



**Medtronic**

Medtronic Italia S.p.A.  
Piazza Indro Montanelli, 30  
20099 Sesto San Giovanni (MI)  
Tel. 02 241371160 (linee r.a.)  
Fax 02 241381

Sesto San Giovanni, 3 giugno 2013

Raccomandata A.R.

## AVVISO DI SICUREZZA

### **Bolo di avvio nelle pompe impiantabili ad infusione di farmaco SynchroMed®**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

La presente comunicazione fornisce importanti informazioni sulla sicurezza e raccomandazioni per la gestione dei pazienti relativamente all'erogazione involontaria di farmaco durante il bolo di avvio nelle pompe impiantabili ad infusione di farmaco SynchroMed®. Tale erogazione involontaria di farmaco può contribuire al manifestarsi di sintomi di sovradosaggio o sottodosaggio che potrebbero essere clinicamente rilevanti. Per ulteriori informazioni vi invitiamo a consultare l'allegato "**Potenziale impatto sulla diluizione di farmaco durante il bolo di avvio**".

#### Descrizione degli eventi

La funzione bolo di avvio delle pompe SynchroMed consente di far fluire rapidamente il farmaco dal serbatoio alla punta del catetere per consentire che il paziente possa iniziare la terapia intratecale mentre è ancora sotto la supervisione del medico. Sebbene durante il bolo di avvio il farmaco non dovrebbe essere iniettato nel fluido cerebrospinale dello spazio intratecale, a velocità di infusione elevate si potrebbe verificare la miscelazione dei fluidi farmaco e non farmaco (soluzione fisiologica sterile / liquido cerebrospinale). Il risultato di tale miscelazione potrebbe provocare un'involontaria erogazione di farmaco prima della fine del bolo programmato, così come la diluizione della parte di farmaco rimasta nel catetere al termine del bolo. Questo potrebbe quindi comportare un'erogazione involontaria di farmaco nel liquido cerebrospinale ad un flusso elevato durante il bolo di avvio, e una erogazione di farmaco ad una concentrazione inferiore rispetto a quella programmata immediatamente dopo la fine del bolo di avvio.

Medtronic ha effettuato delle analisi preliminari in laboratorio sulle pompe e sui cateteri in modo da definire la misura della diluizione durante un bolo di avvio. È evidente che la quantità di farmaco erogata durante il bolo di avvio dipende dalla concentrazione del farmaco, tuttavia non è ancora chiara la rilevanza clinica di tale erogazione. Nella valutazione degli effetti del bolo di avvio, Medtronic ha anche rivisto gli eventi avversi riportati finora relativi a sovradosaggio, sottodosaggio e decesso in seguito a impianto o revisione di un sistema di infusione. Poiché la diluizione del farmaco si verifica ad ogni bolo di avvio programmato con una pompa SynchroMed, è ragionevole supporre che la conseguente erogazione involontaria di farmaco sia un fattore che contribuisce al verificarsi di eventi avversi che riguardino il sovradosaggio o il sottodosaggio. Tali eventi avversi variano a seconda del farmaco utilizzato, ma potrebbero includere mancanza di efficacia terapeutica, confusione o alterato stato mentale, sonnolenza, nausea, depressione respiratoria, coma o decesso. Medtronic non è stata in grado di definire una precisa relazione causale tra il bolo di avvio e tali sintomi per la presenza di altri potenziali fattori tra i quali il dosaggio del farmaco, la storia clinica del paziente, il concomitante utilizzo di altri farmaci come oppioidi orali e altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale.

#### Raccomandazioni per la gestione e il monitoraggio del paziente dopo l'inizio della terapia intratecale

Medtronic raccomanda di seguire le linee guida pubblicate per la gestione dei pazienti sottoposti a terapia intratecale, in aggiunta alle seguenti indicazioni:

- Continuare a programmare il bolo di avvio in modo da garantire che il paziente possa iniziare a ricevere la terapia quando è ancora sotto la supervisione del medico in ospedale.
- Monitorare tutti i pazienti che iniziano o riprendono la terapia intratecale, come raccomandato di seguito. Il periodo di monitoraggio in seguito alla procedura dipenderà dal farmaco specifico, dalla dose somministrata e dalle comorbidità del paziente.
  - Oppioidi – Per pazienti che iniziano o riprendono l'infusione intratecale di oppioidi si raccomanda il monitoraggio con pulsossimetria per un minimo di 24 ore, o finché le funzioni neurologiche, respiratorie e cardiache siano stabili, in una struttura attrezzata per la gestione delle emergenze respiratorie, con ossigeno, naloxone per il trattamento del



