

<b>TENTO EDUKAČNÝ MATERIÁL JE POVINNÝ AKO PODMIENKA REGISTRÁCIE, ABY SA ĎALEJ MINIMALIZOVALI NIEKTORÉ DÔLEŽITÉ RIZIKÁ</b>
---

## **EDUKAČNÉ MATERIÁLY**

Hlavným účelom tohto edukačného materiálu je poskytnúť zdravotníckemu personálu v popáleninových centrách nasledujúce informácie:

1. Pokyny na použitie NexoBridu.
2. Požadované činnosti na minimalizáciu rizík preukázateľne účinné pri znižovaní dôležitých bezpečnostných rizík vzniku bolesti, pyrexie a infekcie rany, ktoré boli zistené a zvládnuté prostredníctvom nápravných opatrení počas programu klinického vývoja NexoBridu.
3. Požadované činnosti na minimalizáciu potenciálnych rizík zvýšenej náchylnosti na krvácanie, závažné podráždenie, alergickú reakciu, zvýšenú úmrtnosť u pacientov s kardiopulmonálnym ochorením a použitím mimo indikácie.
4. Sledovacie činnosti po aplikácii NexoBridu.

## **ÚVOD:**

Popáleniny patria medzi najzávažnejšie úrazy v moderných, rozvinutých častiach sveta a ešte závažnejšie sú v menej rozvinutých oblastiach.

Popáleninový príškvar môže mať rôznu hrúbku a vzhľad v závislosti od príčiny, hĺbky a rozsahu úrazu. Môže zahŕňať časť alebo celú hrúbku kože, a dokonca aj hlbšie tkanivá.

Odumretý príškvar slúži ako médium pre rast baktérií a je preto zdrojom infekcie, kontaminácie a sepsy, ktoré môžu nakoniec spôsobiť smrť pacienta. Prítomnosť príškvaru podporuje rozšírenie poškodenia na vedľajšie, zdravé tkanivá a zabraňuje stanoveniu presnej diagnózy. Veľmi často možno rozsah a hĺbku poškodenia tkaniva určiť až za niekoľko dní po zranení, keď sa poškodenie rozšíri do okolitých tkanív.

Niektoré štúdie upozorňujú na vzťah medzi prítomnosťou príškvaru a zhoršením celkovej imunitnej odpovede, čo je fenomén, ktorý podporuje vznik sepsy.

Obvodové popáleniny, najmä končatín, môžu spôsobiť zvýšený intersticiálny a priestorový tlak (popáleninou vyvolaný priestorový tlak: *Burn Induced Compartment Pressure*, BICS) s trvalým poškodením mäkkých tkanív, nervov a svalov.

Príškvar zabraňuje začatiu procesu hojenia rany (epitelizácia). Toto oneskorenie spôsobuje tvorbu granulačného tkaniva, z ktorého neskôr vznikne rozsiahla a deformujúca jazva (sekundárne hojenie rany).

Základom modernej liečby popálenín je čo najskoršie odstránenie neželaného prískvaru (debridement, t. j. odstránenie nekrotického alebo infikovaného tkaniva), aby sa zabránilo komplikáciám súvisiacim s prískvarom.

## VŠEOBECNÉ INFORMÁCIE O LIEKU NEXOBRID®

### Popis lieku:

Nový, enzymatický liek na odstraňovanie prískvarov určený na lokálnu aplikáciu.

Lyofilizovaná sterilná zmes proteolytických enzýmov (koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín) zo stonky ananásu

### Forma lieku:

Injekčná liekovka obsahujúca sterilný lyofilizovaný prášok (2 g alebo 5 g)

Fľaša obsahujúca sterilný gélový nosič (20 g alebo 50 g)

### Indikácia lieku:

Odstránenie prískvaru u dospelých s hlbokými termickými popáleninami čiastočnej hrúbky kože a popáleninami celej hrúbky kože.



## POKYNY NA POUŽITIE – PODROBNÝ NÁVOD NA LIEČBU:

### PRED PREDPÍSANÍM NEXOBRIDU:

Zdravotnícky pracovník a ošetrojúci lekár (špecialista na popáleniny) musí byť pred predpísaním NexoBridu oboznámený s nasledujúcimi informáciami.

- NexoBrid majú aplikovať len vyškolení zdravotnícki pracovníci v špecializovaných popáleninových centrách.
- Keďže u pacientov s popáleninami pokrývajúcimi viac ako 15 % celkového povrchu tela existujú len obmedzené farmakokinetické údaje a v štúdiách na zvieratách sa pozoroval výskyt koagulopatie, celkový povrch tela (*Total Body Surface Area, TBSA*) zasiahnutý liečenou popáleninou má byť obmedzený na 15 % TBSA. NexoBrid sa nemá aplikovať na viac ako 15 % celkového povrchu tela (*Total Body Surface Area, TBSA*).

- Použitie NexoBridu je kontraindikované u pacientov alergických na liečivo, ktorým je koncentrát proteolytických enzýmov obohatený o bromelaín, na ananás, papaín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Zdravotnícki pracovníci si musia byť vedomí potenciálneho rizika vzniku alergickej reakcie pri následnom použití NexoBridu na popáleniny a u pacientov, u ktorých dôjde neskôr k opakovanej expozícii prípravkom obsahujúcim bromelaín.
- Zdravotnícki pracovníci si musia byť vedomí rizika zvýšenej úmrtnosti u pacientov s kardiopulmonálnym ochorením. U pacientov s kardiopulmonálnym a pulmonálnym ochorením vrátane pulmonálnych popáleninových úrazov a suspektných pulmonálnych popáleninových úrazov je preto potrebné používať NexoBrid opatrne.

