

## **Dringende Sicherheitsinformation**

### **Spülbolus beim implantierbaren SynchroMed® Infusionssystem**

Mai 2013

#### **Medtronic Referenz: FA573**

Sehr geehrte Damen und Herren,

dieses Schreiben enthält wichtige Sicherheitsinformationen und Empfehlungen zur Patientenbehandlung bezüglich einer unbeabsichtigten Arzneimittelinfusion während des Spülbolus bei der implantierbaren SynchroMed® Pumpe. Diese unbeabsichtigte Arzneimittelinfusion kann zu klinisch relevanten Über- oder Unterdosierungssymptomen führen. Für weiterführende Informationen lesen Sie bitte auch das beiliegende Informationsblatt „Mögliche Auswirkung einer Arzneimittel-Vermischung während des Spülbolus“.

#### **Beschreibung des Sachverhalts**

Die Spülbolus-Funktion der SynchroMed Pumpe dient der schnellen Förderung des Arzneimittels vom Pumpenreservoir zur Katheterspitze, um ein zeitnahes Einsetzen der Therapie zu ermöglichen, solange der Patient noch unter medizinischer Beobachtung steht. Der Spülbolus ist so ausgelegt, dass während des Bolus kein Arzneimittel in den Liquorraum abgegeben werden soll. Dennoch kommt es bei hohen Förderraten während des Spülbolus zu einer Vermischung des Arzneimittelvolumens und des arzneimittelfreien Flüssigkeitsvolumens (steriles Wasser / Liquor). Dies führt bereits vor dem Ende des programmierten Spülbolus zu einer unbeabsichtigten Verabreichung von Arzneimittel und zu einer Verdünnung des im Katheter verbleibenden Arzneimittelvolumens nach Ablauf des Spülbolus. Der Patient erhält während des Spülbolus eine unbeabsichtigte Arzneimitteldosis mit einer hohen Förderrate in den Liquorraum. Nach Ablauf des Spülbolus folgt eine Zeitspanne mit reduzierter Konzentration des geförderten Arzneimittels.

Um das Ausmaß der Arzneimittel-Vermischung während des Spülbolus zu beurteilen, hat Medtronic vorläufige Labortests mit Pumpen und Kathetern durchgeführt. Die während des Spülbolus verabreichte Arzneimittelmenge ist abhängig von der Konzentration des Arzneimittels. Die klinische Relevanz ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt. Zur Beurteilung dieses Sachverhalts während des Spülbolus hat Medtronic Berichte über Nebenwirkungen im Hinblick auf Überdosierung, Unterdosierung und Todesfall im Zusammenhang mit Implantationen oder Revisionen von Infusionssystemen ausgewertet.

1/5

Da die Vermischung auftritt, sobald der Spülbolus bei einer SynchroMed Pumpe verwendet wird, liegt die Vermutung nahe, dass die daraus resultierende unbeabsichtigte Arzneimittelgabe einen Faktor darstellt, der zum Auftreten von Nebenwirkungen wie Überdosierung und Unterdosierung beiträgt. Die Nebenwirkungen variieren abhängig vom infundierten Arzneimittel, können aber die folgenden Anzeichen beinhalten: Reduktion des Therapieeffekts, Verwirrung oder veränderter Bewusstseinszustand, Schläfrigkeit, Übelkeit, Atemdepression, Koma oder Tod. Aufgrund der Vielzahl von möglichen zusätzlichen Einflussfaktoren wie Arzneimitteldosierung, medizinische Historie des Patienten, Begleiterscheinungen im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln wie oral verabreichten Opioiden und anderer auf das ZNS wirkender Sedativa, war es Medtronic nicht möglich, einen definitiven kausalen Zusammenhang zum Spülbolus herzustellen.

### **Empfehlungen zur Patientenbehandlung und –überwachung nach Einleiten der intrathekalen Therapie**

Für die Behandlung aller Patienten mit intrathekaler Therapie empfiehlt Medtronic die Einhaltung veröffentlichter Leitlinien unter zusätzlicher Berücksichtigung der folgenden Punkte:

