

NexoBrid prášek a gel pro přípravu gelu

Koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem

EDUKAČNÍ MATERIÁLY PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY V POPÁLENINOVÝCH CENTRECH



TENTO LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PODLÉHÁ DALŠÍMU SLEDOVÁNÍ. TO UMOŽNÍ RYCHLÉ ZÍSKÁNÍ NOVÝCH INFORMACÍ O BEZPEČNOSTI. ŽÁDÁME ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY, ABY HLÁSILI JAKÁKOLI PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY.

JAKÉKOLI PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÝ NEBO NEOČEKÁVANÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK A JINÉ SKUTEČNOSTI ZÁVAŽNÉ PRO ZDRAVÍ LÉČENÝCH OSOB MUSÍ BÝT HLÁŠENO STÁTNÍMU ÚSTAVU PRO KONTROLU LÉČIV. PODROBNOSTI O HLÁŠENÍ NAJDETE NA: [HTTP://WWW.SUKL.CZ/NAHLASIT-NEZADOUCI-UCINEK](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek). ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ JE STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV, ODDĚLENÍ FARMAKOVIGILANCE, ŠROBÁROVA 48, PRAHA 10, 100 41, EMAIL: FARMAKOVIGILANCE@SUKL.CZ.

VZDĚLÁVACÍ MATERIÁL JE POVINNOU PODMÍNKOU REGISTRACE; CÍLEM JE DÁLE MINIMALIZOVAT VÝZNAMNÁ VYBRANÁ RIZIKA

Hlavním cílem tohoto vzdělávacího materiálu je poskytnout zdravotnickým pracovníkům v popáleninových centrech následující informace:

1. Návod k použití přípravku NexoBrid.
2. Požadované činnosti minimalizující rizika, u nichž je prokázáno, že jsou účinné pro zmenšení významných bezpečnostních rizik, jakými jsou bolest, pyrexie a infekce rány; tato rizika byla identifikována a řešena nápravnými akcemi v rámci programu klinického vývoje přípravku NexoBrid.
3. Požadované činnosti minimalizující potenciální rizika, kterými jsou zvýšená tendence ke krvácení, závažné podráždění, alergické reakce a zvýšená mortalita u pacientů s kardiopulmonálními onemocněními a použití způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku („off-label“).
4. Sledování po podání přípravku NexoBrid.

ÚVOD:

V moderních rozvinutých částech světa představují popáleniny jedno z nejtěžších traumat; pro méně rozvinuté oblasti to platí dvojnásob.

Podle příčiny, hloubky a rozsahu traumatu může mít popáleninový příškvár (eschara) různou tloušťku a vzhled. Může zahrnovat část nebo celou tloušťku kůže a dokonce hlubší tkáň.

Odumřelá eschara je prostředím pro růst bakterií a proto je zdrojem infekce, kontaminace a sepse, které nakonec mohou vést ke smrti pacienta. Přítomnost eschary podporuje šíření poškození na sousední zdravé tkáně a brání přesné diagnóze. Velmi často lze rozsah a hloubku poškození tkání určit až za několik dní po poranění, poté, co se poškození rozšířilo na okolní tkáně.

Některé studie zdůrazňují souvislost mezi přítomností eschary a zhoršením celkové imunitní odpovědi, což je jev, který podporuje sepsi.

Obvodové popáleniny, zejména ty, které se nalézají na končetinách, mohou způsobovat zvýšení tlaku v intersticiu a v kompartmentu (Burn Induced Compartment Pressure: BICS) s trvalým poškozením měkkých tkání, nervů a svalů.

Eschara brání zahájení procesu hojení tkání (epitelizaci). Toto opoždění vede ke tvorbě granulační tkáně, ze které později vznikne výrazná a deformující jizva (hojení per secundam intentionem).

Základem moderní léčby popálenin je co nejčasnější odstranění eschary (débridement), které zabrání vzniku komplikací souvisejících s escharou.

OBEČNÉ ZÁKLADNÍ INFORMACE O PŘÍPRAVKU NEXOBRID®

Popis přípravku:

Nový enzymatický léčivý přípravek pro odstraňování eschar k lokální aplikaci.

Lyofilizovaná sterilní směs proteolytických enzymů (koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem) ze stonku rostliny ananasu.