#### **PREDBEŽNÉ ODSTRÁNENIE NEKROTICKÉHO ALEBO INFIKOVANÉHO TKANIVA (PREDBEŽNÝ DEBRIDEMENT)**

Ošetrojúci lekár musí byť pred aplikovaním NexoBridu oboznámený s nasledujúcimi informáciami

- Liečba NexoBridom je spojená s bolesťou. Ošetrojúci lekár má preto pred aplikovaním NexoBridu nasadiť pacientovi vhodnú liečbu bolesti a podať preventívne analgetické/sedatívne lieky.
- Ošetrojúci lekár musí na vyčistené popáleniny aplikovať obväz napustený antibakteriálnym roztokom a nechať ho na mieste najmenej 2 hodiny, aby sa rana zvlhčila a minimalizovalo sa riziko infekcie rany a pyrexie.
- Aby sa zabránilo možnému podráždeniu okolitej kože pri náhodnom kontakte s NexoBridom, ošetrojúci lekár má aplikovať vrstvu sterilnej mastnej masti na ochranu týchto oblastí.
- Akútne rany, ako sú tržné rany alebo escharotomické rezy, je potrebné chrániť vrstvou sterilnej mastnej masti alebo mastného obväzu (napr. parafínovej gázy), aby sa zabránilo možnému podráždeniu odretej kože pri neúmyselnom kontakte s NexoBridom a možnému krvácaniu z lôžka rany.

Ošetrojúci lekár musí dodržiavať postupy čistenia rany (časť 1) a predbežného odstránenia nekrotického alebo infikovaného tkaniva z rany (debridementu) (časť 2) uvedené nižšie.

#### **1. Vyčistenie rany**

Pred odstránením nekrotického alebo infikovaného tkaniva sa počiatočné ošetrenie popáleniny začína štandardným čistením, ktorým sa odstránia všetky hrubé nečistoty, sadze a pluzgieri. Nasledujúci postup vyčistenia rany slúži tiež na ochranu rany pred vysychaním a kontamináciou mikroorganizmami.

- a. Pri rozsiahlych preväzoch popálenín a čisteniach rán sa musia podávať pacientovi preventívne analgetické/sedatívne lieky v súlade s rutinnou a bežne používanou liečbou

bolesti. Používajú sa na zaručenie bezbolestného ošetrenia rany, aby sa celá liečba (NexoBridom) vykonávala spôsobom, ktorý je pre pacienta pohodlný.

- b. Odstráňte obvazy a vysaďte lieky aplikované lokálne v mieste rany. Lokálne lieky (ako napríklad zlúčeniny striebra alebo jódu) môžu ovplyvňovať aktivitu lieku NexoBrid®.
- c. Ranu dôkladne vyčistíte fyziologickým roztokom, mydlom alebo antibakteriálnym roztokom podľa uváženia lekára. Pľuzgiere (povrchová rohovinová vrstva) sa majú odstrániť bežnými postupmi, ako napríklad trením sterilnou gázou, zvlhčením fyziologickým roztokom, čistiacou špongiou a podobne.
- d. Na vyčistené popáleniny aplikujte obväz napustený antibakteriálnym roztokom (napríklad fyziologický roztok, 3 - 5 % sulfamylon alebo 0,05 - 0,5 % chlórhexidín) a nechajte ho na mieste po dobu najmenej 2 hodín. Tento obväz je zložený z viacerých vrstiev sterilnej absorpčnej gázy alebo podobného netkaného absorpčného materiálu. Sterilná gáza je nasiaknutá antibakteriálnym roztokom a aplikuje sa tak, aby bola v priamom kontakte s celou popálenou oblasťou. Obväz sa potom prekryje nadýchaným obvazom, ako je napríklad obväz K-bandage, ktorý pridržiava sterilnú gázu na mieste. Obväz zo sterilnej gázy má zostať mokrá až do jeho odstránenia pred začatím postupu odstránenia nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridementu), aby sa zabránilo vysychaniu a hrubej kontaminácii popáleniny. Ak sa liečba NexoBridom nevykoná okamžite, namáčací obväz sa musí vymieňať najmenej každých 12 hodín.
- e. Po namáčaní rany po dobu najmenej dvoch hodín odstráňte nadýchaný obväz a obväz zo sterilnej gázy. Rana sa musí znova posúdiť, aby sa zaručilo, že bola odstránená povrchová rohovinová vrstva (pľuzgiere). V prípade hlbokých popálenín spôsobených ohňom môže byť odstránenie rohoviny ťažké. Na odstránenie rohovinovej vrstvy v takýchto prípadoch môže byť potrebné dôkladné zoškrabanie gázou alebo čistiacou špongiou.

