

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN (natrium tetradecyl sulfát)

Verze: 1

Schváleno SÚKL: červen 2023

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN

Přípravek Fibrovein injekční roztok je indikován u dospělých k léčbě nekomplikovaných primárních varixů, recidivujících nebo reziduálních varixů po operaci, retikulárních varixů, metličkovitých a drobných rozšířených žilek na dolních končetinách s nekomplikovanou dilatací. Je dostupný v následujících variantách:

- Fibrovein 0,2% injekční roztok v 5ml injekční lahvičce
- Fibrovein 0,5% injekční roztok ve 2ml ampulce
- Fibrovein 1% injekční roztok ve 2ml ampulce
- Fibrovein 3% injekční roztok ve 2ml ampulce a 5ml injekční lahvičce

Potřebná léková koncentrace závisí na rozsahu a stupni varikozity. K ošetření drobných rozšířených žilek je vhodný 0,2% roztok, u retikulárních žilek 0,5% roztok, zatímco 1% roztok bude nejvhodnější u malých a středních varikozit a 3% roztok u větších varikozit.

Pro ošetření větších žil 1% a 3% roztoky má být intravenózně podána sklerotizující látka v malých dávkách na několika místech podél ošetřované žíly buď ve formě kapaliny, nebo jako směs sklerotizující látky a vzduchu (pěna). Cílem je zajistit optimální destrukci cévní stěny s minimální koncentrací sklerotizující látky, která je nezbytná pro dosažení klinického výsledku.

Cílem této příručky pro zdravotnické pracovníky je poskytnout ošetřujícím lékařům souhrn hlavních problematických témat týkajících se bezpečnosti a opatření vedoucích k minimalizaci rizik, která je třeba přijmout za účelem minimalizace rizika nesprávného podání a nežádoucích příhod.

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost STD Pharmaceutical (Ireland) Ltd, žádá zdravotnické pracovníky, aby po přečtení této příručky vyplnili online dotazník, který je součástí těchto podkladů. Vyplnění tohoto dotazníku Vám zabere 2 minuty, přičemž pomůže vyhodnotit užitečnost této příručky a přispěje k jejímu neustálému zlepšování.

Hlavní problematická témata týkající se bezpečnosti - předcházení nežádoucím příhodám

Alergické reakce

Komplikace spojené s přípravkem Fibrovein jsou způsobeny citlivostí na látku natrium-tetradecyl-sulfát.

Tato citlivost se může projevit buď jako velmi mírná lokální reakce, zarudnutí v místě injekce nebo v okolí, nebo může nastat závažnější projev v podobě kopřivky nebo vyrážky pokrývající většinu těla. Pokud je souvislost zjevná, nemá se pacientovi podávat žádná další léčba obsahující natrium-tetradecyl-sulfát. Pacientovi hrozí další senzibilizace se závažnějšími reakcemi.

Závažnou reakcí na podání přípravku Fibrovein nebo na jakýkoli jiný lék, na který je tělo obzvláště citlivé, je anafylaxe a bronchospasmus. Tyto systémové reakce jsou vzácné, ale přesto má mít ošetřující lékař vždy na paměti jejich možný výskyt a má mít k okamžité dispoziční odpovídající léčebné a resuscitační vybavení.

Pacientů, kteří se chystají absolvovat druhou nebo další léčbu přípravkem Fibrovein, je třeba se vždy zeptat na možnou přítomnost známek citlivosti po předchozí léčbě. Pokud se po léčbě přípravkem Fibrovein objeví jakékoli známky citlivosti, je třeba další léčbu ukončit.

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN

Příhody žilní trombózy (*venous thrombotic events, VTE*)

Připomínáme, že skleroterapie je kontraindikována u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod a je třeba se jí vyhnout i ve většině situací s nižším rizikem. Sklerotizace se důrazně nedoporučuje u pacientů s tromboembolickými příhodami v anamnéze.

Povrchová tromboflebitida

Je důležité si uvědomit, že tvrdý sklerotrombus vytvořený v místě injekce je součástí procesu, avšak po sklerotizaci mohou vzniknout "měkké" tromby v důsledku zachycení krve ve zbytku žíly.

Po sklerotizaci se průtok žilou zastaví a jakákoli zachycená krev vytvoří měkký trombus. Tromby lze minimalizovat použitím techniky prázdné žíly s následnou okamžitou kompresí, nicméně některé žíly je obtížné adekvátně stlačit a často se část krve zachytí.

