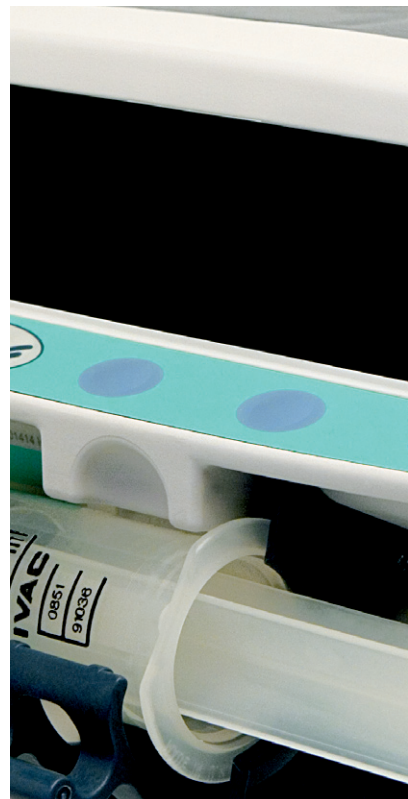


Alaris® PK Syringe Pump

Sufentanil-Gepts
Model



Contents

	Page
EN - Directions for Use.....	1
DA - Brugsanvisning.....	4
DE - Gebrauchsanweisung	7
ES - Manual del Usuario.....	10
FR - Mode d'emploi	13
IT - Istruzioni per l'uso.....	16
NL - Gebruiksaanwijzing	19
NO - Bruksanvisning.....	22
PT - Instruções de Utilização.....	25
SV - Bruksanvisning	28

Introduction

This addendum should be used in conjunction with the Alaris® PK Syringe Pump Directions For Use. The purpose of this addendum is to provide additional material for operation when using a drug configuration based upon the Sufentanil-Gepts model. To use this drug / model combination a suitable data set must be created, see Alaris® PK Editor Software Directions For Use.

TCI Precautions

When first starting the infusion the pharmacokinetic / pharmacodynamic models within the Alaris® PK Syringe Pump are reset to zero. Therefore, if for any reason the pump is switched off during the surgical procedure, all current pharmacokinetic / pharmacodynamic model information will be lost. Under such circumstances switching the pump on and restarting the infusion whilst the patient contains a significant residual drug dose could result in an over-infusion and, therefore, the pump should not be restarted in TCI mode.

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic parameters

Drug : Sufentanil Model: Gepts (not weight adjusted)

Age Limit: 12 years upwards

Unit of Plasma Concentration: ng/ml

Max. Plasma concentration: 2 ng/ml

$V_c = 14.3 \text{ l}$

$k_{10} = 0.0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0.1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0.0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0.0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0.0013 \text{ min}^{-1}$

Reference from the literature : Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204

Additional: ke_0 calculated with time to peak effect 5.6 min ($ke_0 = 0.17559 \text{ min}^{-1}$)(reference: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63)

Model Restrictions

An adult three compartmental PK model without any covariate, enlarged with an effect site model for Sufentanil is developed by Gepts et al. The model is developed and clinically validated through publications in a normal adult population. The PK model is also found to be accurate in obese patients. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000 ; 93: 653-61).

Recommended infusate concentrations from publication are from 1 and 5 µg/ml.

Concerning target concentrations, originally, Bailey et al (Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) measured very high plasma levels of sufentanil (> 20 ng/ml) when given alone during cardiac anesthesia. As sufentanil should always be combined with an hypnotic agent during anesthesia, much lower concentrations should be given. In more recent studies using TCI sufentanil with the Gepts model in combination of propofol, isoflurane and midazolam used target blood concentration between 1 and 10 ng/ml during cardiac surgery and between 0.1 and 1 during general surgery. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000 ; 93: 653-61). It has to be noticed that in some countries, recommended concentrations are already included into the sufentanil drug label. In France, target concentrations between 0.4 and 2 ng/ml for cardiac and 0.15 and 0.6 for non-cardiac surgery are included. In the latest version of Miller's Anesthesia, therapeutic concentrations of sufentanil are described as follows : predominant agent (5-10 ng/ml; major surgery (1-3 ng/ml); minor surgery (3-6 ng/ml); spontaneous ventilation (< 0.4 ng/ml) and analgesia (0.2-0.4 ng/ml).