**Medtronic**

sovradosaggio da oppioidi e altri servizi di emergenza. Per ulteriori informazioni vi preghiamo di consultare il foglietto illustrativo del farmaco somministrato e le linee guida pubblicate.<sup>1</sup>

- Baclofene – I pazienti che iniziano o riprendono l'infusione intratecale di baclofene dovrebbero essere tenuti monitorati in una struttura che è in grado di tenere sotto osservazione i pazienti, con le competenze e il personale addetto alla gestione delle emergenze respiratorie e la strumentazione per la ventilazione assistita. I pazienti devono essere monitorati per almeno 8 ore oppure finché riportano funzioni neurologiche, respiratorie e cardiache stabili.
  - Ziconotide – Non ci sono indicazioni relativamente al monitoraggio dei pazienti che iniziano o riprendono l'infusione di ziconotide.<sup>2</sup> Le linee guida pubblicate raccomandano di tenere il paziente sotto osservazione per una notte.<sup>1</sup>
- Considerare la possibilità di effettuare il bolo di avvio prima di impiantare la pompa e prima di collegarla al catetere (bolo di avvio sul tavolo sterile) per ridurre il rischio di sovradosaggio, specialmente in pazienti che ricevono soluzioni di farmaco ad alta concentrazione e con un basso dosaggio giornaliero.
  - Istruire i famigliari e le persone che assistono i pazienti a riconoscere tempestivamente segni e sintomi derivanti da complicanze legate al farmaco intratecale infuso.<sup>1</sup>
  - I pazienti che stanno ricevendo baclofene intratecale e a cui viene programmato un bolo di avvio del solo catetere, con o senza aspirazione dalla porta di accesso al catetere (CAP), necessiteranno di maggiore tempo per ricevere il farmaco alla concentrazione nominale. La titolazione del dosaggio potrebbe richiedere una temporanea integrazione per via orale per trattare la spasticità finché non si raggiunge il dosaggio ottimale di farmaco.
  - I medici devono consigliare ai pazienti di evitare l'uso concomitante di farmaci che potrebbero causare depressione respiratoria o del sistema nervoso centrale mentre la terapia intratecale è appena stata iniziata o ripresa.

Medtronic Italia ha provveduto ad informare le Autorità Competenti italiane relativamente ai contenuti di questa comunicazione.

Vi raccomandiamo di trasmettere il presente avviso di sicurezza a tutti i professionisti sanitari utilizzatori di tali dispositivi che operano all'interno della vostra struttura.

Vi ringraziamo sinceramente per la vostra collaborazione e ci scusiamo per qualsiasi difficoltà che ciò potrà causare a voi ed ai vostri pazienti. Per qualsiasi ulteriore informazione o chiarimenti, vi invitiamo a rivolgervi al rappresentante Medtronic di zona o a contattare direttamente il servizio di assistenza tecnico-applicativa Medtronic DIRECTO (tel. numero verde 800 209020 – fax 02 24138.235 – e-mail: [directo.italia@medtronic.com](mailto:directo.italia@medtronic.com)).

L'occasione ci è gradita per porgere i nostri migliori saluti.

Ing. Marco Gattini Bernabò  
Direttore Qualità e Attività Regolatorie

Allegati

- Potenziale impatto sulla diluizione di farmaco durante il bolo di avvio

<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>



**Medtronic**

## ALLEGATO 1

### Potenziale impatto sulla diluizione di farmaco durante il bolo di avvio

Medtronic ha incaricato un gruppo di esperti clinici al fine di rivedere i dati iniziali, e sono state identificate le seguenti popolazioni di pazienti che potrebbero presentare un rischio maggiore:

- I pazienti sensibili agli oppioidi che vengono sottoposti all'impianto di una nuova pompa e di un nuovo catetere, in particolare coloro a cui sono stati prescritti farmaci ad elevate concentrazioni e con bassi valori di dosaggio giornaliero, presentano un rischio maggiore di sovradosaggio di farmaco intratecale.
- I pazienti particolarmente sensibili al baclofene e che richiedono bassi dosaggi giornalieri potrebbero sperimentare gli effetti di un aumento dell'infusione del farmaco in seguito al bolo di avvio.
- Per i pazienti che vengono sottoposti ad una revisione del catetere o della pompa con o senza l'aspirazione dalla porta di accesso al catetere (CAP), potrebbe esserci un ritardo nel raggiungimento del dosaggio terapeutico necessario, che potrebbe causare un temporaneo ritorno dei sintomi, come un aumento della spasticità.