Léčba je nekomplikovaná a nejlepší je krev vypustit, až trombus zkapalní; sraženinu lze odsát při následné kontrole (za 2-4 týdny) pomocí malého řezu nebo jehly a stříkačkou¹ Odstranění těchto sraženin může také snížit výskyt pigmentace.²

Jaká je možnost vzniku hluboké žilní trombózy (*deep venous thrombosis, DVT*)?

Po injekci do periferních žil se přebytečný sklerotizující roztok pravděpodobně dostane do hlubokého žilního systému. Výskyt symptomatické hluboké žilní trombózy je však velmi vzácný, nicméně při použití přípravku ve formě pěny se výskyt DVT může zvýšit.

Byly hlášeny případy symptomatické hluboké žilní trombózy, a je proto velmi důležité přijmout příslušná opatření:

- Nepodávejte léčbu imobilním pacientům nebo pacientům s vysokým rizikem VTE nebo s nedávnou VTE.
- Rozpohybujte pacienty ihned po ošetření a povzbudte je k chůzi po dobu minimálně deseti minut.
- Použijte správnou koncentraci odpovídající velikosti žíly, aby nedošlo k přesunu nadměrného množství sklerotizující látky do hlubokých žil.
- Použijte pouze takové množství sklerotizující látky, aby byla léčba dokončena, a **nepřekračujte doporučenou maximální dávku.**

Maximální celkový objem, který lze podat během jednoho ošetření:

Koncentrace	Kapalina	Pěna
Fibrovein 0,2 % a 0,5 %	10 ml	Nevztahuje se
Fibrovein 1 %	10 ml	16 ml
Fibrovein 3 %	4 ml	16 ml

Účinnost přípravku Fibrovein je velmi závislá na koncentraci a jakýkoli přebytek přípravku Fibrovein bude složkami krve (např. červenými krvinkami) a sérem rychle zředěn a inaktivován.^{3,4} V hlubokém žilním systému je také rychlost průtoku mnohem vyšší než v povrchovém žilním systému. Vyšší průtok znamená, že se přípravek Fibrovein, který se dostane do hlubokého žilního systému, rychle zředí na "bezpečnou" koncentraci a pravděpodobně neovlivní endotel. Proto je také důležité po ošetření chodit.

Jaká je možnost vzniku plicní embólie (*pulmonary embolism, PE*)?

Výskyt embolie je podobně jako vznik DVT velmi vzácný. Byly však hlášeny případy symptomatické PE, a je tedy důležité přijmout příslušná opatření stejně jako je doporučováno pro předcházení DVT.

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN

Foramen ovale patens (FOP)

Vzhledem k riziku proniknutí přípravku, bublin nebo částic do pravého srdce může FOP zvýšit riziko nebo zhoršit průběh závažných arteriálních příhod. U pacientů, kteří mají v anamnéze migrénu s aurou, závažné cerebrovaskulární příhody nebo plicní hypertenzi, je doporučeno vyloučit existenci FOP před sklerotizací.

U pacientů s asymptomatickým FOP je doporučeno aplikovat menší objemy a v prvních několika minutách po injekci neprovádět Valsalvův manévr.

Symptomatické FOP je kontraindikací pro použití přípravku Fibrovein ve formě pěny.

Nesprávné podání

Přípravek Fibrovein má podávat pouze zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s žilní anatomíí a s diagnostikou a léčbou stavů postihujících žilní systém, a je obeznámen se správnou technikou podání injekce.

Nekrózy a ulcerace

Po injekčním podání příliš koncentrovaného roztoku přípravku Fibroveinu do menších žil, např. nitkovitých žil nebo po extravaskulárním injekčním podání se může objevit lokální nekróza kůže a tkáně.

Velmi důležité je tedy použít správnou koncentraci přípravku Fibrovein pro danou velikost žil, zejména u malých žilek, např. u teleangiektazií (drobných rozšířených žilek/nitkovitých žilek).