Balení přípravku:

Injekční lahvička sterilního lyofilizovaného prášku (2 g nebo 5 g)

Lahev sterilního gelového vehikula (20 g nebo 50 g)

Indikace přípravku:

Odstranění eschary (popáleninového příškvary) u dospělých s termickými popáleninami stupně IIb (deep partial-thickness burn) a III (full-thickness burn).

NÁVOD K POUŽITÍ – PODROBNÉ POKYNY K LÉČBĚ:

Více informací o produktu NexoBrid naleznete také v souhrnu údajů o přípravku (SPC), který je součástí tohoto edukačního materiálu.

PŘED PŘEDPISÁNÍM PŘÍPRAVKU NEXOBRID:

Zdravotnický pracovník a ošetřující lékař (odborník na popáleniny) si při předepisování přípravku NexoBrid musí být vědomi následujících skutečností.

- Přípravek NexoBrid mají aplikovat pouze kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci ve specializovaných popáleninových centrech.
- Vzhledem k omezeným farmakokinetickým informacím u pacientů s popálenou plochou větší než 15 % TBSA (*Total Body Surface Area*, TBSA) a vzhledem k příhodám s koagulopatiemi, které byly pozorovány ve studiích na zvířatech, léčené popáleniny nesmí přesahovat plochu více než 15 % z celkového tělesného povrchu. Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % z celkového tělesného povrchu (TBSA).
 - Použití přípravku NexoBrid je kontraindikováno u pacientů alergických na léčivou látku představovanou koncentrátem proteolytických enzymů obohacených bromelainem, ananas nebo papain, nebo na kteroukoli pomocnou látku. V literatuře je popsána zkřížená senzitivita mezi bromelainem a papainem, latexovými proteiny, včelím jedem, a pyly olivovníku.
- Zdravotničtí pracovníci si musí být vědomi potenciálního rizika alergické reakce při opakovaném podání přípravku NexoBrid u popálenin a při opakovaném vystavení pacientů účinkům přípravků s obsahem bromelainu.
- Zdravotničtí pracovníci si musí být vědomi rizika zvýšené mortality u pacientů s kardiopulmonálními onemocněními. Proto se přípravek NexoBrid musí používat s opatrností u pacientů s kardiopulmonálním a pulmonálním onemocněním, včetně pulmonálního popáleninového traumatu a při podezření na pulmonální popáleninové trauma.

PŘÍPRAVA DÉBRIDEMENTU

Před podáním přípravku NexoBrid si ošetřující lékař musí být vědom následujících skutečností:

- Léčba přípravkem NexoBrid je bolestivá. Ošetřující lékař proto musí zavést vhodnou léčbu bolesti a před aplikací přípravku NexoBrid preventivně podat vhodná analgetika/sedativa.
- Ošetřující lékař musí na očištěné popáleniny aplikovat krytí namočené v antibakteriálním roztoku a ponechat jej na místě nejméně po dobu 2 hodin, aby se minimalizovala možnost infekce rány a vzniku pyrexie.
- Aby se zabránilo případnému podráždění okolní kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid, musí ošetřující lékař na tato místa jako ochranu nanést vrstvu sterilní mastné masti.

Ošetřující lékař musí dodržovat postup čištění rány (bod 1) a postup přípravy rány před débridementem (bod 2), které jsou popsány níže.

1. Čištění rány

Před débridementem se ošetření popáleniny zahajuje standardním čištěním, kterým se odstraní všechny hrubé nečistoty, saze a puchýře. Cílem následujícího postupu čištění rány je chránit ránu před vysycháním a kontaminací mikroorganismy.

