipu-/rauhottavasta lääkityksestä on sopiva yhdistelmä fentanylä, midatsolaamia ja ketamiinia tai morfiinia ja palovammoihin erikoistuneissa hoitolaitoksissa yleisesti käytetyt vastaavat kivunhoitomenettelyt, joissa lääke annetaan boluksena tai tiputuksena laskimoon. Yhteistyöhaluisen potilaan asianmukainen valmistelu kertomalla odotettavissa olevan kivun luonteesta ja pituudesta voi vähentää tarvittavan lääkityksen tasoa ja määrää.</p> <p>Lääkärin harkinnan mukaan kehon alaosissa voidaan käyttää epiduraalipuudutusta ja yläraajoissa hermopuudutusta.</p> <p><i><b>Varo:</b> Kipua lievittäviä, paikallisesti palovammoihin käytettäviä lääkkeitä (kuten esimerkiksi geelejä, emulsiovoiteita, voiteita, nesteitä jne.) voidaan levittää hyvin rajoitetuille alueille, mutta niiden käytössä on oltava varovainen, koska niiden systeeminen imeytyminen laaja-alaisten palovammojen läpi voi olla vaarallista ja aiheuttaa yliherkkyyttä näille paikallispuudutteille.</i></p> |
| Kuume                      | <p>Käytä antibakteerisella liuoksella (esim. hypertoninen keittosuolaliuos, tai 0,05-0,5 % klooriheksadiini) kasteltua sidosta 2 tunnin ajan ennen NexoBrid-hoitoa (kuten tuoreen palovamman puhdistuksessa ja pesussakin) ja erityisesti sen jälkeen kuumeen vähentämiseksi.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Haavainfektio              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Käytä tavanomaisia paikallisen hoidon menetelmiä, esim. haavan kostuttamista antibakteerisella/antimikrobisella liuoksella, estämään bakteerikontaminaatiota ja haavan infiltraatiota.</li> <li>• Älä levitä NexoBrid-valmistetta karstaan, joka on pahasti kontaminoitunut.</li> <li>• Haava on puhdistettava, pestävä ja kostutettava ennen NexoBrid-valmisteen käyttöä. Nämä toimenpiteet suojaavat haavaa estämällä sen kuivumista ja mikrobikontaminaatiota. Haavan hoito aloitetaan rutiininomaisella yleispuhdistuksella ja -pesulla, jossa poistetaan kaikki karkeat kontaminantit, noki ja rakkulat.</li> <li>• Jos NexoBrid-valmistetta ei levitetä heti ensimmäisen puhdistuksen ja pesun päätteeksi, haavaan asetetaan antibakteerisella liuoksella kasteltu sidos (esim. hypertoninen keittosuolaliuos, tai 0,05-0,5 % klooriheksidiini) ja se jätetään paikalleen vähintään 2 tunnin ajaksi tai siihen asti, kunnes NexoBrid-valmiste levitetään. Sen jälkeen sidos peitetään</li> </ul>                                                                                                                                                                                  |

| Tärkeät tunnistetut riskit                     | NexoBrid-valmisteen käytön vaatimat riskien minimointiin tähtäävät toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <p>pehmeällä siteellä, esim. K-siteellä, joka pitää steriilin harsotaitoksen paikallaan. Kuivumisen ja haavan ristikontaminoitumisen estämiseksi steriilin harsotaitoksen pitää pysyä kosteana siihen asti kunnes se poistetaan ennen haavan kirurgista puhdistamista.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen kostea steriilisidos ja pehmeä side poistetaan ennen NexoBrid-valmisteen levitystä. Haava arvioidaan uudelleen, jotta voidaan varmistua siitä, että keratiinikerros (rakkulat) on saatu poistettua. Jos haava on syvä, hiiltynyt ja liekkien vaikutuksesta syntynyt, keratiinin poistaminen voi olla vaikeaa. Tällöin haavaa on kaavittava perusteellisesti harsotaitoksella tai puhdistussienellä keratiinikerroksen poistamiseksi.</li> <li>• Jos NexoBrid levitetään myöhemmin, kasteltu sidos on vaihdettava vähintään 12 tunnin välein.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Haavan täydellisen sulkeutumisen viivästyminen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos haavassa on kolmannen asteen ja syvien palovammojen alueita, jotka eivät epitelisoidu, se on peitettävä autografitilla mahdollisimman pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen.</li> <li>• Myös syvien toisen asteen palovammojen kohdalla on huolellisesti harkittava pysyvien ihosiirteiden (esim. autograftien) asettamista niiden päälle pian NexoBrid-puhdistamisen jälkeen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Allergiset reaktiot                            | <p>Vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa (ilmenemismuotoinaan esimerkiksi ihottuma, eryteema, hypotensio, takykardia) on raportoitu NexoBrid-puhdistusta saavilla potilailta.</p> <p>Kirjallisuudessa on raportoitu bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita (kuten anafylaktisia reaktioita ja muita välittömiä reaktioita, joiden ilmenemismuotoja ovat olleet esimerkiksi bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot). Lisäksi on raportoitu viivästyneitä allergisia ihoreaktioita (keiliittiä) pitempiäaikaisen dermaalisen altistuksen (suuvesi) jälkeen sekä epäilyä herkistymistä oraalisen altistuksen ja työperäisen toistuvan hengitystiealtistuksen jälkeen.</p> <p>NexoBrid-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos epäillään yliherkkyyttä bromelaiinille, ananakselle tai jollekin Debrase-/NexoBrid-jauheen tai -geelivehikkelin apuaineelle*.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ihoaltistuksen jälkeen NexoBrid on huuhdeltava pois vedellä ihon herkistymisriskin pienentämiseksi.</li> <li>• NexoBrid-valmisteen (proteiinivalmiste) mahdollisuus herkistymisen aiheuttamiseen on otettava huomioon, jos potilaat altistuvat myöhemmin uudelleen bromelaiinia sisältäville tuotteille.</li> <li>• Palovammapotilaiden tavanomaisen tarkkailun (esim. vitaalimerkit, veritilavuuden sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt, täydellinen verenkuva sekä</li> </ul> |