Doporučené koncentrace přípravku Fibrovein pro danou velikost žíly jsou uvedeny v následující tabulce, která byla převzata z Evropských pokynů pro skleroterapii (*European Guidelines for Sclerotherapy*).^{5,6}

Indikace	Průměr žíly	Koncentrace přípravku Fibrovein
Teleangiektazie (drobné rozšíření žilek)	0,5 - 1,0 mm	0,2% kapalina
Retikulární žilky	1 - 3 mm	0,5% kapalina
Kmenové žíly a varikozity	3 - 5 mm	1% pěna
Kmenové žíly a varikozity	+5 mm	3% pěna

Koncentrace přípravku Fibroveinu nižší než 0,25 % způsobuje nekrózu zřídka. Vzhledem k tomu, že podávání přípravku Fibrovein v koncentraci 0,2 % je při sklerotizaci drobných rozšířených žilek účinné, je nekróza nepravděpodobná, ale pokud lékař přechází z léčby pomocí sklerotizantů na bázi polidokanolu, mohou nastat problémy.

Přípravek Fibrovein je totiž přibližně dvakrát účinnější než polidokanol při stejných koncentracích^{5,7,8} a pokud lékaři, kteří byli zvyklí používat 0,5% polidokanol, přejdou na 0,5% přípravek Fibrovein, mohou se objevit lokální nekrózy a malé ulcerace.

Pokud je nekróza lokalizována přiměřeně hluboko, zhojí se a bolestivost zmizí, na druhou stranu, pokud je nekróza blízko povrchu, může dojít k rozpadu kůže a vzniku malého otevřeného vředu. Takové vředy se poměrně snadno hojí, nicméně jejich léčba může vyžadovat systémové podání antibiotik a vředy mohou zanechat povrchovou jizvu.

Extravaskulární injekce jsou obvykle bolestivé, a pokud pacient hlásí, že je injekce bolestivá, okamžitě její podání přerušte a zkontrolujte umístění jehly.

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN

Intraarteriální injekce

Neúmyslný vpich do tepny je nejzávažnější komplikací skleroterapie a je pravděpodobnější po vpichu do maleolární oblasti.¹ Obvykle se okamžitě objeví bolest, která se šíří tepnou směrem dolů; pokud pacient tvrdí, že je injekce bolestivá, okamžitě podání přerušete a zkontrolujete umístění jehly.

Vliv na samotnou tepnu je kvůli vysokému průtoku krve malý, ale lyzované červené krvinky tvoří kal, který blokuje menší cévy a kapiláry distálně od místa injekce, což vede k ischemii a následné nekróze, až případné ztrátě končetiny.

Prevence je možná s pomocí duplexní sonografie, zejména u cév, které nejsou viditelné přes kůži, nebo nasátím krve zpět do stříkačky, aby se zkontrolovalo, že se jedná o žilní krev. Pokud jakkoli pochybujete o tom, zda podáváte injekci do žíly, injekci nepodávejte.¹

Neurologické příhody

Nežádoucí neurologické příhody jsou pravděpodobnější po skleroterapii s použitím pěny než po skleroterapii s použitím kapaliny, ale hlášeny byly při použití obou metod. Byly hlášeny bolesti hlavy, migrény, poruchy vidění (skotom) a závažné nežádoucí účinky v podobě tranzitorních ischemických atak a mozkových příhod.^{9,10,11,12}

Poregistrační studie bezpečnosti potvrdila, že migrény nebo bolesti hlavy byly častější při podání velkého objemu pěny, tj. více než 16 ml, což je maximální doporučená dávka aplikované pěny při výkonu. Pravděpodobnost výskytu nežádoucí neurologické příhody se zvyšuje s použitím vyššího celkového objemu pěny a také u pacientů s migrénou či tranzitorní ischemickou atakou (transient ischaemic attack, TIA) v anamnéze.

U pacientů s migrénou nebo TIA v anamnéze postupujte opatrně, abyste se vyhnuli nežádoucím neurologickým příhodám. Doporučujeme injekčně podávat raději malé objemy čerstvé pěny podél žíly než jednu velkou injekci. Nepodávejte také více, než je maximální doporučený objem pěny.

Opatření na minimalizaci rizik

Při zvažování léčby přípravkem Fibrovein nebo před jeho podáním pacientovi mají zdravotničtí pracovníci přijmout následující opatření:

Identifikace vysoce rizikových pacientů

Pacienti s tromboembolickými příhodami, migrénou, TIA, závažnými cerebrovaskulárními příhodami nebo plicní hypertenzí v anamnéze. Úplný seznam naleznete v bodu 4.4 SPC. Vzhledem k nebezpečí rozšíření trombózy do hlubokého žilního systému proveďte před injekcí důkladné vyšetření valvulární kompetence pacienta a do varikozity aplikujte přípravek pomalu a v malém množství (ne více než 2 ml). Průchodnost hlubokého žilního systému musí být stanovena neinvazivním vyšetřením, například duplexní sonografií. Žilní sklerotizace se neprovádí, pokud testy, jako je Trendelenburgův a Perthesův test, a angiografie prokážou významnou valvulární nebo hlubokých žilní insuficienci.