## **2. Príprava rany**

### **2.1. Príprava na aplikáciu NexoBridu**

- a. Použite spôsob tlmenia bolesti, ktorý sa bežne uplatňuje pri rozsiahlych preväzoch. Má sa s ním začať aspoň 15 minút pred aplikáciou NexoBridu podľa popisu v [časti 1a](#).
- b. Ranu dôkladne očistíte a odstráňte z nej všetku povrchovú rohovinovú vrstvu a pľuzgiere, pretože rohovina oddelí prískvar od priameho kontaktu s NexoBridom a zabráni tak odstráneniu prískvaru NexoBridom.
- c. Pred aplikáciou NexoBridu odstráňte všetky lokálne aplikované antibakteriálne lieky. Zvyšné antibakteriálne lieky môžu narušovať pôsobenie NexoBridu znížením jeho účinnosti.
- d. V okolí miesta, z ktorého chcete odstrániť prískvar, aplikujte adhezívnu bariéru zo sterilnej parafínovej masti niekoľko centimetrov mimo ošetrovanej oblasti, pozri [Obrázok 1](#): Aplikácia adhézne bariéry okolo ošetrovanej oblasti
- e. Parafínová vrstva nesmie prísť do styku s ošetrovanou oblasťou, aby sa nezakryl prískvar a neizoloval sa tak od priameho kontaktu s NexoBridom.

- f. Aplikovaním vrstvy sterilnej mastnej masti alebo mastného obväzu (napr. parafínovej gázy) chráňte oblasti odretej kože pred možným podráždením pri náhodnom kontakte s NexoBridom.
- g. Akútne rany, ako sú tržné rany alebo escharotomické rezy, je potrebné chrániť vrstvou sterilnej mastnej masti alebo mastného obväzu (napr. parafínovej gázy), aby sa zabránilo možnému krvácaniu z lôžka rany.
- h. Pokropte popáleninu sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Počas aplikácie je potrebné udržiavať oblasť rany vlhkú, pozri [Obrázok 2](#): Aplikácie sterilného izotonického roztoku chloridu sodného



**Obrázok 1: Aplikácia adhéznej bariéry okolo ošetrovanej oblasti**



**Obrázok 2: Aplikácie sterilného izotonického roztoku chloridu sodného**

## 2.2. Príprava NexoBridu

- a. Posúďte cieľovú oblasť rany pacienta a určite množstvo NexoBridu, ktoré treba použiť počas liečby.
- b. NexoBrid prášok a gél sa dodávajú v dvoch rôznych množstvách: 2 g prášku NexoBrid plus 20 g gélu na ošetrovanie vo vrstve hrubej 1,5 - 3 mm alebo ~ 1 % celkového povrchu tela u dospelých (100 cm<sup>2</sup>) alebo 5 g prášku NexoBrid plus 50 g gélu na ošetrovanie vo vrstve hrubej 1,5 - 3 mm alebo ~ 2,5 % celkového povrchu tela u dospelých s popáleninami.
- c. Zmiešajte podľa potreby 2 g alebo 5 g sterilného prášku NexoBrid s 20 g alebo 50 g sterilného gélu (pomer 1:10). NexoBrid prášok a gél sa zmiešavajú pomocou sterilnej špachtle pri lôžku pacienta, až kým sa nedosiahne homogénna, svetlohnedá zmes (pozri [Obrázok 3](#): Homogénna zmes prášku a gélu NexoBrid)



**Obrázok 3: Homogénna zmes prášku a gélu NexoBrid**

### **3. Liečba NexoBridom (odstránenia nekrotického alebo infikovaného tkaniva, tzv. debridement)**

Z dôvodu potenciálneho rizika bolesti, infekcie rany, zvýšenej náchylnosti na krvácanie, systémových zápalových reakcií a alergických reakcií sa majú u pacientov sledovať počas liečby NexoBridom:

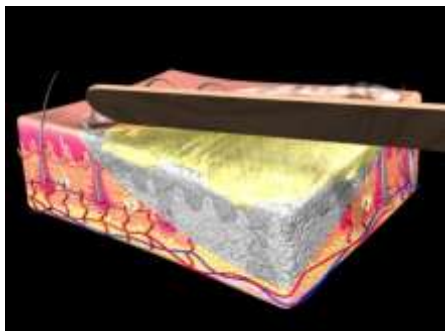
- zvýšenie telesnej teploty,
- príznaky lokálnych a systémových zápalových procesov (napríklad nízky krvný tlak, rýchly srdcový tep) a infekčných procesov,
- stavy, ktoré by mohli urýchliť alebo zhoršiť analgetickú premedikáciu (napr. akútne rozťahnutie žalúdka, nevoľnosť a riziko náhleho vracania, zápcha) alebo antibiotickú profylaxiu (napr. hnačka),
- príznaky lokálnych alebo systémových alergických reakcií, ako sú problémy s dýchaním, nízky krvný tlak, rýchly srdcový tep, opuch kože, žihľavka, sčervenanie kože, iné kožné reakcie, nepríjemný pocit v bruchu alebo kombinácia týchto účinkov,
- alergické reakcie, systémové zápalové reakcie a príznaky, ako napríklad hypotenzia, môžu byť závažné a vyžadujú okamžité lekárske ošetrenie,.
- možné účinky na hemostázu,.
- prejavy krvácania,
- krvný tlak u pacientov dostávajúcich inhibítory ACE.

NexoBrid sa nemá aplikovať na viac ako 15 %  $\pm$  3 % celkového povrchu tela (*Total Body Surface Area*, TBSA).

Podrobný popis fázy liečby spočívajúcej v odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridement):

- a. Do 15 minút od zmiešania aplikujte NexoBrid lokálne na zvlhčenú popáleninu v hrúbke 1,5 až 3 milimetrov (**Obrázok 4: Aplikácia NexoBridu do ošetrovanej oblasti**)

- b. ). Gél NexoBrid sa aplikuje tak, aby pokrýval celú oblasť rany, s vyplnením celej oblasti ohraničenej adhéznou bariérou zo sterilnej parafinovej masť (Obrázok 5: Pokrytie NexoBridom
- c. ).