- a. Během rozsáhlé výměny krytí popálenin a čištění rány musí být pacientovi preventivně podána analgetika/sedativa spolu s běžnou a zavedenou léčbou bolesti. Cílem je zajistit bezbolestnou péči o ránu tak, aby celá léčba (přípravkem NexoBrid) byla pro pacienta pohodlná.
- b. Sejměte obvazy a odstraňte všechny lokálně aplikované léky z rány. Lokální léčivé přípravky (jako jsou například sloučeniny stříbra nebo jódu) mohou interferovat s aktivitou přípravku NexoBrid®.
- c. Ránu důkladně očistěte fyziologickým roztokem, mýdlem nebo antibakteriálním roztokem, podle rozhodnutí lékaře. Puchýře (vrchní keratinovou vrstvu) je nutno odstranit pomocí obvyklých postupů, například otřením sterilní gázou, namočením do fyziologického roztoku, pomocí čisticí houbičky atd.
- d. Aplikujte krytí namočené do antibakteriálního roztoku (např. hypertonický roztok chloridu sodného, 3-5% sulfamylon nebo 0,05-0,5% chlorhexidin) na čištěné popáleniny a ponechte je na místě nejméně po dobu 2 hodin. Tento obvaz se skládá z několika vrstev sterilní absorpční gázy nebo podobného netkaného absorpčního materiálu. Sterilní gáza se nechá nasáknout antibakteriálním roztokem a přiloží se na celou plochu popáleniny tak, aby s ní byla v přímém kontaktu. Na tuto vrstvu se pak aplikuje načechnuté krytí, například kompresní obvaz, které bude přidržovat sterilní gázu na místě. Sterilní gázové krytí musí zůstat vlhké až do sejmutí před débridementem, aby se zabránilo vysychání a hrubé kontaminaci popáleniny. Pokud ihned neprovedete léčbu přípravkem NexoBrid, musí se namočené krytí vyměňovat nejméně každých 12 hodin.
- e. Po nejméně dvě hodiny trvajícím namáčení rány sejměte načechnuté krytí a sterilní gázu. Znovu vyšetřete ránu a ujistěte se, že byla odstraněna vrchní keratinová vrstva (puchýře). U hluboce spálených ran a při sežehnutí plamenem může být odstranění keratinu obtížné. V takových případech může odstranění keratinové vrstvy vyžadovat důkladné oškrabání gázou nebo čisticí houbičkou.

2. Příprava rány

2.1. Příprava k aplikaci přípravku NexoBrid

- a. Stejně jako v případě rozsáhlé výměny krytí se musí podávat odpovídající analgetická léčba, která má být zahájena nejpozději 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid, jak je popsáno v [bodě Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.a](#).
- b. Ránu pečlivě vyčistěte a odstraňte z ní vrchní keratinovou vrstvu nebo puchýře, jelikož keratin izoluje escharu od přímého kontaktu s přípravkem NexoBrid a zabraňuje odstranění eschary přípravkem NexoBrid.
- c. Před nanesením přípravku NexoBrid odstraňte všechny lokálně aplikované antibakteriální léčivé přípravky. Zbytky antibakteriálních léčivých přípravků by mohly interferovat s aktivitou přípravku NexoBrid a snižovat tak jeho účinnost.

- d. Okolí oblasti, ze které chcete odstranit escharu, je nutné ohraničit adhezivní bariérou ze sterilní parafínové masti nanesené několik centimetrů vně léčené oblasti – viz [Obrázek 1](#). Parafínová vrstva nesmí přijít do kontaktu s oblastí, kterou je třeba ošetřit, aby nedošlo k překrytí eschary, což by zabránilo v přímém kontaktu s přípravkem NexoBrid.
- e. Aby se zabránilo podráždění odřené kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid, mohou se tato místa chránit vrstvou sterilní mastné masti.
- f. Na popáleninu se musí nastříkat sterilní izotonický roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Během aplikace musí zůstat rána vlhká – viz [Obrázek 2](#).



Obrázek 1: Aplikace adhezivní bariéry kolem léčené oblasti



Obrázek 2: Aplikace sterilního izotonického roztoku chloridu sodného

2.2. Příprava přípravku NexoBrid

- a. Vyšetřete léčenou oblast s ránou, abyste zjistili, jaké množství přípravku NexoBrid se má během léčby použít.
- b. NexoBrid prášek a gel se dodávají ve dvou různých množstvích: 2 g NexoBrid prášek plus 20 g gel na pokrytí 100 cm² nebo 5 g NexoBrid prášek plus 50 g gel na pokrytí popáleniny o ploše 250 cm².
- c. Podle potřeby smíchejte 2 g nebo 5 g přípravku NexoBrid sterilní prášek s 20 g nebo 50 g sterilního gelu (v poměru 1:10). NexoBrid prášek a gel se smíchají pomocí sterilní ústní špachtle u pacientova lůžka, až vznikne homogenní světle hnědá směs (viz [Obrázek 3](#)).



