

MATERIAŁ SZKOLENIOWY JEST OBOWIĄZKOWY JAKO WARUNEK POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W CELU DALSZEGO ZMINIMALIZOWANIA WAŻNYCH WYBRANYCH ZAGROŻEŃ, CO MOGLYBY ZAPEWNIĆ ELEMENTY DO WŁĄCZENIA DO NARZĘDZIA SZKOLENIOWEGO.

MATERIAŁY SZKOLENIOWE

Głównym celem niniejszych materiałów szkoleniowych jest poinformowanie personelu medycznego w ośrodkach leczenia oparzeń o następujących kwestiach:

1. Instrukcja użycia produktu NexoBrid.
2. Wymagane działania minimalizujące zagrożenia, dla których wykazano skuteczność zmniejszania ważnych zagrożeń bezpieczeństwa, takich jak ból, gorączka i zakażenie rany, które zidentyfikowano i leczono w ramach działań korygujących podczas programu rozwoju klinicznego NexoBrid.
3. Wymagane działania minimalizujące zagrożenia odnośnie potencjalnych zagrożeń, takich jak zwiększona skłonność do krwawienia, ciężkie podrażnienie, reakcja alergiczna, zwiększona umieralność u pacjentów z chorobą sercowo-płucną i podczas stosowania w niezatwierdzonych wskazaniach.
4. Działania monitorujące po podaniu produktu NexoBrid.

WPROWADZENIE:

Oparzenia są jednymi z najcięższych urazów w nowoczesnych, rozwiniętych częściach świata, a jeszcze bardziej w mniej rozwiniętych regionach.

Martwe tkanki pooparzeniowe mogą być różnej grubości i mieć różny wygląd w zależności od przyczyny, głębokości i stopnia urazu. Mogą obejmować część lub całą grubość skóry, a nawet głębsze tkanki.

Martwe tkanki są pożywką do rozwoju bakterii i z tego powodu są źródłem zakażenia, zanieczyszczenia i posocznicy, które mogą ostatecznie prowadzić do zgonu pacjenta. Obecność martwych tkanek sprzyja rozszerzeniu uszkodzenia na sąsiadujące, zdrowe tkanki i uniemożliwia dokładne rozpoznanie. Bardzo często stopień i głębokość uszkodzenia tkanek można określić dopiero po kilku dniach po obrażeniu, gdy uszkodzenie rozszerzyło się na sąsiadujące tkanki.

Niektóre badania podkreślają związek między obecnością martwych tkanek a pogorszeniem ogólnej odpowiedzi immunologicznej, zjawiskiem, które sprzyja rozwojowi posocznicy. Oparzenia obwodowe, zwłaszcza kończyn, mogą powodować zwiększenie ciśnienia śródmiąższowego i kompartmentowego (wywołane oparzeniem ciśnienie kompartmentowe, ang. Burn Induced Compartment Pressure, BICS) z trwałym uszkodzeniem tkanek miękkich, nerwów i mięśni.

Martwe tkanki uniemożliwiają rozpoczęcie procesu gojenia rany (epitelializacja). Takie opóźnienie powoduje tworzenie się tkanek ziarninowych, które później przekształcą się w ciężką i deformującą bliznę (gojenie przez ziarninowanie).

Jak najwcześniejsze usunięcie martwych tkanek (oczyszczenie) w celu zapobiegnięcia powikłaniom powiązanych z martwymi tkankami jest podstawowym zagadnieniem nowoczesnego leczenia oparzeń.

INFORMACJE OGÓLNE O PRODUKCIE NEXOBRID®

Opis produktu:

Nowatorski, enzymatyczny produkt leczniczy do usuwania martwych tkanek do zastosowania miejscowego.

Liofilizowana, jałowa mieszanina enzymów proteolitycznych (koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę) z łodygi ananasa

Postać produktu:

Fiolka ze jałowym, liofilizowanym proszkiem (2 g lub 5 g)

Butelka ze jałowym nośnikiem żelowym (20 g lub 50 g)

Wskazania do stosowania produktu:

Usuwanie martwych tkanek u dorosłych z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i pełnej grubości.



INSTRUKCJA UŻYCIA – PODRĘCZNIK OPISUJĄCY LECZENIE KROK PO KROKU:

PRZED PRZEPISANIEM PRODUKTU NEXOBRID:

Fachowy personel medyczny i lekarz prowadzący (specjalista ds. oparzeń) powinni znać następujące informacje przed przepisaniem produktu Nexobrid.

- Produkt Nexobrid powinien być stosowany wyłącznie przez wyszkolony fachowy personel medyczny w specjalistycznych ośrodkach leczenia oparzeń.