As Gepts et al didn't study the pharmacodynamic of sufentanil in her study, the effect site concentration is calculated using a ke_0 developed by Scott et al using a different study population than Gepts et al and measuring EEG changes as a measure of drug effect, therefore the effect site concentration information should be handled with care (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). However, using the method of time to peak effect algorithm whereby t_{peak} is set at 5.6 min after bolus, the stability of the algorithm has been proved, even resulting in beneficial clinical effects when effect compartment TCI has been administered. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

In patients with compromised health, (ASA 3-4), targets should be titrated with care. It might be recommended to start with a lower target and increase following onset of drug effect.

The information above is extracted from publications and we recommend the full reading and understanding of the relevant publications on this model, and the prescribing information, prior to use.

At the release of this document, Sufentanil administration mode using the TCI is recommended only in countries where prescribing information is available. For other countries, the "Clinical Trial" option should be set within the Alaris® PK Editor Software until prescribing information is available.

Effect site targeting will not trigger the Soft or Hard limit alarms set for Plasma Concentrations

Profiles from TCI mode

When targeting in TCI Mode the Alaris® PK Syringe Pump will automatically calculate the flow rate profile from the specific pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the selected drug. This section of the Directions For Use is intended to help users understand the profiled infusion and the performance accuracy attained from the TCI pump.

Induction Bolus and maintenance rates are displayed before starting the titration. When initially starting the infusion or after increasing the target (plasma or effect) concentration by titration, the pump will first deliver a bolus dose through a typically short, high rate infusion. On completion of this bolus, the pump will immediately switch to a lower maintenance rate (when plasma target mode is used) or will pause for a period of time before switching to a lower maintenance rate (when effect site targeting mode is used). Once the maintenance phase is reached, any reduction made to the target (plasma or effect) concentration will typically result in the infusion rate reducing to zero until the predicted plasma (or effect) concentration reduces the new target value.

The Alaris® PK Syringe Pump updates the pharmacokinetic model driving the plasma (or effect) concentration prediction and the infusion rate every 10 seconds. The infusion rate graph, shown on page 3, were measured in accordance with the protocol described in the IEC60601-2-24¹ Standard, with the data sample period reduced from 30 to 10 seconds.

The pump solves the pharmacokinetic/pharmacodynamic algorithms so that the target (plasma or effect) concentration is attained as rapidly and as accurately as possible. However, the User may need to take into consideration the limitations of the physical system in attaining the target (plasma or effect) concentration; this includes:

- The limit on the flow rate permitted by the infusion pump mechanism;
- The limit on the flow rate permitted by the syringe size;
- The patient / drug dose limitation from the prescribing information to insure the safety of the administration;
- The variation in individual patient response to reach the plasma (or effect) concentration;
- The model specific cap rate.

A true assessment of the performance of the Alaris® PK Syringe Pump can be made if the volumetric error, that is the difference between the actual volume infused and the predicted volume infused, is calculated. For the performance graphs shown on page 3, over a one hour period, the Alaris® PK Syringe Pump has a mean volumetric accuracy in TCI Mode better than $\pm 5\%^2$.

By measuring the volume from the flow rate profile delivered from the Alaris® PK Syringe Pump and then introducing this into a reverse pharmacokinetic model the predicted plasma (or effect) concentration can be calculated from the flow rate. These are illustrated on page 3, showing the typical performance of the system against changes in the target plasma (or effect) concentration for a typical, idealised profile. For the same targeted profile, the deviation of the predicted plasmatic (or effect) concentration (back calculated from the volume collected) from the expected Ideal plasma (or effect) concentration, results from the volumetric inaccuracy of the system (pump and syringe). The Alaris® PK Syringe Pump will track the predicted plasma (or effect) concentration to within $\pm 5\%^2$ of that calculated by pharmacokinetic model over a one hour period. Flow rate inaccuracies and start-up delays may decrease the accuracy of the predicted plasma (or effect) concentration particularly where high syringe drug concentrations are used in conjunction with large sizes of syringes and low target plasma (or effect) concentrations as the syringe plunger motion over time (proportional to the flow rate accuracy) will be significantly reduced.