Obrázek 3: Homogenní směs prášku a gelu NexoBrid

3. Léčba přípravkem NexoBrid (débridement)

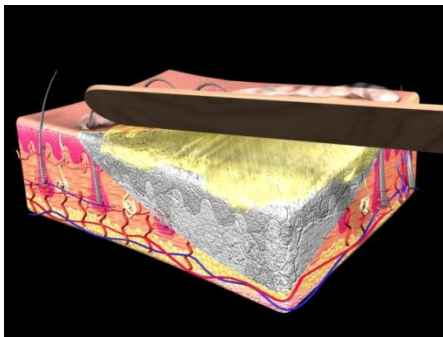
Vzhledem k možnému riziku bolesti, infekce rány a zvýšené tendenci ke krvácení se musí u pacientů léčených přípravkem NexoBrid sledovat:

- zvýšení tělesné teploty,
- známky lokálního nebo systémového zánětlivého nebo infekčního procesu,
- stavy, které se mohou urychlit nebo zhoršit premedikací analgetik (např. dilatace žaludku, nauzea a riziko náhlého zvracení, zácpa) nebo antibiotickou profylaxí (např. průjem),
- známky lokální nebo systémové alergické reakce,
- možné vlivy na hemostázu.

Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % z celkového tělesného povrchu (*Total Body Surface Area, TBSA*).

Podrobný popis léčebné fáze débridementu:

- a. Přípravek NexoBrid aplikujte v tloušťce 1,5 až 3 milimetry lokálně na vlhkou rannou plochu popáleniny do 15 minut od smíchání (**Obrázek 4**). NexoBrid gel se aplikuje tak, aby překryl celou plochu rány a vyplnil celou plochu, ohraničenou adhezivní bariérou tvořenou sterilní parafinovou mastí (**Obrázek 5**).



Obrázek 4: Aplikace přípravku NexoBrid na léčenou oblast



Obrázek 5: Překrytí celé léčené plochy přípravkem NexoBrid

- b. Rána ([Obrázek 6](#)) se potom musí překrýt sterilním okluzivním filmem, který přilne k materiálu sterilní adhezivní bariéry aplikované podle pokynů výše ([Obrázek 7](#)). Přípravek NexoBrid gel musí vyplnit celé okluzivní krytí, zvláštní pozornost se musí věnovat tomu, aby pod okluzivní krytí nevniknul vzduch. V oblasti kontaktu s adhezivní bariérou jemně zatlačte na okluzivní krytí, abyste zajistili dobrou přilnavost mezi adhezivní bariérou a okluzivním filmem a aby ošetřovaná oblast byla tak zcela chráněna přípravkem NexoBrid.



Obrázek 6: Léčená oblast



Obrázek 7: Překrytí sterilním okluzivním filmem

- c. Zakrytá rána se musí volně překrýt silnou vrstvou načechraného krytí, které se připevní obvazem ([Obrázek 8](#)).



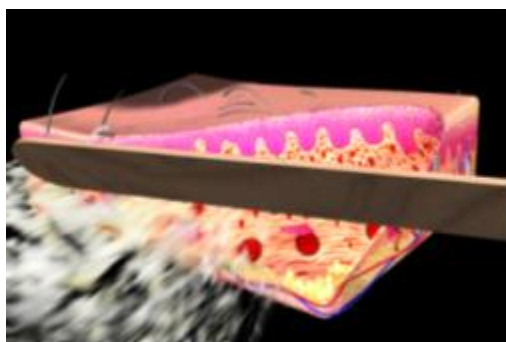
Obrázek 8: Vnější stabilizační krytí

- d. Krytí musí zůstat na místě po dobu 4 hodin.
- e. Zlikvidujte všechny nespotřebovaný přípravek NexoBrid gel.

4. Po débridementu

4.1. Odstranění krytí z přípravku NexoBrid

- a. Aplikujte preventivní analgezií ve formě vhodných léčivých přípravků (viz [bod Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.](#) a).
- b. Po 4 hodinách léčby přípravkem NexoBrid se musí okluzivní obvaz odstranit za použití aseptických postupů.
- c. Adhezivní bariéra se musí odstranit za použití sterilního nástroje s tupou hranou (např. ústní špachtle).



Obrázek 9: Odstranění rozpuštěné eschary

- d. Rozpuštěná eschara se musí z rány odstranit setřením pomocí sterilního nástroje s tupou hranou – viz [Obrázek 9](#).
- e. Rána se musí pečlivě ořít nejprve velkou sterilní suchou gázou nebo ubrouskem a poté sterilní gázou nebo ubrouskem namočeným ve sterilním izotonickém roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ošetřená oblast se musí třít, dokud se neobjeví růžový povrch s krvavými tečkami nebo bělavá tkáň. Tření neodstraní přilnutou nerozpuštěnou escharu v oblastech, kde eschara stále zůstává.