- Całkowita powierzchnia ciała (ang. *Total Body Surface Area*, TBSA) leczonego oparzenia powinna być ograniczona do 15% TBSA, ponieważ dane farmakokinetyczne na temat stosowania produktu na powierzchnię większą niż 15% TBSA są ograniczone oraz z powodu zgłoszeń dotyczących występowania koagulopatii, obserwowanych w badaniach na zwierzętach. Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% całkowitej powierzchni ciała (ang. *Total Body Surface Area*, TBSA).
- Stosowanie produktu NexoBrid jest przeciwwskazane u pacjentów z uczuleniem na substancję czynną, czyli koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, na ananasy lub papainę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W literaturze opisano krzyżową wrażliwość między bromelainą a papainą, jak również białkami lateksowymi, jadem pszczołim oraz pyłkami drzewa oliwnego.
- Fachowy personel medyczny musi być świadomy potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej podczas kolejnego stosowania produktu NexoBrid na oparzenia i u pacjentów podczas ponownej ekspozycji w późniejszym czasie na produkty zawierające bromelainę.
- Fachowy personel medyczny musi być świadomy ryzyka zwiększonej umieralności pacjentów z chorobami sercowo-płucnymi. Z tego powodu produkt NexoBrid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą sercowo-płucną i chorobą płuc, w tym z urazem oparzeniowym płuc i podejrzeniem urazu oparzeniowego płuc.

WSTĘPNE OCZYSZCZENIE

Przed zastosowaniem produktu NexoBrid lekarz prowadzący musi znać następujące informacje

- Leczenie produktem NexoBrid jest związane z bólem. Z tego powodu lekarz prowadzący musi zastosować odpowiednie leczenie przeciwbólowe i musi podać pacjentowi profilaktyczne leki przeciwbólowe/uspokajające przed zastosowaniem produktu NexoBrid.
- Lekarz prowadzący musi zastosować opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym na oczyszczone oparzenia i pozostawić go na miejscu na co najmniej 2 godziny w celu nawilżenia rany i zminimalizowania możliwości zakażenia rany i gorączki.
- W celu zapobieżenia możliwemu podrażnieniu otaczającej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid lekarz prowadzący musi zastosować warstwę jałowej tłustej maści do ochrony takich obszarów.
- Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid i możliwemu krwawieniu z łożyska rany, obszary bardzo zranione, takie jak rany szarpane lub nacięcia odbarczające (escharotomia), należy chronić warstwą jałowej, tłustej maści lub tłustym opatrunkiem (np. opatrunek z gazy nasączonej parafiną).

Lekarz prowadzący powinien postępować zgodnie z opisaną poniżej procedurą oczyszczania rany (punkt 1) i procedurą wstępnego oczyszczenia i przygotowania rany (punkt 2).

1. Oczyszczenie rany

Przed oczyszczeniem początkowa pielęgnacja rany oparzeniowej rozpoczyna się od standardowego czyszczenia w celu usunięcia dużych zanieczyszczeń, sadzy i pęcherzy. Następująca procedura oczyszczenia rany ma również na celu ochronę rany poprzez zapobiegnięcie wysuszeniu i zanieczyszczeniu mikroorganizmami.

- a. Konieczne jest podanie profilaktycznych leków przeciwbólowych/uspokajających zgodnie z wytycznymi rutynowego i powszechnie stosowanego leczenia przeciwbólowego podczas zmiany rozległego opatrunku i oczyszczania rany oparzeniowej. Jest to stosowane w celu zapewnienia bezbolesnej pielęgnacji rany, tak aby cały przebieg leczenia (produktem NexoBrid) był przeprowadzany w sposób komfortowy dla pacjenta.
- b. Usunąć opatrunki i przerwać stosowanie miejscowo podanych leków w obszarze rany. Leki miejscowe (takie jak związki srebra lub jodu) mogą zakłócać działanie produktu NexoBrid®.
- c. Dokładnie oczyścić ranę roztworem soli w wodzie, mydłem lub roztworem przeciwbakteryjnym według decyzji lekarza. Należy usunąć pęcherze (powierzchniową warstwę keratyny), stosując normalne procedury, takie jak wycieranie jałową gazą, moczenie roztworem soli, czyszczenie gąbką itp.
- d. Zastosować opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym (np. hipertoniczny roztwór soli, 3-5% Sulfamylon lub 0,05-0,5% chlorheksydyna) na oczyszczone oparzenia i pozostawić na miejscu przez co najmniej 2 godziny. Opatrunek składa się z wielu warstw jałowej, chłonnej gazy lub podobnego, nietkanego materiału chłonnego. Jałowa gaza jest nasączona roztworem przeciwbakteryjnym i należy ją zastosować w taki sposób, aby miała styczność z całym oparzoną obszarem. Następnie opatrunek należy przykryć puszystym bandażem, takim jak bandaż K, aby jałowa gaza nie przemieszczała się. Opatrunek z jałowej gazy powinien pozostać wilgotny aż do jego usunięcia przed rozpoczęciem zabiegu oczyszczania w celu zapobiegnięcia wysuszeniu i dużemu zanieczyszczeniu oparzenia. Nasączony opatrunek musi być zmieniany co najmniej co 12 godzin, jeśli leczenie produktem NexoBrid nie jest natychmiast przeprowadzane.
- e. Po namoczeniu rany przez co najmniej dwie godziny zdjąć puszysty bandaż i opatrunek z jałowej gazy. Należy ponownie ocenić ranę w celu zapewnienia, że usunięta jest powierzchniowa warstwa keratyny (pęcherze). W przypadku głębokich, zwęglonych oparzeń płomieniami może być trudne usunięcie keratyny. W celu usunięcia warstwy keratyny może być konieczne w takich przypadkach dokładne skrobanie gazą lub gąbką.