Identifikace kontraindikací

Skleroterapie je kontraindikována u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod a použití ve formě pěny je kontraindikováno u pacientů se známým patentním foramen ovale (*foramen ovale patens*, FOP).

Úplný seznam kontraindikací, viz také bod 4.3 SPC:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 a alergická onemocnění;

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN

- Neschopnost chůze (bez ohledu na příčinu), upoutání na lůžko;
- Vysoké riziko trombózy například při vrozené predispozici k tvorbě krevních sraženin nebo při více rizikových faktorech (např. hormonální antikoncepce nebo substituční terapie, výrazná obezita, kouření nebo delší imobilizace);
- Nedávná akutní povrchová tromboflebitida, hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie;
- Nedávná operace;
- Varikozity způsobené nádory v pánvi nebo bříše, pokud nádor nebyl odstraněn;
- Nekontrolované systémové onemocnění, například diabetes mellitus, toxická hypertyreóza, tuberkulóza, astma, neoplazma, sepse, dyskrazie krve a akutní respirační nebo kožní onemocnění;
- Rozvoj nádorového onemocnění;
- Významná valvulární insuficience hlubokých žil;
- Obstrukční onemocnění tepen;
- Velké povrchové žíly s široce otevřenými spojkami (perforátory) do hlubších žil;
- Flebitis migrans;
- Akutní celulitida;
- Akutní infekce.

Kontraindikace specifické pro podávání pěny:

- Symptomatické foramen ovale patens (FOP)

Kvalifikace a školení lékařů

Přípravek Fibrovein má podávat pouze zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s žilní anatomíí a s diagnostikou a léčbou stavů postihujících žilní systém a je obeznámen se správnou technikou podání injekce.

Správná příprava:

Při manipulaci s přípravkem Fibrovein je nutné dodržovat přísné aseptické postupy. Po otevření obalu obsah ihned použijte a veškerý nepoužitý zbytek zlikvidujte. Před použitím vizuálně zkontrolujte, zda přípravek neobsahuje volné částice. Roztoky obsahující volné částice nepoužívejte.

Pěna musí být připravena těsně před použitím a musí ji podávat lékař náležitě vyškolený ve správném postupu přípravy a podávání pěny. Doporučenou metodou pro přípravu konzistentní pěny je Tessariho technika. Před přípravou pěny si přečtěte bod 6.6 SPC a "Informace pro zdravotnické pracovníky" v příbalové informaci pro pacienta.

Správné podání

Sklerotizující látka má být intravenózně podána v malých množstvích na více míst podél ošetřované žíly buď jako kapalina, nebo jako směs sklerotizující látky a vzduchu (pěna), pro ošetření větších žil 1% a 3% roztoky. Cílem je zajistit optimální destrukci cévní stěny s minimální koncentrací sklerotizující látky. Pokud je koncentraci příliš vysoká, může dojít k nekróze nebo jiným nežádoucím účinkům. Pokud je indikována zvláštní opatrnost, doporučujeme podat zkušební dávku 0,25 – 0,5 ml. Před podáním druhé nebo vyšší dávky přípravku Fibrovein je třeba pacienta několik hodin sledovat. Vzhledem k omezení objemu, který je možno podat během jednoho ošetření, je obvykle potřeba aplikaci opakovat (v průměru 2krát – 4krát). Pro předejití možné alergické reakce doporučujeme na počátku každého ošetření podat malou zkušební dávku přípravku Fibrovein. Během jednoho ošetření nepodávejte více než je maximální celkový objem.

