

Edukační materiál

MACUGEN[®]
(pegaptanib sodný, injekce)

Návod ke správnému
aseptickému postupu
intravitreální injekce přípravku

OPATŘENÍ SNIŽUJÍCÍ RIZIKO IVT INJEKCE VYVINUTÉ PRO VAŠI PODPORU

Tato prezentace přináší přehled:

- Metod doporučených pro aplikaci IVT injekce založených na zrevidované dohodě odborníků
- Protokol injekce používaný ve studii V.I.S.I.O.N.
- Metod doporučených pro aplikaci přípravku MACUGEN minimalizujících rizika spojená s injekcí

Jsou dostupné další zdroje zabývající se optimálním provedením IVT injekce: výtisky příslušných článků; brožura pro pacienty; a kontaktní informace pro hlášení a sledování příhod spojených s IVT injekcí

IVT INJEKCE MÁ ŘADU VÝHOD PŘI LÉČBĚ OČNÍCH CHOROB

- IVT injekce je optimální způsob aplikace mnoha léčivých přípravků¹
- IVT injekce má potenciální výhodu před systémovým podáním¹
- Cílené podání léčivé látky do nitra oka¹:
 - » Maximalizuje nitrooční koncentraci léčivé látky
 - » Minimalizuje riziko systémových nežádoucích účinků

Oblíbenost této cesty podání se rozrůstá díky uznání výhod metody a účinného zvládnutí potenciálních rizik

Literatura: 1. Jager et al, Retina, 2004.

ZKUŠENOSTI S PODÁVÁNÍM INTRAVITREÁLNÍCH INJEKcí NÁM POMOHLY NALÉZT RIZIKA

- IVT injekce byla poprvé použita v roce 1911 k injekci vzduchu u odchlípené sítnice¹
- Díky zkušenostem, jež jsme získali od první aplikace, máme nyní podklady, které nám pomáhají rozpoznat rizika¹
 - » V PubMedu bylo od roku 1966 do roku 2004 nalezeno 14866 zpráv o IVT injekcích, což poskytuje komplexní zprávu o rizicích (Jager et al)^{1*}
 - » Studie V.I.S.I.O.N. s přípravkem MACUGEN – rozsáhlá studie s použitím intravitreální injekce – poskytla další důkazy o tom, jak může správný aseptický postup snížit riziko^{2,3}

* Tento výzkum byl podporován neomezeným vzdělávacím grantem společnosti Eyetechnicals, Inc, a Pfizer Inc, New York, USA.

Literatura: 1. Jager et al, Retina, 2004. 2. Gragoudas et al, N Engl J Med, 2004. 3. Data on file.

ZNALOST POTENCIÁLNÍCH RIZIK JE PRVNÍM KROKEM K JEJICH PREVENCI

Rizika zaznamenaná v přehledu Jagera1 zahrnují	
Endoftalmitida	Oční hypertenze
Odchlípení sítnice	Katarakta
Iritis/uveitis	Hypotonie
Nitrooční krvácení	

Údaje o 14866 IVT injekcích různých léčivých přípravků – včetně antivirotik, triamcinolonu a dalších – endoftalmitida byla zaznamenaná ve 38 případech z 4382 očí¹

- studie V.I.S.I.O.N. nebyla do těchto analýz zahrnuta

Literatura 1. Jager et al, Retina, 2004.

IVT INJEKCE: CO ŘÍKAJÍ EXPERTI

CN Ta. Minimalizovat riziko endoftalmitidy po intravitreální injekci. Retina, 2004.^{4*}

LP Aiello et al. Vyvíjet postupy pro intravitreální injekce. Retina, 2004.^{5*}

* Tento výzkum byl podporován neomezeným vzdělávacím grantem společnosti Eyetechnicals, Inc, a Pfizer Inc, New York, USA.

Literatura: 4. Ta, Retina, 2004. 5. Aiello et al, Retina, 2004.