**Obrázok 4: Aplikácia NexoBridu do ošetrovanej oblasti**



**Obrázok 5: Pokrytie NexoBridom**

- d. Prekryte ranu (Obrázok 6: Ošetrovaná oblasť
- e. ) sterilným okluzívnym filmovým obvazom, ktorý prilieha k aplikovanému sterilnému adhezívnemu bariérovému materiálu (Obrázok 7: Aplikácia sterilného okluzívneho filmového obvazu
- f. ). Gél NexoBrid musí vyplňať celý okluzívny obvaz a osobitnú pozornosť treba venovať tomu, aby pod okluzívnym obvazom nezostal vzduch. Jemným pritláčaním okluzívneho obvazu v oblasti kontaktu s adhezívnym bariérovým materiálom sa zabezpečí, že okluzívny film a sterilný adhezívny bariérový materiál budú k sebe priliehať a dosiahne sa úplné zachytenie NexoBridu na ošetrovanom mieste.



### Obrázok 6: Ošetrovaná oblasť



### Obrázok 7: Aplikácia sterilného okluzívneho filmového obväzu

- g. Ošetrenú ranu prekryte voľným, hrubým nadýchaným obväzom udržiavaným na mieste bandážou (Obrázok 8: Vonkajší, stabilizačný obväz
- h. ).



### Obrázok 8: Vonkajší, stabilizačný obväz

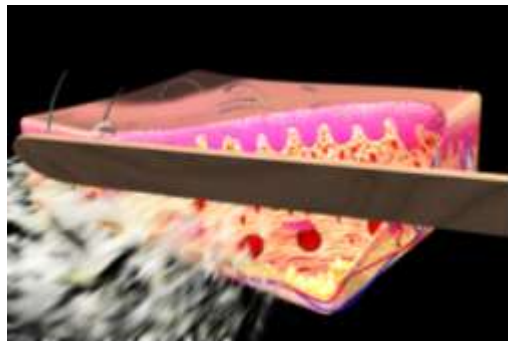
- i. Ponechajte obväz na mieste po dobu 4 hodín.
- j. Všetok nespotrebovaný gél NexoBrid zlikvidujte.

## 4. Po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridement)

### 4.1. Odstránenie obväzu z NexoBridu

- a. Podávajte vhodné preventívne analgetické lieky (pozri časť 1.a).
- b. Po 4 hodinách liečby NexoBridom odstráňte okluzívny filmový obväz použitím aseptickej techniky.
- c. Použitím sterilného nástroja s tupými hranami (napr. sterilná špachtľa) odstráňte adhezívny bariérový materiál.





**Obrázok 9: Odstránenie rozpusteného príškvaru**

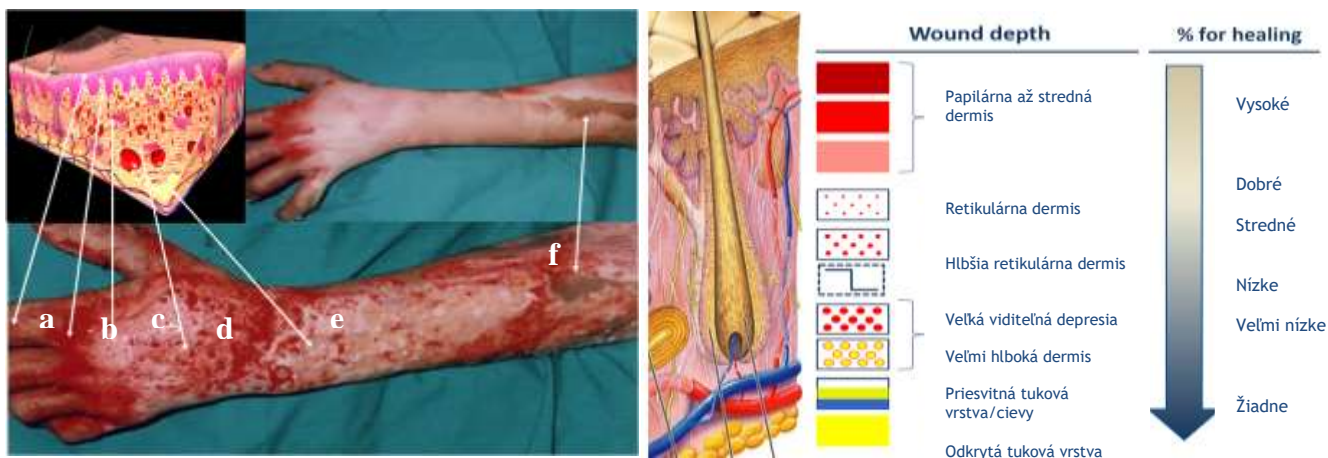
- d. Z rany sa musí odstrániť rozpustený príškvar, a to zotretím sterilnou pomôckou s tupými hranami, ako je to znázornené na [Obrázok 9](#): Odstránenie rozpusteného príškvaru
- e. .
- f. Ranu najprv dôkladne utrite veľkou sterilnou suchou gázou alebo obrúskom, potom sterilnou gázou alebo obrúskom napusteným sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Ošetrovanú plochu trite dotedy, kým sa neobjaví ružovkastý povrch s krváčajúcimi miestami alebo belavým tkanivom. Trením sa na miestach, kde ešte zostal príškvar, prichytený nerozpustený príškvar neodstráni.
- g. Po dobu ďalších 2 hodín aplikujte na ošetrovanú oblasť obväz napustený antibakteriálnym roztokom (napríklad 3 - 5 % sulfamylon alebo 0,05 - 0,5 % chlórhexidín).