2. Przygotowanie rany

2.1. Przygotowanie do naniesienia produktu NexoBrid

- a. Zastosować leczenie przeciwbólowe zgodnie z powszechnym postępowaniem w przypadku zmiany rozległego opatrunku; powinno się ono rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid, jak opisano w [punkcie 1a](#).
- b. Dokładnie oczyścić ranę i usunąć z obszaru rany powierzchniową warstwę keratyny lub pęcherze, ponieważ keratyna izoluje martwą tkankę od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid i uniemożliwia jej usunięcie przy pomocy tego produktu.
- c. Usunąć miejscowo zastosowane leki przeciwbakteryjne przed naniesieniem produktu NexoBrid. Pozostające przeciwbakteryjne produkty lecznicze mogą wpływać na działanie produktu NexoBrid, zmniejszając jego skuteczność.
- d. Otoczyć obszar, z którego ma być usunięta martwa tkanka, klejącą barierą jałowej maści parafinowej poprzez naniesienie w odległości kilku centymetrów na zewnątrz leczonego obszaru, patrz [Ryc. 1](#). Nie może dojść do kontaktu warstwy parafinowej z leczonym obszarem, aby zapobiec przykryciu martwej tkanki i w ten sposób jej odizolowanie od bezpośredniego kontaktu z produktem NexoBrid.
- e. Chronić obszary otartej skóry przed możliwym podrażnieniem poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid, nakładając warstwę jałowej tłustej maści, lub tłustym opatrunkiem (np. opatrunek z gazy nasączonej parafiną).
- f. Aby zapobiec możliwemu krwawieniu z łożyska rany, obszary bardzo zranione, takie jak rany szarpane lub nacięcia odbarczające (escharotomia), należy chronić warstwą jałowej, tłustej maści lub tłustym opatrunkiem (np. opatrunek z gazy nasączonej parafiną).
- g. Ranę oparzeniową spryskać jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Podczas stosowania produktu rana musi być wilgotna [Ryc. 2](#).



Ryc. 1: Zastosowanie bariery klejącej wokół leczonego obszaru



Ryc. 2: Zastosowanie jałowego izotonicznego roztworu chlorku sodu

2.2. Przygotowanie produktu NexoBrid

- a. Ocenić docelowy obszar rany u pacjenta w celu określenia ilości produktu NexoBrid do zastosowania podczas leczenia.
- b. Proszek i podłoże żelowe NexoBrid są dostarczane w dwóch różnych wielkościach: 2 g proszku NexoBrid i 20 g podłoża żelowego do pokrycia (100 cm²) rany oparzeniowej warstwą o grubości 1,5-3 mm lub ~ 1% całkowitej powierzchni ciała osoby dorosłej lub 5 g proszku NexoBrid i 50 g podłoża żelowego do pokrycia rany oparzeniowej warstwą o grubości 1,5-3 mm lub 2,5% całkowitej powierzchni ciała osoby dorosłej.
- c. Wymieszać 2 g lub 5 g jałowego proszku NexoBrid zgodnie z potrzebą z 20 g lub 50 g jałowego podłoża żelowego (stosunek 1:10). Proszek i podłoże żelowe NexoBrid miesza się za pomocą jałowej szpatułki lekarskiej przy łóżku pacjenta, aż do uzyskania jednorodnej, jasnobrązowej mieszaniny (patrz [Ryc. 3](#)).



Ryc. 3: Jednorodna mieszanina proszku i podłoża żelowego NexoBrid

3. Leczenie produktem Nexobrid (oczyszczenie)

Z powodu potencjalnego ryzyka wystąpienia bólu, zakażenia rany, wybroczyn, krwawień, ogólnoustrojowych reakcji zapalnych i reakcji alergicznych, należy monitorować pacjentów pod kątem następujących parametrów podczas leczenia produktem NexoBrid:

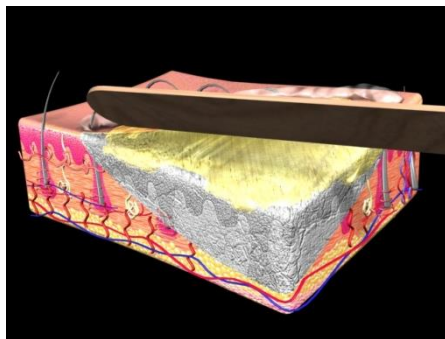
- podwyższenie temperatury ciała,
- objawy miejscowego i ogólnoustrojowego procesu zapalnego (na przykład niskie ciśnienie krwi, szybka akcja serca) i zakażenia,

- Stany, które mogą zostać wywołane lub pogorszyć się przez stosowanie leków przeciwbólowych (np. ostre rozszerzenie żołądka, nudności i ryzyko nagłych wymiotów, zaparcia) lub profilaktyki antybiotykowej (np. alergia, biegunka)
- Objawy miejscowych lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, takie jak trudności z oddychaniem, niskie ciśnienie krwi, szybka akcja serca, obrzęk skóry, pokrzywka, zaczerwienienie skóry, inne reakcje skórne, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej lub połączenie powyższych objawów,
- reakcje alergiczne, ogólnoustrojowe reakcje zapalne oraz objawy takie jak hipotensja mogą być ciężkie i mogą wymagać natychmiastowej pomocy medycznej,
- możliwy wpływ na hemostazę
- objawy krwawienia,
- ciśnienie krwi u pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny.

Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% \pm 3% całkowitej powierzchni ciała (ang. *Total Body Surface Area*, TBSA).

Opis krok po kroku fazy oczyszczania:

- a. Produkt NexoBrid nanieść miejscowo na nawilżoną ranę w ciągu 15 minut po mieszaniu, w warstwie o grubości od 1,5 do 3 milimetrów ([Ryc. 4](#)). Żel NexoBrid nanosi się w taki sposób, aby pokrywał cały obszar rany, wypełniając cały obszar ograniczony klejącą barierą jałowej maści parafinowej ([Ryc. 5](#)).



Ryc. 4: Naniesienie produktu NexoBrid na leczony obszar



Ryc. 5: Pokrycie produktem NexoBrid

- b. Przykryć ranę (Ryc. 6) jałowym okluzyjnym opatrunkiem foliowym przylegającym do zastosowanej bariery jałowego klejącego materiału (Ryc. 7). Żel NexoBrid musi wypełniać cały opatrunek okluzyjny i należy zadbać o to, aby nie pozostało pod nim powietrze. Delikatnie przycisnąć opatrunek okluzyjny w obszarze kontaktu z klejącą barierą, aby zapewnić przyleganie folii okluzyjnej do jałowej bariery klejącej i uzyskać całkowite pokrycie produktem NexoBrid obszaru leczonego.



Ryc. 6: Leczony obszar



Ryc. 7: Zastosowanie jałowego okluzyjnego opatrunku foliowego

- c. Przykryć opatrzoną ranę luźnym, grubym puszystym opatrunkiem, przymocowanym bandażem (Ryc. 8).



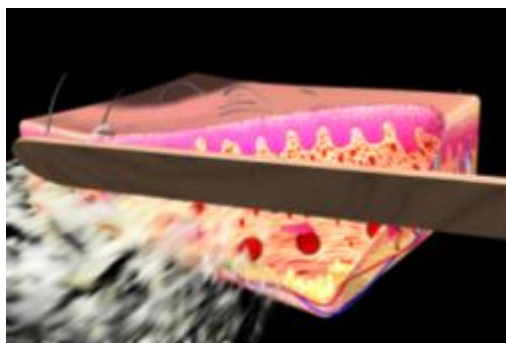
Ryc. 8: Zewnętrzny opatrunek stabilizujący

- d. Opatrunek pozostawić na miejscu przez 4 godziny.
e. Wyrzucić pozostałości nieużytego żelu NexoBrid.

4. Po oczyszczeniu

4.1. Usuwanie opatrunku z produktem NexoBrid

- a. Podać odpowiednie profilaktyczne przeciwbólowe produkty lecznicze (patrz [punkt 1.a](#)).
- b. Po 4 godzinach leczenia produktem NexoBrid zdjąć okluzyjny opatrunek foliowy z zastosowaniem technik aseptycznych.
- c. Usunąć barierę klejącą przy użyciu jałowego narzędzia o tępych krawędziach (np. szpatułki lekarskiej).



Ryc. 9: Usuwanie rozpuszczonej martwej tkanki

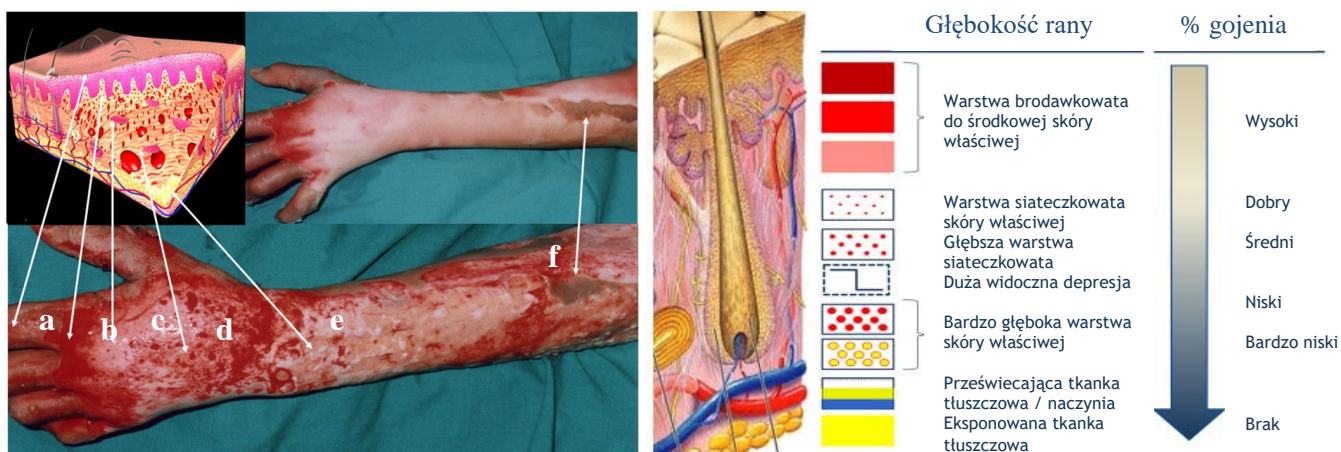
- d. Rozpuszczona martwa tkanka musi być usunięta z rany. Zetrzeć ją jałowym narzędziem o tępych krawędziach w sposób pokazany na [Ryc. 9](#).
- e. Wytrzeć dokładnie ranę, najpierw dużą suchą jałową gazą lub serwetą, a następnie jałową gazą lub serwetą nasączoną jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wycierać leczony obszar aż do pojawienia się różowawej powierzchni z krwawiącymi punktami lub białawej tkanki. Wycieranie nie doprowadzi do usunięcia przylegającej nierozpuszczonej martwej tkanki w obszarach, gdzie nadal pozostała.
- f. Nałożyć opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym (np. 3-5% sulfamylon lub 0,05-0,5% chlorheksydyna) na leczony obszar na kolejne 2 godziny.