DOPORUČENÍ PRO PROFYLAXI ENDOFTALMITIDY

- Antibiotika významně snížila výskyt konjunktiválních bakterií a v předoperačním období je používá cca 95% oftalmologů⁴
- Použití jodovaného povidonu a antibiotik má synergický profylaktický účinek⁴

Účinky jodovaného povidonu na prevalenci endoftalmitidy (na základě zkušeností z operací katarakty) ⁶	
Bez použití jodovaného povidonu	0,24% (11/4594)
2 kapky 5% jodovaného povidonu	0,06% (2/3489)
Hodnota P	<0,03

- Prevalence endoftalmitidy je podobná u intravitreální injekce a nitrooční chirurgie^{7,8}

Literatura: 4. Ta, Retina, 2004. 6. Speaker and Menikoff, Ophthalmology, 1991. 7. West et al, Ophthalmology, 2005. 8. Eifrig et al, Ophthalmic Surg Lasers, 2002.

VYTVOŘENÍ DOHODNUTÝCH POSTUPŮ⁵

- Protože nebyly nikdy publikovány postupy IVT injekce, skupina 14 autorů našla metody ke snížení rizika a zlepšení výsledků
- Pro všechny postupy byl hledán objektivní důkaz a tam, kde chyběl, byla přijata shoda
- Závěry byly rozděleny do dvou skupin:
 - » „Oblasti shody“, kde se všechny strany shodly na tom, že tato opatření by měla tvořit součást standardního protokolu IVT injekce
 - » Další postupy byly skupinou uznány za důležité, i přes neprůkaznost části klinického průzkumu

Literatura: 5. Aiello et al, Retina. 2004.

OBLASTI SHODY⁵

- Aplikovat jodovaný povidon na oční povrch, oční víčka a řasy
- Používat rozvěrač a zabránit kontaminaci jehly kontaktem s řasami nebo okrajem víček
- Zabránit větší masáži víček, buď před, nebo po injekci (aby nebyly exprimovány Meibomské žlázy)
- Zabránit aplikaci injekce pacientům s aktivní infekcí víček nebo očních adnex
- Rozšířit zornici
- Používat vhodnou anestezii u jednotlivých pacientů (topické kapky a/nebo subkonjunktivální injekce)
- Zabránit profylaktické nebo postinjekční paracentéze

Literatura: 5. Aiello et al, Retina. 2004.

POSTUPY PŘED INJEKČÍ⁵

- Sledujte, zda pacienti netrpí poruchou, stavem nebo abnormalitou, která by zvyšovala potenciální riziko spojené s IVT injekcí
- Je vhodné použití rukavic; může být použita rouška, ale není to nezbytné
- Zvažte použití předoperačních antibiotik
- Jestliže je třeba změkčit bulbus, zatlačte na samotný bulbus
 - » Netlačte na oční víčka nebo na adnexa

Literatura: 5. Aiello et al, Retina. 2004.

POSTUP PŘI INJEKCI⁵

- Vhodné pořadí kroků IVT injekce
 - » Aplikujte topická anestetika
 - » Aplikujte jodovaný povidon na okraje víček, řasy a povrch spojivky
 - » Aplikujte rozvěrač
 - » Aplikujte další kapku jodovaného povidonu na místo injekce
 - » Zasuňte jehlu

Literatura: 5. Aiello et al, Retina. 2004.

POSTUP PO INJEKCI⁵

- Podle svého rozhodnutí podávejte po injekci antibiotika
 - » Podávání by nemělo přesáhnout 72 hodin
 - » Riziko vzniku rezistence by mělo řídit výběr antibiotika
- Po injekci sledujte nitrooční tlak (IOP); v případě potřeby zahajte léčbu
- Pro ověření reperfuze vyšetřete zrakový nerv
- Poučte pacienty a/nebo pečovatele o známkách a symptomech endoftalmitidy, odchlípení sítnice nebo nitroočního krvácení
 - » Bolest oka nebo nepříjemný pocit v oku, horšící se zčervenání oka, zamlžené nebo zhoršené vidění, vyšší citlivost na světlo nebo větší počet malých částeček před očima, případně záblesky světla před očima a pocit padání sazí.
 - » Léčba endoftalmitidy zahrnuje včasné rozpoznání prvních symptomů a aktivní léčbu. Odpovídající management a léčba endoftalmitidy by měly probíhat podle místních klinických zvyklostí.
 - » Zkontrolujte pacienta do týdne po injekci

Literatura: 5. Aiello et al, Retina. 2004.