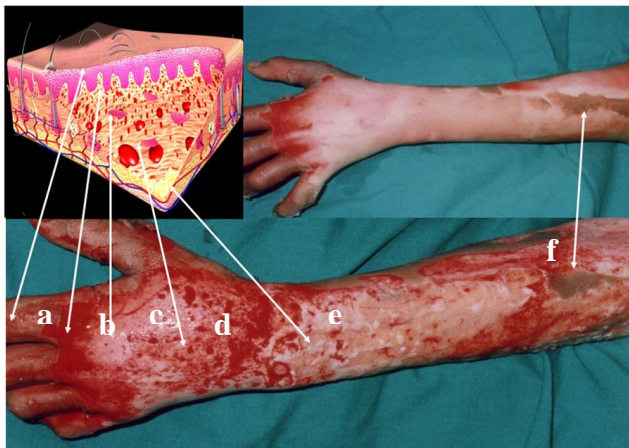
- f. Aplikujte obvaz namočený v antibakteriálním roztoku (např. 3-5% sulfamylonu nebo 0,05-0,5% chlorhexidinu) na léčenou oblast na dobu dalších 2 hodin.

4.2. Zhodnocení rány

Po namočení rány antibakteriálním roztokem trvajícím 2 hodiny (viz bod 4.1.f) antibakteriální roztok odstraňte a vyhodnořte následující vlastnosti rány podle vodítek, která uvádí

Obrázek 10.

- Úplnost débridementu
- % TBSA a hloubka popáleniny, umožňující stanovit další léčbu rány.



Obrázek 10: Zhodnocení spodiny rány

- a. Nepopálená kůže, nezasažená působením přípravku NexoBrid
- b. Povrchová kožní popálenina s krvácením
- c. Středně hluboká kožní popálenina s dobře zachovalou dermální kolagenovou maticí

- d. Hluboká kožní popálenina s většími a širšími oddělenými krvácejícími kapilárami a velmi tenkou dermální maticí
- e. Popálenina postihující plnou tloušťku kůže
- f. Nerozpuštěná eschara chráněná puchýřem, který nebyl odstraněn před aplikací přípravku NexoBrid

5. Opakování débridementu

Přípravek NexoBrid se musí ponechat v kontaktu s popáleninou po dobu 4 hodin. Druhá a následná aplikace se nedoporučuje. K dispozici jsou velmi omezené informace o použití přípravku NexoBrid na oblasti, kde eschara po první aplikaci zůstává.

6. Péče o ránu po débridementu

- Očištěná oblast se musí okamžitě po débridementu přikrýt dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo krytím, aby se zabránilo vysychání nebo vzniku pseudoeschary a/nebo infekce.
- Dříve, než se na čerstvě enzymaticky očištěnou oblast aplikuje trvalé kožní krytí nebo dočasná kožní náhrada, je nutné aplikovat vlhké krytí (wet-to-dry dressing), kterým se odstraní zbývající rozpuštěná eschara.
- Před aplikací transplantátu nebo primárního krytí je třeba spodinu rány očistit a oživit, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.

Na oblasti s popáleninami postihujícími plnou tloušťku kůže a s hlubokými popáleninami se musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu přípravkem NexoBrid. Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u hlubokých popálenin postihujících část tloušťky kůže brzy po provedení débridementu přípravkem NexoBrid. Po débridementu rychle překryjte spodinu ošetřené rány a až do aplikace transplantátu ji udržujte vlhkou pomocí dočasného krytí (namočené krytí, alotransplantáty nebo xenotransplantáty, perforované biologické krycí filmy, atd.), aby nedocházelo k jejímu vysychání. Použití mastné masti jako ochrany před vysycháním před aplikací autotransplantátu se nedoporučuje.

Těsně před aplikací autotransplantátu, v době, kdy je pacient v celkové anestezii pro odběr autotransplantátu, při přípravě na aplikaci transplantátu sejměte dočasné krytí a pak otřete a oškrábejte syrový povrch očištěvané spodiny rány, abyste odstranili nánosy fibrinu a otevřeli uzavřené krevní cévy.