#### 4.2. Posúdenie rany

Po namáčaní rany antibakteriálnym roztokom po dobu 2 hodín (pozri časť 4.1.f) odstráňte antibakteriálny roztok a posúďte ranu z nasledujúcich hľadísk, ako je to uvedené na [Obrázok 10](#): Posúdenie lôžka rany

- Kompletnosť odstránenia nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridementu)
- % TBSA a hĺbka popáleniny na určenie ďalšej liečby rany.

Hĺbka rany      % zahojenia



**Obrázok 10: Posúdenie lôžka rany**

- nespálená koža, nezranená NexoBridom
- povrchová dermálna popálenina s krvácaním
- dermálna popálenina strednej hĺbky s dobre zachovanou dermálnou kolagénovou maticou
- hlboká dermálna popálenina s väčšími a širšie rozmiestnenými krvácajúcimi kapilárnymi cievami a veľmi tenkou dermálnou maticou
- popálenina celej hrúbky kože
- nerozpustený príškvar chránený pľuzgierom, ktorý nebol odstránený pred aplikáciou NexoBridu.

### 5. Zopakujte odstránenie nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridement)

NexoBrid sa má ponechať v kontakte s popáleninou po dobu 4 hodín. Druhá a ďalšia aplikácia sa neodporúča. O použití NexoBridu na miestach, kde zostal príškvar po prvej aplikácii existujú len obmedzené informácie.

### 6. Starostlivosť o ranu po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva

- Plocha po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva sa musí okamžite zakryť dočasnými alebo trvalými kožnými náhradami alebo obvazom, aby sa zabránilo vysychaniu a tvorbe pseudopříškvaru a infekcie.
- Pred použitím trvalého kožného krytia alebo dočasnej kožnej náhrady na čerstvo enzymaticky vyčistenej ploche s odstránením nekrotického alebo infikovaného tkaniva sa musí gázou, ktorá sa má namočiť a nechať na rane vyschnúť, odstrániť zostávajúci rozpustený príškvar.
- Pred použitím štepu alebo hlavného obvazu musíte po odstránení nezdravého tkaniva očistiť a osviežiť lôžko rany, napr. očistením kefkou alebo zoškrabaním, aby sa umožnilo priliehanie k obvazu.

U rán s hlbokými popáleninami celej hrúbky kože, ktoré sa neboli schopné epitelizovať, je po ich vyčistení (debridemente) NexoBridom potrebné čo najskôr vykonať autotransplantáciu kože. Krátko po vyčistení rany NexoBridom treba pozorne zvážiť aj aplikáciu trvalého kožného krytia (napr. autoštepu) na hlboké popáleniny čiastočnej hrúbky kože. Lôžko rany bezodkladne

po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva prekryte a uchovávajte vlhké až do vykonania transplantácie trvalého autoštetu, s dočasnými obväzmi (namáčanie, aloštetpy alebo xenoštetpy, perforované biologické obväzové filmy a podobne), aby sa zabránilo vysychaniu. Použitie mastnej masťi na zabránenie vysychaniu pred autotransplantáciou sa neodporúča.

Tesne pred autotransplantáciou, kým je pacient v celkovej anestézii z dôvodu odberu autoštetu, odstráňte dočasné obväzy a potom utrite a zoškrabte hrubý povrch lôžka rany po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva, aby sa odstránili usadeniny fibrínu a otvorili upchaté krvné cievy v rámci prípravy na transplantáciu.

Tak ako pri každom postupe autotransplantácie, štep sa má aplikovať na čisté a neodumreté lôžko rany, ktoré je stabilizované tak, aby sa zabránilo pohybu a zosunutiu, a obviazané prvou vrstvou parafínovej gázy pokrytej hrubou vrstvou absorpčných kompresných obväzov. Po dobu niekoľkých dní sa môže aplikovať na štep podtlakový obväz, aby sa podporilo prijatie štetu. Ošetrovanie po transplantácii prebieha podľa štandardných postupov zdravotnej starostlivosti a je kombinované s potláčaním vzniku jaziev (silikónový povrch a tlakový odev).

Dermálne lôžko po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva sa môže liečiť s cieľom epitelizácie nad dermatickou vrstvou použitím obväzu, ktorý bude uchovávať lôžko vlhké, zabráni vysychaniu a odumieraniu tkaniva a poskytne podmienky umožňujúce úspešnú epitelizáciu. Granulačné tkanivo sa má hneď, ako sa objaví (po 12 - 14 dňoch), ošetrovať krátkymi (2- až 3-dňovými) cyklami liečby kortikosteroidovou masťou alebo ak epitelizácia a uzavretie rany nepostupujú: autotransplantáciou nezahojených oblastí.

V štúdiách s NexoBridom sa rany s viditeľnými a značnými zvyškami kože nechali zahojiť spontánnou epitelizáciou pri použití správneho obväzu. V niekoľkých prípadoch došlo k oneskoreniu hojenia a neskôr bola potrebná autotransplantácia, čo viedlo k oneskoreniu v uzavretí rán. Oneskorené uzavretie rán môže byť spojené so zvýšeným rizikom vzniku komplikácií súvisiacich s ranou (napríklad zlyhanie štetu, infekcia). Preto u rán s hlbokými popáleninami celej hrúbky kože bez primeranej pravdepodobnosti spontánnej epitelizácie je po ich vyčistení (debridemente) NexoBridom potrebné čo najskôr vykonať autotransplantáciu kože. Krátko po vyčistení rany NexoBridom treba pozorne zvážiť aj aplikáciu trvalého kožného krytia (napr. autoštetu) na hlboké popáleniny čiastočnej hrúbky kože.