| Tärkeät tunnistetut riskit                          | NexoBrid-valmisteen käytön vaatimat riskien minimointiin tähtäävät toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p>seerumin albumiinin ja maksaentsyymien pitoisuus) lisäksi NexoBrid-hoidon yhteydessä potilasta on tarkkailtava paikallisten ja systeemisten allergisten reaktioiden merkkien varalta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Työperäisestä bromelaiinin hengitystiealtistuksesta on raportoitu seuranneen herkistymistä. Herkistyminen on voinut johtua bromelaiinijauheen hengittämisestä. Bromelaiinin aiheuttamia allergisia reaktioita ovat esimerkiksi anafylaktiset reaktiot ja muut välittömät reaktiot, joiden ilmenemismuotoja ovat esimerkiksi bronkospasmi, angioedeema, urtikaria sekä limakalvo- ja gastrointestinaaliset reaktiot. Tämä pitää huomioida, kun NexoBrid-jauhe sekoitetaan geeliin. Jauhetta ei saa vetää henkeen.</li> <li>• Valmisteen joutumista silmiin pitää välttää. Jos valmistetta pääsee silmiin, huuhtelee niitä runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan.</li> </ul>                                                                                                                                |
| Tärkeät mahdolliset riskit                          | NexoBrid-valmisteen käytön vaatimat riskien minimointiin tähtäävät toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lisääntynyt verenvuototaipumus                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromelaiinin oraalisen käytön jälkeen havaittuina mahdollisina vaikutuksina on raportoitu verihiutaleiden aggregaation vähenemistä ja partiaalisen tromboplastiiniajan kohtalaista pidentymistä. <i>In vitro</i>- ja eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että bromelaiini voi myös lisätä fibrinolyysiä.</li> <li>• Potilaita on tarkkailtava koagulaatiopoikkeavuuksien mahdollisten merkkien varalta. Jos on havaittu jokin kliinisesti relevantti vaikutus, varmista, että se on laantunut ennen kuin jatkat NexoBrid-valmisteen käyttöä.</li> <li>• NexoBrid-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on hyytymishäiriöitä, matalia verihiutalearvoja ja lisääntynyt verenvuotoriski muista syistä, esim. peptiset haavat ja sepsis.</li> <li>• Potilaita on tarkkailtava koagulaatiopoikkeavuuksien mahdollisten merkkien varalta.</li> <li>• Määrättäessä samanaikaisesti muita, hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä on noudatettava varovaisuutta ja tarkkailtava potilasta.</li> </ul> |
| Vaikea ärsytys                                      | Jotta välttyttäisiin hiertyneen tai vammautuneen ihon mahdolliselta ärsyyntymiseltä, minkä tahaton kosketus NexoBrid-valmisteen kanssa voi aiheuttaa, sekä mahdolliselta haavapohjan verenvuodolta, on akuutteja haava-alueita, kuten viiltohaavoja tai eskarotomiaviiltoja suojattava steriilillä rasvaisella voidekerroksella tai rasvaisella haavasiteellä (esim. vaseliinia sisältävä sideharso).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Lisääntynyt kuolleisuus potilailla, joilla on jokin | NexoBrid-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on kardiopulmonaarisia sairauksia tai krooninen tai akuutti keuhkosairaus tai -vamma (esim. savun hengittämisestä aiheutunut vamma).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Tärkeät tunnistetut riskit                                                                                                                                                                                                                               | NexoBrid-valmisteen käytön vaatimat riskien minimointiin tähtäävät toimenpiteet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| kardiopulmonaarinen sairaus                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Käyttöaiheiden vastainen käyttö kasvojen palovammoihin, perineaali- tai genitaalialueelle, Debrase/NexoBrid-valmisteen yksittäinen käyttö yhdellä hoitokerralla haavoihin, jotka ovat suurempia kuin 15 % kehon kokonaispinta-alasta, käyttö toistuvasti | <p>Valmisteyhteenvedossa on näitä koskevat asianmukaiset lausunnot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohta 4.2 (Annostus ja antotapa): “NexoBrid-valmisteella käsiteltävän alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta ... NexoBrid-valmisteella käsiteltävän haava-alueen koko ei saa ylittää 15 % kehon kokonaispinta-alasta. Toista ja myöhempää levitystä ei suositella”.</li> <li>• Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:<br/><u>Palovammat, joista on vain vähän tai ei ollenkaan kokemusta:</u><br/>”NexoBrid-valmisteen käytöstä seuraavissa tapauksissa ei ole kokemusta:<br/>- perineaali- tai genitaalialueen palovammat<br/>- sähkön aiheuttamat palovammat. NexoBrid-valmisteen käytöstä kasvojen palohaavoihin on vain vähän tietoja. Näillä potilailla NexoBrid-valmistettä on käytettävä varoen. Silmät on suojattava huolellisesti kasvojen palovammojen hoidon aikana käyttämällä suojaavaa vaseliinivoidetta.”</li> </ul> |