Jako při všech postupech aplikace autotransplantátu musí být transplantát přiložen na čistou a živou spodinu, stabilizován, aby se nehýbal a nesklouznul, a překryt první vrstvou parafinové gázy a poté silnou vrstvou absorpčního kompresního obvazu. Přijetí transplantátu může podpořit podtlakové krytí aplikované na transplantát po dobu několika dní. Péče po aplikaci transplantátu se řídí standardy péče a kombinuje se s modulací jizvy (silikonový povrch a komprese).

Kožní spodinė po débridementu lze umožnit epitelizaci z dermis aplikací krytí, které udržuje spodinu vlhkou, brání vysychání a odumírání tkání a poskytuje pro epitelizaci vhodné podmínky. Kontrolu granulační tkáně zajistí krátkodobé (2-3denní) kúry aplikace kortikosteroidní masti, nebo aplikace autotransplantátu na nezhojené plochy v případech, kdy epitelizace a uzavírání rány nepostupují.

Ve studiích s přípravkem NexoBrid se rány s viditelnými a hojnými dermálními zbytky nechaly za náležitého krytí spontánně epitelizovat. Ve více případech bylo hojení rány opožděné a v pozdější fázi bylo potřeba aplikovat autotransplantát, následkem čehož se opozdilo uzavření rány. Opožděné uzavření rány může být spojeno se zvýšeným rizikem komplikací souvisejících s ránou (např. selhání transplantátu, infekce). Z tohoto důvodu se na oblasti s popáleninami postihujícími plnou tloušťku kůže a s hlubokými popáleninami bez přiměřené pravděpodobnosti spontánní epitelizace musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu přípravkem NexoBrid. Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážít také u hlubokých popálenin postihujících část tloušťky kůže brzy po provedení débridementu přípravkem NexoBrid.

Tak jako v případě chirurgického odstranění nečistot z lůžka rány, musí se očištěná rána okamžitě překryt dočasnými nebo trvalými kožními náhradami nebo krytím, aby se zabránilo vysychání a/nebo tvorbě pseudoeschary a/nebo infekci. Když se na čerstvě enzymaticky očištěnou plochu aplikuje trvalé kožní krytí (např. autotransplantát) nebo dočasná kožní náhrada (např. alotransplantát), je třeba pečlivě očistit a oživit spodinu rány, např. okartáčováním nebo oškrábáním, aby mohlo krytí přilnout.

Potřeba krevních transfuzí byla pozorována u pacientů léčených přípravkem NexoBrid i u pacientů léčených podle standardů péče (*Standard of Care, SOC*); v obou léčebných skupinách. 91,2 % krevních transfuzí ve studii MW2004-11-02 proběhlo v časové návaznosti a jasné souvislosti s chirurgickými zákroky, o nichž se v literatuře uznává, že jsou přímo spojeny s krevními ztrátami [1,2].

Pozdní chirurgická excize může být potenciálně spojena s větší ztrátou krve [3,4], což by měli lékaři zvažovat při volbě strategie uzavírání ran po débridementu přípravkem NexoBrid.

7. Požadované činnosti k minimalizaci rizik pro identifikovaná a potenciální rizika

Ošetřující lékař by si měl být vědom následujících níže uvedených rizik (před léčbou, během léčby a po léčbě přípravkem NexoBrid). Níže jsou rovněž uvedena odpovídající opatření, zaměřená na zmírnění a minimalizaci těchto rizik.