4.2. Ocena rany

Po namoczeniu rany roztworem przeciwbakteryjnym przez 2 godziny (patrz 4.1.f) usunąć roztwór przeciwbakteryjny i ocenić ranę pod kątem następujących punktów w sposób przedstawiony na

Ryc. 10.

- Kompletność oczyszczenia
- % TBSA i głębokość oparzenia w celu ustalenia dalszego leczenia rany.



Ryc. 10: Ocena łoży rany

- Nieoparzona skóra, niezraniona produktem NexoBrid
- Powierzchniowe oparzenie skóry z krwawieniem
- Oparzenie skóry średniej głębokości z dobrze zachowaną matrycą kolagenową skóry
- Głębokie oparzenie skóry z większymi i szerszymi krwawiącymi naczyniami włoszczykowymi i bardzo cienką matrycą skórną
- Oparzenie pełnej grubości
- Nierozpuszczone martwe tkanki chronione pęcherzem, który nie był usunięty przed zastosowaniem produktu NexoBrid

5. Powtórne oczyszczenie

Produkt NexoBrid należy pozostawić w kontakcie z oparzeniem na okres 4 godzin. Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji. Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania produktu NexoBrid w miejscach, w których pozostała martwa tkanka po pierwszej aplikacji.

6. Pielęgnacja rany po oczyszczeniu

- Niezwłocznie po oczyszczeniu przykryć oczyszczony obszar tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem w celu zapobiegania wysuszeniu i (lub) powstaniu rzekomej martwej tkanki i (lub) zakażenia.
- Przed zastosowaniem stałego pokrycia skóry lub tymczasowego zamiennika skóry na świeżo oczyszczonym enzymatycznie obszarze musi być zastosowany nawilżający opatrunek wysychający w celu usunięcia pozostałości rozpuszczonej martwej tkanki.
- Przed zastosowaniem przeszczepów lub opatrunku pierwotnego oczyścić i odświeżyć oczyszczone dno rany, np. przez szczotkowanie lub skrobanie, w celu zapewnienia przyczepności opatrunku.

Rany z obszarami oparzeń pełnej grubości i głębokich oparzeń, gdzie nie nastąpiła epitelializacja, muszą być poddane przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu produktem NexoBrid. Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu produktem NexoBrid. Przykryć oczyszczoną łożę

rany niezwłocznie po oczyszczeniu i utrzymywać ją wilgotną aż do wykonania trwałego przeszczepu, za pomocą opatrunków tymczasowych (zwilżenie, przeszczepy allogeniczne lub ksenoprzeszczepy, perforowane biologiczne opatrunki itp.) w celu zapobiegnięcia wysuszeniu. Przed przeszczepem autologicznym nie jest zalecane stosować tłustej maści w celu zapobiegnięcia wysuszeniu.

Tuż przed przeszczepem autologicznym, gdy pacjent jest w znieczuleniu ogólnym do pobrania przeszczepu autologicznego, usunąć opatrunki tymczasowe, następnie wytrzeć i zeszkrobać naturalną powierzchnię oczyszczonej łoży w celu usunięcia osadów fibryny i otworzenia zablokowanych naczyń krwionośnych jako przygotowanie do przeszczepu.

Jak w przypadku każdego zabiegu przeszczepu autologicznego, przeszczep należy nanosić na czystą i żywotną łożę, ustabilizowaną w celu zapobiegania przemieszczaniu i ocieraniu i opatrzoną pierwszą warstwą gazy parafinowej, pokrytej grubą warstwą chłonnych opatrunków uciskających. Na kilka dni na przeszczep można założyć opatrunek podciśnieniowy w celu wsparcia przyjęcia przeszczepu. Pielęgnacja po przeszczepie następuje zgodnie ze standardowym leczeniem i jest połączona z modulacją blizny (powierzchnia silikonowa i odzież ciśnieniowa).

Oczyszczoną łożę skóry można leczyć w celu epitelializacji na skórze właściwej poprzez używanie opatrunków, które będą utrzymywać łożę wilgotną, zapobiegając wysuszeniu i obumieraniu tkanek i zapewniając warunki do epitelializacji. Należy kontrolować tkankę ziarninową niezwłocznie, gdy się pojawi (po upływie 12-14 dni), poprzez krótkie (2-3 dni) cykle stosowania maści kortykosteroidowej lub – jeśli epitelializacja i zamknięcie rany nie postępują – poprzez przeszczep autologiczny niewygojonych obszarów.