- Verwenden Sie weiterhin den Spülbolus um sicherzustellen, dass die Therapie einsetzt, solange der Patient unter medizinischer Beobachtung steht.
- Überwachen Sie, wie unten empfohlen, alle Patienten nach der initialen Einleitung oder der Wiederaufnahme der intrathekalen Therapie. Die Überwachungszeit ist abhängig vom spezifischen Arzneimittel, der verabreichten Dosis und den Komorbiditäten des Patienten.
  - Opiode – Für Patienten mit erstmaliger oder wiederaufgenommener intrathekaler Infusion von Opioiden wird eine Überwachung mit Pulsoxymetrie für einen Mindestzeitraum von 24h oder bis zum Vorliegen stabiler neurologischer, respiratorischer und kardiologischer Funktionen empfohlen. Die medizinische Einrichtung sollte hierbei über eine notfallmäßige Beatmungstechnik, Sauerstoff, Naloxon für die Behandlung von Opioid induzierten Überdosierungen und weiterführende Notfallausstattungen verfügen. Bitte berücksichtigen Sie auch zusätzliche Informationen aus den Fachinformationen der Arzneimittel und aus veröffentlichten Leitlinien.<sup>1</sup>
  - Baclofen – Patienten mit erstmaliger oder wiederaufgenommener intrathekaler Infusion von Baclofen sollten in einer Einrichtung überwacht werden, die über einen erfahrenen Pflegedienst mit personellen und gerätetechnischen Fähigkeiten für eine notfallmäßig einsetzbare Beatmungstechnik verfügt. Patienten sollten für einen Mindestzeitraum von 8h oder bis zum Vorliegen stabiler neurologischer, respiratorischer und kardiologischer Funktionen überwacht werden.
  - Ziconotid – In der Fachinformation existieren keine Empfehlungen für die Patientenüberwachung nach erstmaliger oder wiederaufgenommener Ziconotid Therapie.<sup>2</sup> Veröffentlichte Leitlinien empfehlen die stationäre Aufnahme für eine Nacht.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Deer, 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.

<sup>2</sup> <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5449ca98-efb8-4c3b-8756-747b2349a472>

- Um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren, ziehen Sie, insbesondere bei Patienten mit hohen Konzentrationen von Opioiden in der Pumpe und geringer verabreichter Tagesdosis, ein Spülen der Pumpe vor der Implantation und bevor der Katheter angeschlossen wird in Betracht (Spülbolus auf dem Zureichtisch).
- Schulen Sie Pflegepersonal und Familienmitglieder in der Erkennung von Anzeichen und Symptomen, die mit Komplikationen der intrathekalen Arzneimittelapplikation im Zusammenhang stehen.<sup>1</sup>
- Bei Patienten, die Baclofen intrathekal erhalten und bei denen ein Spülbolus nur zur Spülung des Katheters durchgeführt wird (mit oder ohne Aspiration des Katheterzugangsports CAP), kommt es zu einer zeitlichen Verzögerung bis der Patient die vollständige Arzneimittelkonzentration erhält. Die Titration der Dosis muss möglicherweise mit oral verabreichtem Baclofen ergänzt werden, bis die für die Behandlung der Spastik optimale intrathekale Dosis erreicht ist.
- Solange die intrathekale Therapie eingeleitet oder wiederaufgenommen wird, sollten Ärzte Ihre Patienten anweisen, Begleitmedikationen abzusetzen, die zu Atemdepressionen oder ZNS-Depressionen führen könnten.

### **Weitergabe der hier beschriebenen Informationen**

Bitte stellen Sie in Ihrer Einrichtung sicher, dass alle Anwender der o. g. Produkte und sonstige zu informierende Personen Kenntnis von dieser dringenden Sicherheitsinformation erhalten. Sofern Sie die Produkte an Dritte abgegeben haben, leiten Sie bitte eine Kopie dieser Information weiter oder informieren Sie die unten angegebenen Kontaktpersonen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM hat eine Kopie dieser dringenden Sicherheitsinformation erhalten.

Wir bedauern jegliche Unannehmlichkeiten, die Ihnen oder Ihren Patienten durch diesen Sachverhalt möglicherweise entstehen. Wenn Sie Fragen zum Sachverhalt haben, wenden Sie sich bitte an Ihren betreuenden Gebietsleiter oder an unseren Technisch-Wissenschaftlichen Service Neuromodulation unter ☎ 02159-8149-171, erreichbar werktags zwischen 9:00 und 17:00 Uhr.

Mit freundlichen Grüßen  
Medtronic GmbH

Business Director Neuromodulation

Sr. Manager Regulatory & Quality

## **Anhang 1: Mögliche Auswirkung einer Arzneimittel-Vermischung während des Spülbolus**

Medtronic hat ein Expertengremium einberufen, um die vorliegenden Daten zu bewerten. Dabei wurden die folgenden Patientenpopulationen identifiziert, für die ein erhöhtes Risiko besteht:

- Zuvor nicht mit Opioiden behandelte oder Opioid-sensitive Patienten, die eine Pumpen- und Katheterimplantation erhalten, insbesondere wenn hohe Arzneimittelkonzentrationen bei gleichzeitig kleinstmöglicher verabreichter Tagesdosis verschrieben werden, unterliegen einem erhöhten Risiko für eine intrathekale Überdosierung.
- Patienten, die hoch sensitiv auf Baclofen reagieren und geringe Tagesdosierungen benötigen, unterliegen unmittelbar nach dem Spülbolus möglicherweise Effekten einer erhöhten Medikation.
- Bei Patienten, bei denen eine Pumpen- oder Katheterrevision durchgeführt wird (mit oder ohne Aspiration des Katheterzugangsports CAP), tritt eine Verzögerung bis zum Erreichen der geplanten therapeutischen Dosis auf, welches sich in dem temporären Wiederauftreten der ursprünglichen Symptome wie erhöhter Spastizität äußert.