Významná identifikovaná rizika	Požadované činnosti k minimalizaci rizik při použití přípravku NexoBrid
Bolest	<p>Použijte preventivní léčbu bolesti, která je podle aktuálních standardů péče běžně zavedena při rozsáhlých převazech u pacientů s popáleninami. Léčbu bolesti je třeba zahájit nejméně 15 minut před aplikací přípravku NexoBrid.</p> <p>Příkladem analgezie/sedace je podání vhodné kombinace fentanylu, midazolamu a ketaminu nebo morfinu a podobné protokoly analgezie, které jsou běžně používány v popáleninových centrech; léky mohou být podány jako bolus a následná intravenózní kapénková infuze.</p> <p>Podle rozhodnutí lékaře lze při ošetřování dolních částí těla použít epidurální anestezii nebo analgezii.</p> <p>Upozornění: Lokální lékové formy analgetik (jako jsou gely, krémy, masti, tekutiny atd.) smí být aplikovány pouze na velmi omezené plochy popálenin, při jejich použití je však třeba dát pozor, protože jejich systémová absorpce rozsáhlými plochami popálenin může být nebezpečná a může způsobit hypersenzitivitu na příslušná lokální anestetika.</p>
Pyrexie	<p>Ke snížení pyrexie aplikujte krytí namočené do antibakteriálního roztoku (např. hypertonický roztok chloridu sodného, 3–5% sulfamylon nebo 0,05–0,5% chlorhexidin) na dobu 2 hodin před a po léčbě přípravkem NexoBrid.</p>
Infekce rány	<ul style="list-style-type: none"> • Jako prevenci bakteriální kontaminace a infiltrace rány používejte standardní techniky lokální péče, jako je například aplikace krytí namočeného do antibakteriálního/ antimikrobiálního roztoku. • Nepoužívejte NexoBrid na vysoce kontaminované eschary. • Čištění a namočení rány před použitím přípravku NexoBrid se doporučuje jako ochrana rány před vysycháním a kontaminací mikroorganismy; péče o popáleniny se zahajuje celkovým rutinním čištěním, které odstraní všechny hrubé nečistoty, tišící prostředky a puchýře. • Krytí namočené do antibakteriálního roztoku (např. hypertonický roztok chloridu sodného, 3–5% sulfamylon nebo 0,05–0,5% chlorhexidin) se přiloží na ránu a ponechá se na místě nejméně po dobu 2 hodin. Na tuto vrstvu se pak aplikuje načechrané krytí, například kompresní obvaz, které bude přidržovat sterilní gázu na místě. Sterilní gázové krytí musí zůstat vlhké až do sejmutí před debridementem, aby se zabránilo vysychání a hrubé kontaminaci popáleniny. • Po nejméně dvě hodiny trvajícím namáčení rány sejměte načechrané krytí a sterilní gázu. Znovu vyšetřete ránu a ujistěte se, že byla odstraněna vrchní keratinová vrstva (puchýře). U hluboce

Významná identifikovaná rizika	Požadované činnosti k minimalizaci rizik při použití přípravku NexoBrid
	<p>spálených ran a při sežehnutí plamenem může být odstranění keratinu obtížné. V takových případech může odstranění keratinové vrstvy vyžadovat důkladné oškrabání gázou nebo čisticí houbičkou.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vlhké krytí se musí vyměňovat nejméně každých 12 hodin.
Prodloužení času do úplného uzavření rány	<ul style="list-style-type: none"> • Na oblasti s popáleninami postihujícími plnou tloušťku kůže a s hlubokými popáleninami se musí aplikovat autotransplantát co nejdříve po débridementu přípravkem NexoBrid. • Přiložení trvalého kožního krytí (např. autotransplantátu) je třeba pečlivě zvážit také u hlubokých popálenin postihujících část tloušťky kůže brzy po provedení débridementu přípravkem NexoBrid.

Významná potenciální rizika	Požadované činnosti k minimalizaci rizik při použití přípravku NexoBrid
Zvýšená tendence ke krvácení	<ul style="list-style-type: none"> • Jako možné účinky po perorálním podání bromelainu byly v literatuře hlášeny snížení agregace krevních destiček a středně závažné prodloužení parciálního tromboplastinového času. <i>In vitro</i> údaje a údaje ze studií na zvířatech nasvědčují, že by bromelain mohl podporovat také fibrinolýzu. • Pacienty je nutné sledovat s ohledem na možné známky abnormální koagulace. Pokud je pozorován klinicky významný účinek, před jakoukoli další aplikací přípravku NexoBrid ověřte, že vymizel. • Přípravek NexoBrid se musí používat s opatrností u pacientů s poruchami koagulace, nízkými počty krevních destiček a zvýšeným rizikem krvácení z jiných příčin, jako jsou například peptické vředy a sepse. • Pacienty je nutné sledovat s ohledem na možné známky abnormální koagulace. • Pokud jsou předepsané současně podávané léčivé přípravky, které mají vliv na koagulaci, je třeba postupovat obezřetně a pacienty sledovat.
Závažné podráždění	Aby se zabránilo podráždění odřeného kůže nechtěným kontaktem s přípravkem NexoBrid, mohou se tato místa (v sousedství popálené oblasti) chránit vrstvou sterilní mastné masti (např. adhezivní bariérou).
Zvýšená mortalita u pacientů s kardiopulmonálními onemocněními	Přípravek NexoBrid by měl být používán s opatrností u pacientů s kardiopulmonálním a chronickým nebo akutním plicním onemocněním nebo poraněním (např. při poškození způsobeném vdechováním kouře).