Tak ako v prípade chirurgicky vyčisteného lôžka rany, aby sa zabránilo vysychaniu a tvorbe pseudopříškvaru a/alebo infekcie, musí byť plocha vyčistená formou debridementu okamžite zakrytá dočasnými alebo trvalými kožnými náhradami alebo obväzom. Pri použití trvalého kožného krytia (napr. autoštep) alebo dočasnej kožnej náhrady (napr. aloštep) na čerstvo enzymaticky vyčistenej ploche je potrebné venovať pozornosť očisteniu a osvieženiu vyčisteného lôžka rany, napríklad očistením kefkou alebo zoškrabaním, aby sa umožnilo priliehanie k obväzu. U hojacich, epitelizujúcich sa kožných rán postupujte opatrne, aby sa nepoškodili a neodstránili (nezoškrabli) epitelálne okraje a ostrovčeky.

V rámci liečebných skupín sa pozorovala u pacientov liečených NexoBridom aj štandardnými metódami potreba transfúzie krvi. 91,2 % transfúzií krvi v štúdiu MW2004-11-02 bolo v blízkosti chirurgických zákrokov, o ktorých sa v literatúre uvádza, že sú priamo spojené so stratou krvi [1,2], a boli s nimi jednoznačne spojené.

Neskorý resekčný chirurgický zákrok môže byť spojený s väčšou stratou krvi [3,4] a lekári to musia zvážiť pri voľbe spôsobu uzavretia rán ošetrených štandardnými metódami a vyčistených NexoBridom.

## 7. Činnosti minimalizujúce známe a potenciálne riziká

Ošetrojúci lekár musí byť oboznámený s nasledujúcimi rizikami (pred liečbou NexoBridom, počas nej a po nej) uvedenými nižšie. Príslušné opatrenia zamerané na zníženie a minimalizovania týchto rizík sú uvedené nižšie.

Dôležité známe riziká	Požadovaná činnosť na minimalizáciu rizika pri používaní NexoBridu
Bolesť	<p>Použitie preventívnej liečby bolesti často používanej počas rozsiahlych rutinných preväzov popálenín pri aktuálnej štandardnej zdravotnej starostlivosti. S tlmením bolesti sa má začať najmenej 15 minút pred aplikáciou NexoBridu.</p> <p>Príkladom analgetických/sedatívnych liekov je príslušná kombinácia fentanylu, midazolamu a ketamínu alebo morfínu a podobných analgetických protokolov často používaných v popáleninových centrách, ktoré sa môžu podávať ako bolusová dávka a intravenózna infúzia. Vhodná príprava kooperujúceho pacienta vysvetlením druhu a trvania očakávanej bolesti môže znížiť stupeň a množstvo potrebných liekov.</p> <p>Pri ošetrovaní dolných častí tela aj nervových blokov horných končatín možno použiť podľa uváženia lekára epidurálne anestetiká alebo analgetiká.</p> <p><b>Upozornenie:</b> Lokálne lieky na úľavu od bolesti (ako napríklad gély, krémy, masti roztoku a podobne) pri popáleninách sa môžu aplikovať iba na veľmi obmedzené miesta, pri ich používaní však treba dávať pozor, pretože ich systémová absorpcia cez povrch rozsiahlych popálenín môže byť nebezpečná a môže tiež spôsobiť precitlivenosť na tieto lokálne anestetiká.</p>
Pyrexia	<p>Aplikujte antibakteriálne namáčanie (napríklad fyziologický roztok, 3 - 5 % sulfamylon alebo 0,05 - 0,5 % chlórhexidín) po dobu 2 hodín pred (ako sa to robí pri vyčistení a umytí čerstvej popáleniny) a najmä po liečbe NexoBridom na zníženie horúčky.</p>
Infekcia rany	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplikujte štandardné postupy lokálnej starostlivosti, aby sa zabránilo bakteriálnej kontaminácii a infiltrácii rany, ako napríklad antibakteriálne/antimikrobiálne namáčanie.</li> <li>• Nepoužívajte NexoBrid na veľmi kontaminovaný prískvar.</li> <li>• Vyčistenie, umytie a namáčanie rany pred použitím NexoBridu je potrebné na ochránenie rany pred vysychaním a kontamináciou mikroorganizmami. Počiatočné ošetrenie popáleniny sa začína všeobecným a rutinným vyčistením a umytím, ktorým sa odstránia všetky hrubé nečistoty, sadze a pľuzgiere.</li> <li>• Ak sa NexoBrid neaplikuje okamžite po počiatočnom vyčistení/umytí, na ranu sa má aplikovať obvaz napustený antibakteriálnym roztokom (napríklad hypertonický fyziologický roztok, 3 - 5 % sulfamylon alebo 0,05 - 0,5 % chlórhexidín) a nechať aplikovaný po dobu najmenej 2 hodín alebo kým sa neaplikuje NexoBrid. Obvaz sa potom prekryje nadýchaným obvazom, ako je napríklad obvaz K-bandage, ktorý pridrža sterilnú gázu na mieste. Obvaz zo sterilnej gázy má zostať mokrý až do jeho odstránenia pred začatím postupu odstránenia</li> </ul>

