

Naléhavé bezpečnostní upozornění pro terén

Plnicí bolus implantabilní infuzní pumpy SynchronMed®

květen 2013

Evidenční č. Medtronic: FA573

Vážený zdravotnický pracovníku,

tento dopis obsahuje důležité bezpečnostní informace a doporučení pro léčbu pacientů v souvislosti s nechtěným podáním léku během funkce plnicího (přípravného) bolusu implantabilní infuzní pumpy SynchronMed®. Toto nechtěné podání léku může přispět k předávkování pacienta nebo k výskytu symptomů poddávkování, které mohou být klinicky významné. Další informace jsou uvedeny v příloze s názvem **Potenciální účinek smíchání léků během plnicího bolusu**.

Pozadí a podstata problému:

Funkce plnicího bolusu pumpy SynchronMed je určena k rychlému přesunutí léku ze zásobníku pumpy do výstupního kónusu pro katétr za účelem zahájení terapie, kdy pacient zůstává pod lékařským dohledem. Ačkoli během plnicího bolusu není lék určen k podání do mozkomíšního moku, dochází ke smíchání léku a nelékových tekutin (sterilní voda/likvor) při vysoké rychlosti infúze používané při plnicím bolusu. Smíchání má za následek nechtěné podání léku před skončením naprogramovaného bolusu a rovněž zředění určitého množství léku zbylého v katétru na konci bolusu. Pacienti tak dostanou nechtěný lék vysokou rychlostí infúze do mozkomíšního moku během plnicího bolusu a po plnicím bolusu nastane doba snížené koncentrace léku.

Společnost Medtronic provedla předběžné laboratorní testování pump a katétrů za účelem charakterizace rozsahu smíchání léků během plnicího bolusu. Je zřejmé, že množství léku vydaného během plnicího bolusu souvisí s koncentrací léku, nicméně nejsou úplné poznatky o klinické relevanci. Jako součást hodnocení plnicího bolusu provedla společnost Medtronic také ověření dříve hlášených nežádoucích příhod předávkování, poddávkování a úmrtí po implantaci nebo revizi infuzního systému. Vzhledem k tomu, že ke smíchání léku dojde kdykoli, když je u pumpy SynchronMed použit plnicí bolus, lze předpokládat, že výsledný nechtěný výdej léku přispívá k nežádoucím příhodám, kdy dochází k předávkování nebo poddávkování. Tyto nežádoucí příhody se liší v závislosti na tom, jaký lék je infuzně podáván, ale může mezi ně patřit nedostatečná účinnost terapie, zmatenost nebo změněný mentální stav, ospalost, nevolnost, respirační deprese, koma nebo smrt. Společnost Medtronic nebyla schopna určit definitivní kauzální vztah s plnicím bolusem vzhledem k celé řadě dalších potenciálních ovlivňujících faktorů jako například: dávky léku, anamnéza pacienta a souběžné užívání jiných léků, jako jsou perorálně podávané opioidy a jiné léky s tlumícím účinkem na centrální nervovou soustavu (CNS).

Doporučení pro léčbu a monitorování pacientů po zahájení intratekální terapie:

Společnost Medtronic doporučuje následující publikovaný návod pro léčbu všech pacientů s intratekální terapií, jako doplněk k níže uvedenému:

- Používejte nadále proceduru plnicího bolusu, aby bylo zajištěno, že terapie bude zahájena, když je pacient pod lékařským dohledem.
- Monitorujte všechny pacienty od zahájení nebo opětovného zahájení intratekální terapie podle níže uvedených doporučení. Období monitorování po této proceduře závisí na konkrétním léku, podávané dávce a komorbiditě pacienta.
 - Opioidy - U pacientů, u nichž byla zahájena nebo opětovně zahájena intratekální infúze opioidů se doporučuje monitoring pomocí pulzní symetrie po dobu minimálně 24 hodin, popřípadě dokud nebudou vykazovat stabilní neurologickou, respirační a srdeční funkci, v zařízení vybaveném pro urgentní zajištění dýchacích cest, kyslíkem, naloxonem pro léčbu

předávkování opioidy a dalšími urgentními službami. Viz další pokyny uvedené na letáku produktu (včetně přípravku Infumorph¹) a publikované návody.²