**Hinweis:** Zusätzlich zu den oben genannten Beispielen existieren möglicherweise weitere klinisch relevante Patientenpopulationen.

Die während des Spülbolus an den Patienten verabreichte Arzneimittelmenge wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen die Art des Spülbolus (Spülbolus für das Gesamtsystem Pumpe und Katheter oder Spülbolus ausschließlich für den Katheter), Arzneimittelkonzentration, Katheterlänge und -durchmesser, Spülvolumen, Dauer des Spülbolus und Patientencharakteristik. Hohe Arzneimittelkonzentrationen, in Kombination mit den bei einem Spülbolus üblichen Flussraten, erhöhen das Ausmaß der Vermischung und die Menge an Arzneimittel, die vor Ablauf des Spülbolus verabreicht wird. Für Patienten, die eine geringe Tagesdosis benötigen, repräsentiert die während des Spülbolus verabreichte Arzneimittelmenge einen hohen Anteil der vorgesehenen Tagesdosis mit einem potentiell hohen klinischen Effekt. Zudem kann es bei Patienten, bei denen ein Spülbolus nur zur Spülung des Katheters durchgeführt wird (mit oder ohne Aspiration des Katheterzugangsports CAP) länger dauern, bis sie die vollständige vorgesehene Dosis erhalten.

Die folgenden Szenarien für einen Spülbolus des Gesamtsystems (Pumpe und Katheter) verdeutlichen vorläufig das derzeitige Verständnis:

- Ein vollständiger Spülbolus von Pumpe und Katheter (unter Verwendung der derzeit empfohlenen Vorgehensweise) mit einer dem Spülbolus folgenden minimalen Förderrate könnte bereits während des Spülbolus zu einer Arzneimittelabgabe von ~100% der vorgesehenen Tagesdosis führen. Obwohl ein Spülbolus 20-30 Minuten dauert, könnte verdünntes Arzneimittel bereits während der letzten drei bis sieben Minuten des Spülbolus aus der distalen Katheterspitze austreten. Bei Patienten mit einer Morphinkonzentration von 20 mg/ml, die die geringstmögliche Tagesdosis erhalten (1 mg/Tag unter Verwendung der 0,048 ml/Tag Flussrate), entspricht das einer möglichen Arzneimittelabgabe während des Spülbolus in der Größenordnung von 1 mg (~100% der Tagesdosis). Bei Patienten mit einer Morphinkonzentration von 10 mg/ml, die die geringstmögliche Tagesdosis erhalten (0,5 mg/Tag unter Verwendung der 0,048 ml/Tag Flussrate), entspricht das einer möglichen Arzneimittelabgabe während des Spülbolus in der Größenordnung von 0,5 mg.



**Medtronic**

- Für Patienten, die eine klinisch üblichere Kombination von 10 mg/ml und 3 mg/Tag erhalten (unter Verwendung einer Flussrate von 0,300 ml/Tag), entspricht das einer möglichen Arzneimittelabgabe während des Spülbolus in der Größenordnung von 0,75 mg (~25% der geplanten Tagesdosis).
- Für den Fall, dass die Pumpe vor dem Anschließen des Katheters mit einem Spülbolus gespült wird und anschließend ein Spülbolus ausschließlich des Katheters erfolgt (entspricht der empfohlenen Vorgehensweise), ist davon auszugehen, dass, auch bei der höchsten getesteten Konzentration (25 mg/ml), die Arzneimittelmenge, die bereits während des Spülbolus verabreicht wird, vernachlässigbar ist.

Die folgenden Szenarien für einen Spülbolus nur zur Spülung des Katheters verdeutlichen vorläufig das derzeitige Verständnis (sowohl mit als auch ohne Aspiration des Katheterzugangsports CAP):

- Ein standardmäßiger Spülbolus ausschließlich des Katheters (unter Verwendung der derzeit empfohlenen Vorgehensweise) und einer dem Spülbolus folgenden Flussrate von 0,048 ml/Tag könnte zu einer 9h Verzögerung bis zur Verabreichung des Arzneimittels führen.
- Für Patienten, die eine klinisch üblichere Flussrate von 0,300 ml/Tag erhalten, könnte es zu einer 3h Verzögerung bis zur Verabreichung des Arzneimittels kommen.
- In beiden oben beschriebenen Szenarien wird die geplante Tagesdosis nach 24h erreicht.