W badaniach produktu NexoBrid rany z widocznymi i licznymi pozostałościami skóry pozostawiono pod właściwym opatrunkiem do wygojenia przez spontaniczną epitelializację. W kilku przypadkach gojenie było opóźnione i na późniejszym etapie wymagane było wykonanie przeszczepu autologicznego, prowadząc do opóźnień zamknięcia rany. Opóźnienie zamknięcia rany może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem powikłań związanych z raną (np. odrzucenie przeszczepu, zakażenie). Z tego powodu rany z obszarami oparzeń pełnej grubości bez uzasadnionego prawdopodobieństwa spontanicznej epitelializacji należy poddać przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu produktem NexoBrid. Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu produktem NexoBrid.

Jak w przypadku chirurgicznie oczyszczonego dna rany, w celu zapobiegania wysuszeniu i (lub) powstaniu rzekomej martwej tkanki i (lub) zakażenia należy niezwłocznie przykryć oczyszczony obszar tymczasowym lub stałym zamiennikiem skóry lub opatrunkiem. W razie zastosowania stałego pokrycia skóry (np. przeszczepu autologicznego) lub tymczasowego zamiennika skóry (np. przeszczepu allogenicznego) na świeżo oczyszczonym enzymatycznie

obszarze należy dołożyć starań, aby czyścić i odświeżać oczyszczone dno rany, np. przez szcietkowanie lub skrobanie, w celu zapewnienia przyczepności opatrunku. Podczas leczenia ran skórnych będących w procesie epitelializacji należy zachować ostrożność, aby nie uszkodzić i nie usunąć (zeskrobać) krawędzi i wysepek komórek nabłonka.

Konieczność przetoczenia krwi obserwowano u pacjentów leczonych produktem NexoBrid i pacjentów otrzymujących standardowe leczenie; w obu leczonych grupach. 91,2% przetoczeń krwi w badaniu MW2004-11-02 miało miejsce w pobliżu i było wyraźnie powiązanych z zabiegami chirurgicznymi, które są uznawane w piśmiennictwie jako bezpośrednio powiązane z utratą krwi [1,2].

Późna operacja z resekcją może być prawdopodobnie powiązana z większą utratą krwi [3,4] i powinno być to uwzględnione przez lekarzy podczas doboru strategii chirurgicznej zamknięcia ran oczyszczonych z zastosowaniem standardowego leczenia i produktu NexoBrid.

7. Działania minimalizujące zagrożenia odnośnie zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń

Lekarz prowadzący powinien być świadomy następujących zagrożeń (przed, w czasie i po leczeniu produktem NexoBrid), które są wymienione poniżej. Odpowiednie działania mające na celu zmniejszenie i zminimalizowanie tych zagrożeń są wymienione poniżej

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	Wymagane działania w celu zminimalizowania zagrożenia podczas stosowania produktu NexoBrid
Ból	<p>Zastosować profilaktyczne leczenie przeciwbólowe, które jest powszechnie stosowane podczas zmian rozległych opatrunków w aktualnym standardowym leczeniu. Leczenie przeciwbólowe należy rozpocząć co najmniej 15 minut przed zastosowaniem produktu NexoBrid.</p> <p>Przykładem leczenia przeciwbólowego/uspokajającego jest właściwe skojarzenie fentanylu, midazolamu i ketaminy lub morfiny i podobnych leków przeciwbólowych zgodnie z powszechną praktyką w ośrodkach leczenia oparzeń, które można podać dożylnie w postaci bolusa i kroplówki. Dawki i ilość stosowanych leków można zmniejszyć przez odpowiednie przygotowanie współpracującego pacjenta, tłumacząc mu charakter i długość przewidywanego bólu.</p> <p>Znieczulenie zewnątrzoponowe lub analgezję można zastosować w przypadku leczenia dolnych obszarów ciała, a blokadę splotów nerwowych w przypadku kończyn górnych według decyzji lekarza.</p> <p>Ostrzeżenie: Miejscowe leki przeciwbólowe (takie jak żele, kremy, maści, płyny itp.) na oparzenia można stosować na bardzo ograniczonych obszarach, ale należy zachować ostrożność podczas ich stosowania, ponieważ ich wchłanianie ogólnoustrojowe przez powierzchnię rozległych oparzeń może być niebezpieczne i może spowodować nadwrażliwość na takie miejscowe leki znieczulające.</p>
Gorączka	<p>Zastosować zwilżenie roztworem przeciwbakteryjnym (np. hipertoniczny roztwór soli, 3-5% sulfamylon lub 0,05-0,5% chlorheksydyna) przez 2 godziny przed (tak jak w przypadku oczyszczania i mycia świeżego oparzenia), a zwłaszcza po leczeniu produktem NexoBrid w celu zmniejszenia gorączki.</p>
Zakażenie rany	<ul style="list-style-type: none"> • Zastosować standardowe techniki leczenia miejscowego w celu zapobiegnięcia zanieczyszczeniu bakteryjnemu i infiltracji rany, takie jak zwilżenie roztworem przeciwbakteryjnym/przeciw mikrobowym. • Nie stosować produktu NexoBrid w przypadku bardzo zanieczyszczonych martwych tkanek. • Przed zastosowaniem produktu NexoBrid wymagane jest oczyszczenie rany, wymycie i nawilżenie w celu ochrony rany poprzez zapobiegnięcie wysuszeniu i zanieczyszczeniu mikroorganizmami; początkowe leczenie rany oparzeniowej rozpoczyna się od ogólnego i rutynowego oczyszczania oraz wymycia, usuwającego wszystkie większe czynniki zanieczyszczające, sadzę i pęcherze.