Dôležité známe riziká	Požadovaná činnosť na minimalizáciu rizika pri používaní NexoBridu
	<p>nekrotického alebo infikovaného tkaniva (debridementu), aby sa zabránilo vysychaniu a hrubej kontaminácii rany.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pred aplikovaním NexoBridu odstráňte primárny zvlhčujúci sterilný obväz a nadýchaný obväz. Rana sa musí znova posúdiť, aby sa zaručilo, že bola odstránená povrchová rohovinová vrstva (pľuzgiere). V prípade hlbokých popálenín spôsobených ohňom môže byť odstránenie rohoviny ťažké. Na odstránenie rohovinovej vrstvy môže byť v takomto prípade potrebné dôkladné zoškrabanie gázou alebo čistiacou špongiou.</li> <li>• Ak sa aplikácia NexoBridu oneskorí, namáčací obväz sa musí vymieňať najmenej každých 12 hodín.</li> </ul>
Oneskorenie úplného uzavretia rany	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U rán s hlbokými popáleninami celej hrúbky kože, ktoré sa neepitelizujú, je po ich vyčistení (debridemente) NexoBridom potrebné čo najskôr vykonať autotransplantáciu kože.</li> <li>• Krátko po odstránení nekrotického alebo infikovaného tkaniva z rany NexoBridom treba pozorne zvážiť aj aplikáciu trvalého kožného krytia (napr. autoštetpu) na hlboké popáleniny čiastočnej hrúbky kože.</li> </ul>
<b>Priama inhibícia substrátov CYP2C8/CYP2C9 liekom Debrase/NexoBridom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celková expozícia NexoBridu môže viesť k interakciám s liekmi, ktoré sú známe ako substráty CYP2C8/2C9, napríklad amiodarón, paklitaxel, loperamid, warfarín a nesteroidné protizápalové lieky.</li> <li>• Pri súbežnom podávaní NexoBridu s týmito liekmi sa vyžadujú špeciálne opatrenia. Nie je známe, v akom rozsahu sa NexoBrid absorbuje v tele a ako môže ovplyvniť tieto lieky.</li> </ul>
Alergická reakcia	<p>U pacientov, u ktorých sa uskutočnil debridement liekom NexoBrid, boli hlásené prípady závažných alergických reakcií vrátane anafylaxie (prejavujúce sa ako vyrážka, erytém, hypotenzia, tachykardia).</p> <p>V literatúre boli opísané alergické reakcie na bromelaín (vrátane anafylaktických reakcií a iných reakcií okamžitého typu s prejavmi ako bronchospazmus, angioedém, žihľavka a slizničné a gastrointestinálne reakcie). Okrem toho boli hlásené alergické kožné reakcie oneskoreného typu (cheilitída) po dlhodobej dermálnej expozícii (ústna voda) a prípady podozrenia na senzibilizáciu po orálnej expozícii a po opakovanej expozícii dýchacích ciest pri práci.</p> <p>Použitie NexoBridu je kontraindikované, ak existuje podozrenie na precitlivenosť na bromelaín, ananás alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok prášku Debrase/NexoBrid alebo gélového nosiča*.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V prípade kontaktu s kožou sa má NexoBrid opláchnuť vodou, aby sa znížila pravdepodobnosť senzibilizácie kože.</li> <li>• Schopnosť NexoBridu (bielkovinový prípravok) spôsobiť senzibilizáciu je potrebné vziať do úvahy pri neskoršej opätovnej expozícii pacientov prípravku obsahujúcemu bromelaín.</li> <li>• Okrem rutinných vyšetrení vykonávaných u popálených pacientov (napr. meranie základných životných funkcií, stav objemu krvi,</li> </ul>

Dôležité známe riziká	Požadovaná činnosť na minimalizáciu rizika pri používaní NexoBridu
	<p>tekutín a elektrolytov, kompletne vyšetrenie krvného obrazu, hladiny sérového albumínu a pečenej enzýmov) sa majú u pacientov ošetrovaných NexoBridom sledovať aj prejavy lokálnych a systémových alergických reakcií.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boli hlásené prípady opakovanej expozície dýchacích ciest bromelaínu pri práci vedúce k senzibilizácii. K senzibilizácii mohli dôjsť následkom vdychovania bromelaínového prášku. K alergickým reakciám na bromelaín patria anafylaktické reakcie a iné reakcie okamžitého typu s prejavmi ako bronchospazmus, angioedém, žihľavka a slizničné a gastrointestinálne reakcie. To treba brať do úvahy pri miešaní prášku NexoBrid s géloom. Prášok sa nemá vdychovať.</li> <li>• Vyhýbajte sa náhodnému kontaktu s očami. V prípade kontaktu s očami vyplachujte postihnuté oči veľkým množstvom vody po dobu najmenej 15 minút.</li> </ul>