IVT INJEKCE: PROTOKOL STUDIE V.I.S.I.O.N.

MACUGEN byl zkoumán v rámci „VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization“ (V.I.S.I.O.N.), randomizované, kontrolované, dvojité zaslepené, multicentrické studie ~1200 pacientů s neovaskulární AMD^{2,3}

Rozsáhlý soubor průkazů bezpečnosti IVT injekce

Literatura: 2. Gragoudas et al, N Engl J Med, 2004. 3. Data on file.

PŘEHLED NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ SOUVISEJÍCÍCH S IVT INJEKCÍ ZE STUDIE V.I.S.I.O.N. S PŘÍPRAVKEM MACUGEN

- Míra endoftalmitidy byla ve studii V.I.S.I.O.N. nízká a odpovídala celkové prevalenci zjištěné pro IVT injekce^{2,3}
- Endoftalmitida byla stanovena za ovlivnitelný rizikový faktor³
 - » Doplnění protokolu o použití vhodného aseptického postupu (např. antibiotikum před injekcí, jodovaný povidon, rozvěrač, sterilní rouška a sterilní rukavice) snížilo míru výskytu endoftalmitidy
 - » Míra před doplněním byla 0,18% (16 případů/8676 injekcí) a míra po doplnění byla 0,07% (7 případů/9571 injekcí) (P<0,01)

Literatura: 2. Gragoudas et al, N Engl J Med, 2004. 3. Data on file.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO APLIKACI PŘÍPRAVKU MACUGEN VE STUDII V.I.S.I.O.N.

Závažné NÚ u pacientů dostávajících všechny dávky přípravku MACUGEN v prvním nebo druhém roce ^{2,3}		
Incidence závažných nežádoucích účinků (míra/injekce)	Rok 1 (od počátku do 54. týdne) (n=892 pacientů s 7545 injekcemi)	Rok 2 (od 54. do 102. týdne) (n=606 pacientů s 4091 injekcemi)
Endoftalmitida	0,16 %	0,10 %
Traumatická katarakta (poranění čočky)	0,07 %	0,02 %
Odchlípení sítnice	0,08 %	0,17 %
Rhegmatogenní	0,05 %	0,15 %
Nerhegmatogenní	0,03 %	0,02 %

- ve studiích pokračovalo v léčbě 63% pacientů s endoftalmitidou³

Literatura: 2. Gragoudas et al, N Engl J Med, 2004. 3. Data on file.

VÝTAH ZE STUDIE V.I.S.I.O.N. – PROTOKOL IVT INJEKCE*: PŘED INJEKCÍ³

- Pacienti byli vyzváni, aby si umývali řasy mýdlem a vodou 2x denně tři dny před injekcí
- Jestliže byla zvolena topická léčba antibiotiky, pacienti aplikovali kapky 4x denně tři dny před injekcí
- 1 hodinu před injekcí byly 3x aplikovány antibiotické kapky s intervalem pět minut mezi jednotlivými kapkami
- Byly aplikovány topické látky rozšiřující zornici (z nové lahvičky)
- Byla aplikována topická anestetika pro jednorázové použití
- V místě plánované injekce bylo subkonjunktiválně injikováno 0,5 ml 2% xylokainu bez adrenalinu

* Protokol po doplnění.

Literatura: 3. Data on file.

VÝTAH ZE STUDIE V.I.S.I.O.N. – PROTOKOL IVT INJEKCE*: PŘED INJEKCÍ (POKRAČ.)³

- Jestliže pacient používal tři dny antibiotické kapky
 - » Po poslední dávce antibiotik byly vkápnuty do oka 2 nebo 3 kapky 5% jodovaného povidonu
 - » S použitím sterilních rukavic a štětiček namočených v 5% jodovaném povidonu byla 3x otřena oční víčka, okraje horního a dolního víčka a karunkula
 - » V případě alergie na jód byla vkápnuta další kapka antibiotika
- Jestliže pacient nepoužíval tři dny antibiotické kapky
 - » Nejméně 5 minut po poslední dávce antibiotik byl proveden výplach 5% jodovaným povidonem

* Protokol po doplnění.