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN

Koncentrace	Normální objem podávaný i.v. injekcí do vhodných míst během jednoho ošetření		Maximální celkový objem, který lze podat během jednoho ošetření	
	Kapalina	Pěna*	Kapalina	Pěna*
Fibrovein 0,2 % & 0,5 %	0,1 až 1,0 ml	Nevztahuje se	10 ml	Nevztahuje se
Fibrovein 1 %	0,1 až 1,0 ml	0,5 až 2,0 ml	10 ml	16 ml
Fibrovein 3 %	0,5 až 2,0 ml	0,5 až 2,0 ml	4 ml	16 ml

* objem je součtem kapaliny a vzduchu

- **Pěna:** Pěna musí být připravena těsně před použitím a musí ji podávat lékař náležitě vyškolený ve správném postupu přípravy a podávání pěny. V ideálním případě má být podávána pod kontrolou ultrazvukem.
- **Kapalina:** U drobných rozšířených žilek je vhodné použít nejmenší jehly (například 30 G); injekci je třeba aplikovat pomalu, aby byla ze žil vytlačena krev. K ošetření drobných rozšířených žilek lze použít zablokování vzduchem.

Následná kontrola

Pacient má být zdravotnickým pracovníkem znovu vyšetřen po 1 měsíci za účelem kontroly účinnosti a bezpečnosti léčby pomocí klinického a ultrazvukového hodnocení. Kontrola po léčbě má být dostatečně dlouhá, aby bylo možné posoudit, zda nedošlo k rozvoji hluboké žilní trombózy. Embolie se může objevit až čtyři týdny po injekci natrium-tetradecyl-sulfátu. Adekvátní komprese po léčbě může snížit výskyt hluboké žilní trombózy.

Další informace naleznete v registrovaném SPC nebo se obraťte na enquiries@stdpharm.ie

Aktuálně platný SPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

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>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena zástupci držitele registrace v ČR společností MSM, spol. s r.o. Lhota u Příbramě 13, 261 01 Příbram, tel.: 318 620 782, případně kontaktujte 24/7 telefonní linku 777 538 086, e-mail: msm@msmgroup.eu, do předmětu mailu uveďte "Nežádoucí účinek".

Verze: 1

Schváleno SÚKL: červen 2023

Použitá literatura

1. Goldman MP. (2017) Complications and Adverse Sequelae of Sclerotherapy. In: Goldman MP and Weiss RA (eds) *Sclerotherapy (Sixth Edition)*. Elsevier, 200-261.
2. Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao T-C, et al. (2003) Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial. *Journal of Vascular Surgery* 38: 896-903.
3. Dabbs EB, Dos Santos SJ, Mainsiow LE, et al. (2018) Implication of foam sclerosant inactivation by human whole blood in a laboratory setting. *Phlebology* 33: 338-343.
4. Watkins MR. (2011) Deactivation of sodium tetradecyl sulphate injection by blood proteins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 41: 521-525.
5. Bush R and Bush P. (2017) Evaluation of sodium tetradecyl sulfate and polidocanol as sclerosants for leg telangiectasia based on histological evaluation with clinical correlation. *Phlebology* 32: 496-500.
6. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, et al. (2014) European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 29: 338-354.
7. Kobayashi S, Crooks S and Eckmann DM. (2006) Dose- and time-dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death. *Dermatol Surg* 32: 1444-1452.
8. Thibault PK. (1999) Sclerotherapy of varicose veins and telangiectasias: A 2-year experience with sodium tetradecyl sulphate. *Aust N Z J Phlebol* 3: 25-30.
9. Beckitt T, Elstone A and Ashley S. (2011) Air versus physiological gas for ultrasound guided foam sclerotherapy treatment of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42: 115-119.
10. Bradbury AW, Bate G, Pang K, et al. (2010) Ultrasound-guided foam sclerotherapy is a safe and clinically effective treatment for superficial venous reflux. *J Vasc Surg* 52: 939-945.
11. Coleridge Smith P. (2006) Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 32: 577-583.
12. Jia X, Mowatt G, Burr JM, et al. (2007) Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg* 94: 925-936.

Použitá literatura je k dispozici na vyžádání.

Aktuální schválený SPC je k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/

PŘÍRUČKA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNÉHO POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU FIBROVEIN

Příloha – Dotazník

<https://forms.office.com/e/awUH43TwQ5>

1. Četl/a jste "Příručku pro zdravotnické pracovníky týkající se bezpečného používání přípravku Fibrovein"?
Ano Ne
2. Rozumíte hlavním problémům týkajícím se bezpečnosti spojeným s přípravkem Fibrovein?
Ano Ne
3. Rozumíte doporučeným opatřením pro minimalizaci rizik, která mají zdravotničtí pracovníci přijmout před podáním přípravku Fibrovein?
Ano Ne
4. Řídíte se ve své klinické praxi doporučeními z této příručky?
Ano Ne