Dôležité potenciálne riziká	Požadovaná činnosť na minimalizáciu rizika pri používaní NexoBridu
Zvýšená náchylnosť na krvácanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zníženie zhlukovania krvných doštičiek a mierny nárast parciálneho tromboplastínového času boli hlásené ako možné účinky po perorálnom podaní bromelaínu. Údaje z <i>in vitro</i> štúdií a zo štúdií na zvieratách naznačujú, že bromelaín môže takisto podporiť fibrinolýzu.</li> <li>• U pacientov sa majú sledovať prípadné príznaky koagulačných abnormalít. Ak sa spozoruje klinicky relevantný účinok, pred následnou aplikáciou NexoBridu sa musíte uistiť, že ustúpil.</li> <li>• U pacientov s poruchami zrážanlivosti, nízkym počtom krvných doštičiek a zvýšeným rizikom krvácania z iných príčin, ako sú peptické vredy žalúdka a sepsa, treba NexoBrid používať opatrne.</li> <li>• U pacientov sa majú sledovať prípadné príznaky koagulačných abnormalít.</li> <li>• Pri predpisovaní súbežne podávaných liekov, ktoré majú vplyv na zrážanlivosť, je potrebná opatrnosť a sledovanie.</li> </ul>
Závažné podráždenie	Akútne rany, ako sú tržné rany alebo escharotomické rezy, je potrebné chrániť vrstvou sterilnej mastnej masti alebo mastného obväzu (napr. parafrínovej gázy), aby sa zabránilo možnému podráždeniu odretej alebo poranenej kože pri náhodnom kontakte s NexoBridom a možnému krvácaniu z lôžka rany.
Zvýšená úmrtnosť u pacientov s kardiopulmonálnym ochorením	U pacientov s kardiopulmonálnym a chronickým alebo akútnym pulmonálnym ochorením alebo zranením pľúc (t. j. zranením spôsobeným inhaláciou dymu) je potrebné používať NexoBrid opatrne.

<p>Použitie mimo indikácie pri popáleninách tváre, v oblasti hrádze alebo genitálnej oblasti, jedna aplikácia lieku Debrase/NexoBrid na rany pokrývajúce &gt;15 % celkového povrchu tela pri jednom ošetrení, používanie pri opakovaných aplikáciách</p>	<p>Príslušné vyhlásenia boli zahrnuté v súhrne charakteristických vlastností lieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Časť 4.2 (Dávkovanie a spôsob podávania): „NexoBrid sa nemá aplikovať na viac ako 15 % celkového povrchu tela (Total Body Surface Area, TBSA)... Celkový rozsah rany, ktorá sa môže NexoBridom ošetriť, je maximálne 15 % celkového povrchu tela. Druhá a ďalšia aplikácia sa neodporúča.“</li> <li>• Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia: <u>Popáleniny, s ktorými sú obmedzené alebo nie sú žiadne skúsenosti:</u> „Neexistujú žiadne skúsenosti s použitím NexoBridu na: <ul style="list-style-type: none"> <li>- perineálnych a genitálnych popáleninách,</li> <li>- popáleninách spôsobených elektrickým prúdom.</li> </ul> Existujú len obmedzené informácie o použití NexoBridu na popáleninách tváre. NexoBrid sa musí u týchto pacientov používať opatrne. Oči sa musia počas liečby popálenín tváre dôkladne chrániť použitím adhezívnej bariérovej petrolejovej masťi.“</li> </ul>
<p>Interakcie lieku Debrase/NexoBridu s:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antikoagulanciami/látkami na riedenie krvi,</li> <li>• 5-FU a vinkristínom,</li> <li>• <b>antihypertenzívami,</b></li> <li>• liekmi utlmujúcimi nervový systém.</li> </ul>	<p>NexoBrid môže na základe teoretických predpokladov alebo publikovanej literatúry spôsobovať interakcie s niektorými liekmi. Klinický význam takýchto interakcií je však neznámy.</p>

\* V literatúre bola zaznamenaná skrížená precitlivosť medzi bromelaínom a papaínom, ako aj latexovými proteínmi, včelím jedom a peľom olivovníka.

## SLEDOVANIE PACIENTOV PO APLIKÁCI NEXOBRIDU

Okrem rutinných vyšetrení vykonávaných u popálených pacientov (napr. meranie základných životných funkcií, stav objemu krvi, tekutín a elektrolytov, kompletne vyšetrenie krvného obrazu, hladiny sérového albumínu a pečenejových enzýmov) sledujte u pacientov ošetrených NexoBridom aj:

- zvýšenie telesnej teploty.
- príznaky lokálnych a systémových zápalových procesov (napríklad nízky krvný tlak, rýchly srdcový tep) a infekčných procesov.
- stavy, ktoré by mohla urýchliť alebo zhoršiť analgetická premedikácia (napr. akútne rozťahnutie žalúdka, nevoľnosť a riziko náhleho vracania, zápcha) alebo antibiotická profylaxia (napr. alergická, hnačka).
- príznaky lokálnych alebo systémových alergických reakcií ako sú problémy s dýchaním, nízky krvný tlak, rýchly srdcový tep, opuch kože, žihľavka, sčervenanie kože, iné kožné reakcie, nepríjemný pocit v bruchu alebo kombinácia týchto účinkov.
- možné účinky na hemostázu (pozri vyššie).
- prejavy krvácania.



- bromelaín môže zvýšiť účinky fluorouracilu a vinkristínu. Pacienti by sa mali sledovať z hľadiska zvýšenej toxicity.
- krvný tlak u pacientov dostávajúcich inhibítory ACE.

Liečba alebo profylaktické opatrenia (napr. zavedenie nazogastrickej hadičky) sa majú začať podľa indikácie.

## Literatúra

- 1 Mzezewa, S. a kol., 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. a kol., 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. a kol., štúdia asociácie American Burn Association. *Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes*. American Burn Association, 2009
- 4 Desai, M.H. a kol., Early burn wound excision significantly reduces blood loss. *Ann Surg*, 1990. 211(6): p. 753-9; discussion 759-62