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	Wymagane działania w celu zminimalizowania zagrożenia podczas stosowania produktu NexoBrid
	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli produkt NexoBrid nie jest zastosowany bezpośrednio po wstępnym oczyszczeniu i wymyciu, na ranę zastosować opatrunek nasączony roztworem przeciwbakteryjnym (np. hipertoniczny roztwór soli, 3-5% Sulfamylon lub 0,05-0,5% chlorheksydyna) i pozostawić na miejscu przez co najmniej 2 godziny lub do czasu zastosowania produktu NexoBrid. Następnie opatrunek należy przykryć puszystym bandażem, takim jak bandaż K, aby jałowa gaza nie przemieszczała się. Opatrunek z jałowej gazy powinien pozostać wilgotny aż do jego usunięcia przed rozpoczęciem zabiegu oczyszczania w celu zapobiegnięcia wysuszeniu i dużemu zanieczyszczeniu rany. • Przed zastosowaniem produktu NexoBrid należy zdjąć pierwszy nawilżony sterylny opatrunek i puszysty bandaż. Należy ponownie ocenić ranę w celu zapewnienia, że usunięta jest powierzchniowa warstwa keratyny (pęcherze). W przypadku głębokich, zwęglonych oparzeń płomieniami może być trudne usunięcie keratyny. W celu usunięcia warstwy keratynowej może być konieczne w takim przypadku dokładne skrobanie gazą lub gąbką. • W przypadku opóźnienia zastosowania produktu NexoBrid, nasączony opatrunek należy zmieniać co najmniej co 12 godzin.
Opóźnienie czasu do całkowitego zamknięcia rany	<ul style="list-style-type: none"> • Rany z obszarami oparzeń pełnej grubości i głębokich oparzeń, gdzie nie nastąpi epitelializacja, muszą być poddane przeszczepowi autologicznemu jak najszybciej po oczyszczeniu produktem NexoBrid. • Wymagane jest również staranne rozważenie umieszczenia stałego pokrycia skóry (np. przeszczepów autologicznych) na głębokich ranach z oparzeniami pośredniej grubości wkrótce po oczyszczeniu produktem NexoBrid.
Bezpośrednia inhibicja substratów CYP2C8/CYP2C9 przez produkty Debrase/NexoBrid	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólna ekspozycja na produkt NexoBrid może prowadzić do interakcji z lekami, które są substratami CYP2C8/2C9, na przykład z amiodaronem, paklitakselem, loperamidem, warfaryną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. • Jednoczesne stosowanie produktu NexoBrid z tymi lekami wymaga zachowania specjalnych środków ostrożności. Nie wiadomo, w jakim stopniu produkt NexoBrid jest wchłaniany przez organizm i w jakim stopniu może wpływać na te leki.
Reakcje alergiczne	<p>Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji (z objawami, takimi jak: wysypka, rumień, niedociśnienie, tachykardia) u pacjentów, u których stosowano oczyszczanie produktem NexoBrid.</p> <p>W literaturze opisywano przypadki reakcji alergicznych na bromelainę (w tym reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami, jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit).</p>

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	Wymagane działania w celu zminimalizowania zagrożenia podczas stosowania produktu NexoBrid
	<p>Ponadto zgłaszano przypadki skórnej reakcji alergicznej typu opóźnionego (zapalenie czerwieni wargowej) po długotrwałej ekspozycji skórnej (płyn do płukania jamy ustnej), jak również podejrzenie uczulenia po ekspozycji doustnej oraz wielokrotnej ekspozycji zawodowej dróg oddechowych.</p> <p>Stosowanie produktu NexoBrid jest przeciwwskazane w przypadku podejrzenia nadwrażliwości na bromelainę, ananasy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą proszku lub żelowego nośnika Debrase/NexoBrid*.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W razie ekspozycji skóry należy spłukać wodą produkt NexoBrid, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo uczulenia skóry. • W razie ponownej ekspozycji w późniejszym czasie pacjentów na produkty zawierające bromelainę należy wziąć pod uwagę możliwość wywołania uczulenia przez produkt NexoBrid (produkt białkowy). • Oprócz rutynowego monitorowania pacjentów z oparzeniami (np. parametry czynności życiowych, stan gospodarki płynów/wody/elektrolitów, pełna morfologia krwi, stężenie albuminy w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych) należy monitorować pacjentów leczonych produktem NexoBrid pod kątem objawów miejscowych lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych. • Zgłaszano przypadki dotyczące wystąpienia uczulenia po wielokrotnej ekspozycji zawodowej dróg oddechowych na bromelainę. Uczulenie może występować ze względu na wdychanie bromelainy w postaci proszku. Reakcje alergiczne na bromelainę obejmują reakcje anafilaktyczne i inne reakcje typu natychmiastowego z takimi objawami jak skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz reakcje dotyczące błony śluzowej oraz żołądka i jelit. Należy wziąć to pod uwagę, mieszając proszek NexoBrid z podłożem żelowym. Proszku nie należy wdychać. • Należy unikać przypadkowego kontaktu z oczami. W przypadku kontaktu oczu z produktem należy przepłukiwać oczy dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut.
Ważne potencjalne zagrożenia	Wymagane działania w celu zminimalizowania zagrożenia podczas stosowania produktu NexoBrid