- Baklofen – Pacienti, u nichž byla zahájena nebo opětovně zahájena intratekální infúze baklofenu, by měli být monitorováni v zařízení, které nabízí sledování zkušeným ošetrovatelským personálem, s možnostmi a personálem pro urgentní zajištění dýchacích cest a okamžitou možnost ventilační podpory. Pacienti by měli být monitorováni po dobu minimálně 8 hodin, nebo dokud nebudou vykazovat stabilní neurologickou, respirační a srdeční funkci.
- Zikonotid – Pro monitorování pacientů, u nichž byla zahájena nebo opětovně zahájena terapie zikonotidem, neexistují žádné pokyny na označení léku.³ Publikovaný návod doporučuje hospitalizaci na jednu noc.²
- Zvažte přípravu pumpy před implantací pacientovi a před připojením katétru (příprava mimo), aby bylo sníženo riziko předávkování, zejména u pacientů dostávajících roztoky opioidů s vyšší koncentrací a nízkou celkovou denní dávkou.
- Poučte ošetřovatele a příbuzné, aby rozpoznali příznaky a symptomy spojené s komplikacemi intratekální terapie.²
- U pacientů, kteří dostávají intratekální baklofen a kteří dostávají plnicí bolus pouze katétre, s aspirací prostřednictvím přístupového portu katétru (CAP) nebo bez ní, trvá dosažení plně zamýšlené koncentrace léku déle. Titrace dávky musí být případně doplněna perorálně podávaným baklofenem pro léčbu spasticity, dokud není dosaženo optimální intratekální dávky.
- Lékaři by měli poučit pacienty, aby souběžně nepoužívali léky, které mohou způsobit útlum dýchání nebo centrální nervové soustavy, během zahájení nebo opětovného zahájení intratekální terapie.

O tomto opatření byly informovány příslušné orgány ve vaší zemi.

Toto upozornění je třeba předat všem, kteří o něm musí být v rámci vaší organizace informováni.

Hluboce se omlouváme za veškeré případné komplikace pro vaši praxi. Rádi bychom zdůraznili, že bezpečnost pacientů je naší nejvyšší prioritou. Pokud máte jakékoli otázky nebo obavy, obraťte se na nás na Mgr. Petru Šedivou, +420 602 668 505. Vážíme si vašeho času a pozornosti věnované tomuto důležitému upozornění a děkujeme vám za to, že nadále chováte důvěru ve společnost Medtronic.

S pozdravem,

Country Manager

¹Infumorph [příbalový leták]. West-Ward Pharmaceuticals, Eatontown, NJ; září 2011. <http://www.west-ward.com/images/files/package/Infumorph%20200&500%20PI.pdf>. Přístup 17. dubna 2013.

²Deer, T. R., Prager, J., Levy, R., et. al. (2012), Polyanalgesic Consensus Conference—2012: Recommendations on Trialing for Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 15: 467–482.

³<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5449ca98-efb8-4c3b-8756-747b2349a472>

Příloha 1: Potenciální účinek smíchání léků během plnicího bolusu

Společnost Medtronic svolala panel odborníků za účelem přezkoumání prvotních dat a byly identifikovány následující skupiny pacientů se zvýšeným rizikem:

- U pacientů poprvé léčených opioidy nebo citlivých na opioidy, u kterých je nově implantována pumpa a katétr, zejména pak ti, kterým je předepsán roztok léku s vysokou koncentrací při nejnižších denních dávkách, existuje zvýšené riziko předávkování intratekálními léky.
- Pacienti, kteří jsou vysoce citliví na baklofen a vyžadují nízké denní dávky, mohou pociťovat účinky zvýšeného množství léku bezprostředně po plnicím bolusu.
- U pacientů léčených baklofenem, u kterých je prováděna revize pumpy nebo katétru, s aspirací prostřednictvím přístupového portu katétru (CAP) nebo bez ní, dojde ke zpoždění dosažení zamýšlené terapeutické dávky, které může vyústit v dočasný návrat symptomů, jako je například zvýšená spasticita.