Nota: oltre agli esempi sopra citati, potrebbero esserci altre popolazioni di pazienti clinicamente rilevanti.

La quantità di farmaco erogata in un paziente durante un bolo di avvio è impattata da diversi fattori, tra i quali il tipo di bolo di avvio (bolo di avvio del catetere e delle connessioni interne o del solo catetere), concentrazione del farmaco specifico, lunghezza e diametro del catetere, volume del bolo, durata del bolo e caratteristiche del paziente. Farmaci ad elevata concentrazione ai flussi del bolo di avvio aumenteranno la misura della diluizione e la quantità di farmaco erogata prima della fine del bolo di avvio. Per i pazienti che richiedono un basso dosaggio giornaliero, la quantità di farmaco erogata durante il bolo di avvio rappresenterà una porzione considerevole del dosaggio giornaliero programmato, provocando potenzialmente un maggiore effetto clinico. Inoltre, il raggiungimento del dosaggio giornaliero prescritto potrebbe richiedere maggiore tempo se viene programmato un bolo di avvio del solo catetere con o senza aspirazione dalla porta di accesso al catetere (CAP).

Ad oggi sono stati individuati i seguenti scenari, seppure preliminari, quando si effettua un bolo di avvio del volume del catetere e delle connessioni interne:

- Un bolo di avvio completo della pompa e del catetere (secondo le attuali raccomandazioni) seguito da una programmazione al flusso minimo consentito potrebbe risultare in una erogazione di farmaco durante il bolo di avvio nell'ordine del ~100% del dosaggio giornaliero programmato. Mentre un bolo di avvio dura tra i 20 e i 30 minuti, il farmaco diluito potrebbe uscire dall'estremità distale del catetere negli ultimi 3-7 minuti del bolo di avvio. Per pazienti con morfina ad una concentrazione di 25 mg/ml e che ricevono il dosaggio minimo possibile di morfina a questa concentrazione (1,2 mg/die al flusso giornaliero di 0,048 ml/die) questo potrebbe significare l'erogazione di un bolo di farmaco nell'ordine di 1,2 mg (~100% del dosaggio giornaliero). Per pazienti con morfina ad una concentrazione di 10 mg/ml e che ricevono il dosaggio minimo possibile di morfina a questa concentrazione (0,5 mg/die al flusso giornaliero di 0,048 ml/die) questo potrebbe significare l'erogazione di un bolo di farmaco nell'ordine di 0,5 mg.
- Per pazienti che si trovano a ricevere dosaggi più comunemente utilizzati, come morfina a 10 mg/ml ad un dosaggio giornaliero di 3 mg/die (al flusso giornaliero di 0,300 ml/die) il paziente potrebbe ricevere un bolo nell'ordine di 0,75 mg (~25% del dosaggio giornaliero programmato) durante la procedura del bolo di avvio.
- Nel caso in cui la pompa venga riempita di farmaco programmando un bolo di avvio delle connessioni interne prima di essere collegata al catetere (situazione coerente con le attuali raccomandazioni) anche ai più elevati valori di concentrazione testati (25 mg/ml) la quantità di farmaco erogata durante il bolo di avvio può essere considerata trascurabile.

Quando si effettua un bolo di avvio del solo volume del catetere (con o senza aspirazione delle porta di accesso al catetere - CAP) si possono individuare i seguenti scenari seppure preliminari:

- Un bolo standard del solo catetere (secondo le attuali raccomandazioni) seguito da un flusso programmato pari a 0,048 ml/die potrebbe comportare un ritardo dell'erogazione pari a circa 9 ore.
- Per pazienti che si trovano a ricevere dosaggi più comunemente utilizzati che corrispondono ad un flusso di 0,300 ml/die, il bolo potrebbe comportare un ritardo dell'erogazione pari a circa 3 ore.
- In entrambi gli scenari, dopo 24 ore il valore di dosaggio programmato viene raggiunto.