Literatura: 3. Data on file.

VÝTAH ZE STUDIE V.I.S.I.O.N. – PROTOKOL IVT INJEKCE*: PŘI INJEKCÍ³

- Lékaři byli vyzváni k výměně sterilních rukavic
- Byla použita sterilní rouška
- Byl použit sterilní rozvěrač očních víček
- V místě plánované injekce byly na oční povrch aplikovány 1 nebo 2 kapky 5% jodovaného povidonu. Lékaři počkali, než kapky uschly.
- Pro stabilizaci bulbu a vyměření místa injekce byly použity sterilní pinzety a kalipery

- Místo vpichu jehly bylo v inferotemporálním kvadrantu:
 - » 3,0 až 3,5 mm od limbu u afakických/pseudofakických pacientů
 - » 3,5 až 4,0 mm u fakických pacientů

* Protokol po doplnění.

Literatura: 3. Data on file.

VÝTAH ZE STUDIE V.I.S.I.O.N. – PROTOKOL IVT INJEKCE*: PŘI INJEKCI (POKRAČ.)³

- MACUGEN obsahuje 90 µl tekutého objemu a až 0,1 ml vzduchu, viz schválené SPC pro informaci o přípravě injekce
- Lékaři byli vyzváni, aby odstranili kryt jehly a znovu ji nezakrývali
- V průběhu odstranění krytu by neměli ohýbat nebo kroutit kryt
- Jehla byla otočena, aby byly vytlačeny bubliny ve stříkačce (bylo-li potřeba). Bylo nutno dávat pozor na odstříknutí látky. NEVYTAHUJTE PÍST
- Jehla byla zavedena, dokud nebylo vidět dilatovanou zornici její konec
 - » Jakmile byla jehla na místě, byl vynaložen po dobu celých 10 sekund spojitý tlak na stříkačku, aby byla zajištěna dodávka léčivé látky
- Sterilní štětičkou bylo přetřeno místo vpichu, aby se minimalizovalo riziko refluxu látky. Štětička byla na tomto místě podržena celých deset sekund

* Protokol po doplnění.

Literatura: 3. Data on file.

VÝTAH ZE STUDIE V.I.S.I.O.N. – PROTOKOL IVT INJEKCE*: PO INJEKCI³

- Na konci injekce byly na místo injekce aplikovány dvě kapky antibiotika na jednorázové použití
 - » Stejná antibiotika byla potom použita 4x denně po dva dny
- Při zachování čistého pole byl zkontrolován IOP, který byl potom pečlivě sledován, dokud nepoklesl pod 30 mmHg
 - » Za 30 minut po injekci byla provedena tonometrie
 - » Fluorakain nebo jiné kombinované směsi fluoresceinu sodného a proxymetakain HCl by se neměly používat
 - » IOP mohl být snížen farmakologicky nebo chirurgicky, bylo-li to nutné[†]

* Protokol po doplnění.

[†]Většina případů traumatického poranění čočky ve studii V.I.S.I.O.N. byla spojena s paracentézou; proto by tento postup neměl být běžně používán ke snížení IOP po injekci.

Literatura: 3. Data on file.

IVT INJEKCE: DOPORUČENÁ OPATŘENÍ PRO IVT APLIKACI PŘÍPRAVKU MACUGEN

Schváleno EMA - viz bod 6.6 schváleného SPC přípravku Macugen pro instrukce k aplikaci přípravku