Alergická reakce	<ul style="list-style-type: none"> • Použití přípravku NexoBrid je kontraindikováno při podezření na hypersenzitivitu na bromelain, ananas nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku NexoBrid prášek nebo gel*. • V případě expozice kůže je nutné přípravek NexoBrid opláchnout vodou, aby se snížila pravděpodobnost vzniku senzitivace pokožky. • Riziko vzniku senzitivace v souvislosti s přípravkem NexoBrid (proteinovým přípravkem) je třeba vzít v úvahu při opakovaném vystavení pacientů účinkům přípravků s obsahem bromelainu kdykoli později. • Kromě běžného sledování pacientů s popáleninami (např. vitální známky, objemová/vodní/elektrolytová bilance, celkový krevní obraz, sérový albumin a hladiny jaterních enzymů) se musí u pacientů léčených přípravkem NexoBrid sledovat známky lokální nebo systémové alergické reakce. • Byly hlášeny případy pracovní expozice bromelainu vedoucí k senzitivaci. K senzitivaci možná dochází v důsledku vdechnutí bromelainového prášku. V literatuře jsou uvedeny případy alergických reakcí na bromelain, včetně anafylaktických reakcí a jiných časných reakcí s projevy, jako je bronchospasmus, angioedém, urtikarie a slizniční a gastrointestinální reakce. Na to je potřeba při mísení prášku a gelu přípravku NexoBrid dávat pozor. Nesmí dojít ke vdechnutí prášku. Prášek obsahující koncentrát proteolytických enzymů obohacených bromelainem je v přípravku NexoBrid přítomen ve formě sterilního lyofilizovaného koláče, aby se snížila pravděpodobnost expozice vdechováním. Chraňte oči před neúmyslnou expozicí. V případě zasažení očí, vyplachujte zasažené oči velkým množstvím vody po dobu alespoň 15 minut. V případě zasažení kůže opláchněte přípravek NexoBrid vodou.
„Off label“ použití u popálenin obličejové oblasti, perinea nebo genitálu, jednorázová aplikace přípravku Nexobrid u popálenin s rozsahem >15 % TBSA, opakované použití	<p>Do souhrnu údajů o přípravku (SPC) byla zahrnuta příslušná tvrzení:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bod 4.2 (Dávkování a způsob podání): „Přípravek NexoBrid se nesmí aplikovat na více než 15 % celkového tělesného povrchu (<i>Total Body Surface Area</i>, TBSA) ... Přípravkem NexoBrid lze léčit celkovou poraněnou plochu do 15 % TBSA. Druhá a následná aplikace se nedoporučuje”. • Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití: <u>Použití u popálenin, kde jsou omezené nebo žádné zkušenosti:</u> Zkušenosti s použitím přípravku NexoBrid u popálenin perinea a genitálu nejsou k dispozici. Informace o použití přípravku NexoBrid u popálenin v obličejové oblasti jsou omezené.

* V literatuře je popsána zkřížená senzitivita mezi bromelainem a papainem, latexovými proteiny, včelím jadem, a pyly olivovníku.

SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO PODÁNÍ PŘÍPRAVKU NEXOBRID

Kromě běžného sledování pacientů s popáleninami (např. vitální známky, objemová/vodní/elektrolytová bilance, celkový krevní obraz, sérový albumin a hladiny jaterních enzymů) se musí u pacientů léčených přípravkem NexoBrid sledovat:

- zvýšení tělesné teploty,
- známky lokálního nebo systémového zánětlivého nebo infekčního procesu,
- stavy, které se mohou urychlit nebo zhoršit premedikací analgetik (např. dilatace žaludku, nauzea a riziko náhlého zvracení, zácpa) nebo antibiotickou profylaxí (např. průjem),
- známky lokální nebo systémové alergické reakce,
- možné vlivy na hemostázu (viz výše).

Podle indikace je třeba zahájit léčbu nebo učinit profylaktická opatření (např. zavedení nasogastrické sondy).

Literatura

- 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