Zwiększona skłonność do krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> • Zgłaszano zmniejszenie agregacji płytek krwi i umiarkowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny jako możliwy skutek podania doustnego bromelainy. Dane z badań <i>in vitro</i> i na zwierzętach wskazują na to, że bromelaina może również sprzyjać fibrynolizie. • Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zaburzeń krzepnięcia. W przypadku zaobserwowania klinicznie istotnego działania należy upewnić się, że ustąpiło przed kolejnym zastosowaniem produktu NexoBrid. • Produkt NexoBrid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia, małą liczbą płytek krwi i zwiększonym ryzykiem krwawienia z innych przyczyn, takich jak wrzody trawienne i posocznica. • Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zaburzeń krzepnięcia. • W razie przepisania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych mających wpływ na krzepliwość konieczne jest zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjenta.
Ciężkie podrażnienie	Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej lub uszkodzonej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid i możliwemu krwawieniu z łożyska rany, obszary bardzo zranione, takie jak rany szarpane lub nacięcia odbarczające (escharotomia), należy chronić warstwą jałowej, tłustej maści lub tłustym opatrunkiem (np. opatrunek z gazy nasączonej parafiną).
Zwiększona umieralność pacjentów z chorobą sercowo-płucną	Produkt NexoBrid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą sercowo-płucną i przewlekłą lub ostrą chorobą płuc lub urazem płuc (tzn. urazem spowodowanym wdychaniem dymu).
Stosowanie w niezatwierdzonych wskazaniach w oparzeniach twarzy, krocza lub narządów płciowych, jedno zastosowanie produktu Debrase/Nexobrid na rany >15% TBSA podczas jednego zabiegu, stosowanie w kilku aplikacjach	<p>Do ChPL dodano odpowiednie fragmenty tekstu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkt 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania): „Nie należy stosować produktu NexoBrid na więcej niż 15% całkowitej powierzchni ciała (TBSA) ... Produktem NexoBrid może być leczona łączna powierzchnia rany wynosząca nie więcej niż 15% TBSA. Nie zaleca się drugiej i kolejnej aplikacji.” • Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

	<p><u>Oparzenia, odnośnie których nie ma doświadczenia lub jest ono ograniczone:</u></p> <p>„Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu NexoBrid na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oparzenia krocza i narządów płciowych, - oparzenia elektryczne. <p>Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania produktu NexoBrid na rany oparzeniowe twarzy. Produkt NexoBrid należy stosować z zachowaniem ostrożności u tego typu pacjentów. W trakcie leczenia oparzeń twarzy należy dokładnie chronić, stosując klejącą barierę z maści parafinowej.”</p>
<p>Interakcje produktów Debrase/NexoBrid z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekami przeciwwkrzepliwymi/rozrzedzającymi krew, • 5-FU i winkrystyną, • lekami hipotensyjnymi, • lekami działającymi depresyjnie na układ nerwowy. 	<p>W oparciu o założenia teoretyczne lub opublikowaną literaturę, produkt NexoBrid może wchodzić w interakcje z niektórymi lekami. Znaczenie kliniczne tego typu interakcji jest jednak nieznane.</p>

* W literaturze opisano krzyżową wrażliwość między bromelainą a papainą, jak również białkami lateksowymi, jadem pszczelim oraz pyłkami drzewa oliwnego.

MONITOROWANIE PACJENTÓW PO PODANIU PRODUKTU NEXOBRID

Oprócz rutynowego monitorowania pacjentów z oparzeniami (np. parametry czynności życiowych, stan gospodarki płynów/wody/elektrolitów, pełna morfologia krwi, stężenie albuminy w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych) należy monitorować pacjentów leczonych produktem NexoBrid pod kątem następujących parametrów:

- Podwyższenie temperatury ciała.
- Objawy miejscowego i ogólnoustrojowego procesu zapalnego (na przykład niskie ciśnienie krwi, szybka akcja serca) i zakażenia.
- Stany, które mogą zostać wywołane lub pogorszyć się przez stosowanie leków przeciwbólowych (np. ostre rozszerzenie żołądka, nudności i ryzyko nagłych wymiotów, zaparcia) lub profilaktyki antybiotykowej (np. alergia, biegunka).
- Objawy miejscowych lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, takie jak trudności z oddychaniem, niskie ciśnienie krwi, szybka akcja serca, obrzęk skóry, pokrzywka, zaczerwienienie skóry, inne reakcje skórne, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej lub połączenie powyższych objawów.
- Zwiększona skłonność do krwawienia (patrz wyżej).
- Objawy krwawienia.
- Bromelaina może nasilać działanie fluorouracylu i winkrystyny. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nasilonych działań toksycznych.

- Ciśnienie krwi u pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny.

Leczenie lub działania profilaktyczne (np. wprowadzenie zgłębnika nosowo-żołądkowego) należy rozpocząć zgodnie ze wskazaniem.

Piśmiennictwo

- 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): p. 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): p. 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