POSTUP IVT INJEKCE: DOPORUČENÍ PRO PŘÍPRAVEK MACUGEN⁵

- Protože MACUGEN může být aplikován pouze intravitreálně, měl by být podáván oftalmologem se zkušeností s intravitreální aplikací injekcí
- Injekce by měla být provedena za aseptických podmínek, které zahrnují použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilní rukavice, sterilní roušku a sterilní rozvěrač očních víček (nebo ekvivalent) a možnost sterilní paracentézy (je-li potřeba)
- Před injekcí by měla být provedena příslušná anestezie a aplikována širokospektrá topická baktericidní antibiotika
- Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány vzácné případy anafylaxe/anafylaktoidní reakce včetně angioedému v průběhu několika hodin po intravitreální aplikaci, nicméně nebyla stanovena přímá souvislost s přípravkem MACUGEN nebo s jinými faktory
- UPOZORNĚNÍ: předplněná stříkačka je dodávána s větším obsahem přípravku než je potřebné k podání dávky. Injekce celého obsahu předplněné stříkačky může mít za následek závažné nežádoucí účinky; proto je nutné přebytečný obsah před podáním injekce vytlačit (viz „Návod na použití přípravku MACUGEN“ nebo bod 6.6 Souhrnu údajů o přípravku pro instrukce k vytlačení přebytečného obsahu před podáním injekce).

Literatura: 5. Aiello et al, Retina. 2004.

POSTUP IVT INJEKCE: DOPORUČENÁ SLEDOVÁNÍ U PŘÍPRAVKU MACUGEN⁵

- U pacientů léčených přípravkem MACUGEN bylo po injekci zaznamenáno přechodné zvýšení IOP. Proto musí být sledována perfúze zrakového nervu a IOP a případné zvýšení IOP po injekci náležitě léčeno
- V průběhu 2 týdnů po injekci by měli být pacienti pečlivě sledováni pro možný rozvoj endoftalmitidy. Pacienti by měli být poučeni, aby bez prodlení hlásili jakékoli příznaky svědčící pro endoftalmitidu
- Léčba endoftalmitidy zahrnuje včasné rozpoznání prvních symptomů a aktivní léčbu. Odpovídající management a léčba endoftalmitidy by měly probíhat podle místních klinických zvyklostí.

Literatura: 5. Aiello et al, Retina. 2004.

PŘÍNOS IVT INJEKCE MŮŽE BÝT ZVÝŠEN POMOCÍ OPATŘENÍ SNIŽUJÍCÍCH RIZIKO

- Správná aseptická technika je považována za hlavní faktor snižující riziko
- endoftalmitidy^{1,4,5}
- Údaje z minulosti prokázaly, že opakované IVT injekce jsou dobře tolerovány a jsou bezpečné¹

Pro pacienty s chorobou ohrožující zrak „pro něž by byly jinak léčebné možnosti omezené nebo nedostupné...přínos IVT léčby daleko přesahuje rizika spojená s aplikací injekce.“

Jager et al, Retina, 2004¹

Literatura: 1. Jager et al, Retina, 2004. 4. Ta, Retina, 2004. 5. Aiello et al, Retina, 2004.

MACUGEN: INDIKACE A KONTRAINDIKACE

- MACUGEN je indikován k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPM) u dospělých
- MACUGEN je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku či infekcí nebo podezřením na infekci oka a okolí.

Literatura: 3. Data on file.

MACUGEN: BEZPEČNOST A TOLERANCE

- 3% pacientů zaznamenaly závažné nežádoucí účinky potenciálně související s injekcí. Závažné oční nežádoucí účinky zaznamenané u pacientů léčených přípravkem MACUGEN zahrnovaly endoftalmitidu (1%), retinální krvácení (<1%), vitreální krvácení (<1%) a odchlípení sítnice (<1%)
- Velmi časté (≥10%) byly oční nežádoucí účinky jako je zánět v oblasti přední komory oční, bolest oka, zvýšený IOP, keratitis punctata, sklivcové vločky a opacity
- Přípravek MACUGEN má známý a pozitivní bezpečnostní profil

Literatura: 3. Data on file.

LITERATURA

1. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24:676-698.
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.
3. Data on file.
4. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*. 2004;24:699-705.
5. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24:S3-S19.
6. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*. 1991;98:1769-1775.
7. West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the US Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology*. 2005;112:1388-1394.
8. Eifrig CWG, Flynn HW, Scott IU, Newton J. Acute-onset postoperative endophthalmitis: review of incidence and visual outcomes (1995-2001). *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33:373-378.