\* Kirjallisuudessa on raportoitu ristiylherkkyyttä bromelaiiniin ja papaiiniin sekä lateksin proteiinien, mehiläisen myrkyin ja oliivipuun siitepölyn välillä.

## POTILAAN TARKKAILU NEXOBRID-VALMISTEEN KÄYTÖN JÄLKEEN

Palovammapotilaiden tavanomaisen tilan tarkkailun (esim. vitaalimerkit, veritilavuuden sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt, täydellinen verenkuva ja seerumin albumiinin ja maksaentsyymien pitoisuus) lisäksi NexoBrid-hoidon yhteydessä on tarkkailtava seuraavia seikkoja:

- kehon lämpötilan nousu
- paikallisten ja systeemisten tulehdusprosessien (esim. alhainen verenpaine, sydämen nopea syke) ja infektioprosessien merkit
- tilat, jotka voivat edetä nopeammin tai pahentua ennalta ehkäisevän kipulääkityksen vaikutuksesta (kuten akuutti mahalaukun laajentuma, pahoinvointi ja äkillisen oksentelun riski sekä ummetus) tai profylaktisen antibiootihoidon vaikutuksesta (esim. allergia, ripuli)
- paikallisten tai systeemisten allergisten reaktioiden merkit, kuten hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine, sydämen nopea syke, ihon turvotus, nokkosihottuma, muut ihoreaktiot, vatsavaivat tai niiden yhdistelmä
- mahdolliset vaikutukset hemostaasiin (ks. edellä).
- verenvuodon merkit
- bromelaiini saattaa voimistaa fluorourasiilin ja vinkristiinin vaikutuksia. Potilaita on tarkkailtava lisääntyneen myrkyllisyyden varalta.
- ACE:n estäjiä saavien potilaiden verenpaine.

Profylaktisia toimenpiteitä (esim. nenä-mahaletkun asettaminen) on ryhdyttävä tekemään tarvittaessa.

## **EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN**

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Teitä pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista myyntiluvan haltijalle ja Fimealle:

|                                                                                |                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MediWound GmbH<br>SafetyMediwound@primevigilance.com<br>Puh. +31 0800-22232425 | www-sivusto: www.fimea.fi<br>Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus<br>Fimea<br>Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri<br>PL 55<br>00034 FIMEA |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Hyväksytty 12.5.2020 (Fimea)

### **Kirjallisuusviitteet**

- 1 Mzezewa, S., et al., A prospective double blind randomized study comparing the need for blood transfusion with terlipressin or a placebo during early excision and grafting of burns. *Burns*, 2004. 30(3): s. 236-40
- 2 Luo, G., et al., Blood loss during extensive escharectomy and auto-microskin grafting in adult male major burn patients. *Burns*, 2011. 37(5): s. 790-93
3. Kagan R. et al., American burn association white paper. *Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes*. American burn association, 2009
- 4 Desai, M.H., et al., Early burn wound excision significantly reduces blood loss. *Ann Surg*, 1990. 211(6): p. 753-9; discussion 759-62