Poznámka: Kromě těchto příkladů mohou existovat i další klinicky relevantní skupiny pacientů.

Množství léku podávaného pacientovi během plnicího bolusu je ovlivněno mnoha faktory, včetně typu plnicího bolusu (plnění celého systému nebo plnění pouze katétru), specifické koncentrace léku, délky a průměru katétru, objemu plnění, doby plnění a charakteristiky pacienta. Léky o vysoké koncentraci v kombinaci s průtokem spojené s plnicím bolusem zvýší míru smíchání a množství léku podaného před skončením plnicího bolusu. U pacientů vyžadujících nízkou denní dávku představuje množství léku podaného během plnicího bolusu větší poměrnou část zamýšlené denní dávky s potenciálem většího klinického účinku. Navíc u pacientů může trvat dosažení příjmu plně zamýšlené dávky déle, pokud je provedeno plnění pouze katétru s aspirací prostřednictvím přístupového portu katétru (CAP) nebo bez ní.

Následující scénáře, které jsou nicméně předběžné, vyjadřují aktuální poznatky ohledně plnění celého systému:

- Úplné naplnění pumpy a katétru (při použití aktuálního doporučeného protokolu) s rychlostí průtoku po naplnění na nejnižší nastavené hodnotě může mít za následek podanou dávku v rozmezí ~100 % zamýšlené denní dávky během plnicího bolusu. Plnicí bolus trvá 20-30 minut, přičemž zředěný lék může odejít distálním koncem katétru během posledních tří až sedmi minut plnicího bolusu. U pacientů užívajících morfin o koncentraci 25 mg/ml a dostávajících nejnižší možnou dávku morfinu (1,2 mg/den rychlostí průtoku 0,048 ml/den) to může představovat podání bolusu rozmezí 1,2 mg (~100 % denní dávky). U pacientů užívajících morfin o koncentraci 10 mg/ml a dostávajících nejnižší možnou dávku morfinu o této koncentraci (0,5 mg /den rychlostí průtoku 0,048 ml/den) to může představovat bolusovou dávku v rozmezí 0,5 mg.
- U pacientů s klinicky běžnějším dávkovacím režimem 10 mg/ml a terapeutickým cílem 3 mg /den (rychlostí průtoku 0,300 ml/den) může pacient dostat bolus v rozmezí 0,75 mg (~25 % zamýšlené denní dávky) během plnění.
- V situaci, kdy je pumpa zcela naplněna před připojením katétru po provedení plnění (přípravy) pouze katétru (v souladu s aktuálně doporučeným protokolem) dokonce s tou nejvyšší testovanou koncentrací (25 mg/ml) se má za to, že množství léku podaného během plnicího bolusu je zanedbatelné.

Následující scénáře, které jsou nicméně předběžné, vyjadřují aktuální poznatky ohledně plnění pouze katétru (s aspirací prostřednictvím přístupového portu katétru (CAP) nebo bez ní):

- Standardní proces plnění (přípravy) pouze katétru (v souladu s aktuálně doporučeným protokolem) s rychlostí průtoku po naplnění 0,048 ml/den může vést k 9hodinovému zpoždění výdeje léku.
- U pacientů s klinicky běžnějším dávkovacím režimem užívajících 0,300 ml/den to může vést až k 3hodinovému zpoždění výdeje léku.
- Po 24 hodinách je dosaženo zamýšlené denní dávky u obou výše uvedených scénářů.