Note: For a given drug concentration, the volumetric error is proportional to the dose rate error. Knowledge of the system accuracy over different time intervals may be of interest when assessing the impact of administering short-half life drugs. In these circumstances, short-term fluctuation in the infusion rate could have a clinical impact that cannot be determined from the performance profiles shown in Figures below. In general, the volumetric error will increase with small induction and maintenance rates, which may occur with large volume syringes, high syringe concentrations, low patient weights and low target (plasma or effect) concentrations. For applications where system accuracy is important, maintenance rates less than 1.0 ml/h are not recommended; syringe sizes, drug concentrations / dilutions and target (plasma or effect) concentrations should be selected accordingly to ensure the maintenance rate exceeds this lower limit.

Note:

¹ IEC60601-2-24: Particular Requirements for the Safety of Infusion Devices;

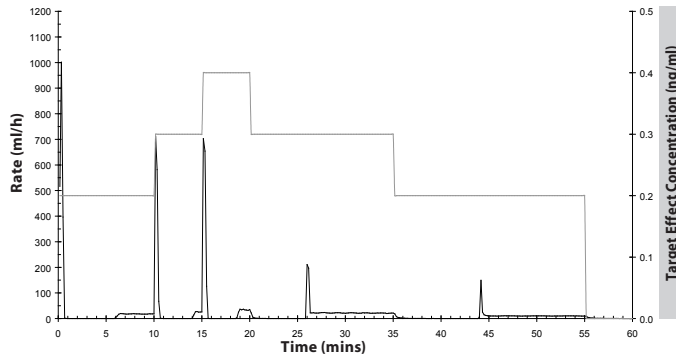
² 95% Confidence / 95% Population.

Profiles from TCI mode - BD 50ml Syringe

Target Effect

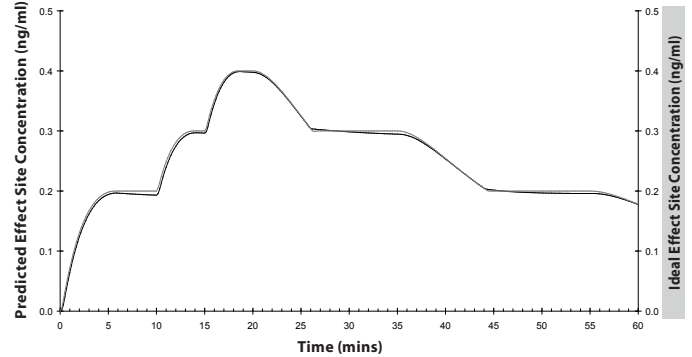
Infusion Rate vs Target Effect Site Concentration

Drug Concentration: 1.5 µg/ml
Volumetric accuracy: +0.8%



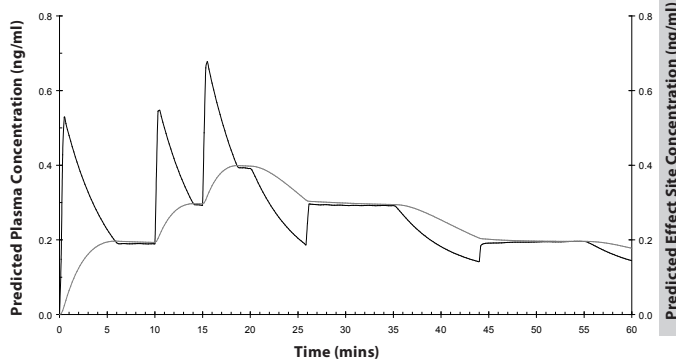
Predicted vs Ideal Effect Site Concentration

Drug Concentration: 1.5 µg/ml
Volumetric accuracy: +1.6%



Predicted Plasma vs Predicted Effect Site Concentration

Drug Concentration: 1.5 µg/ml



Introduktion

Dette tillæg skal anvendes sammen med brugsanvisningen til Alaris® PK sprøjtepumpen. Formålet med dette tillæg er at tilvejebringe yderligere materiale, når der anvendes en medicinkonfiguration baseret på Sufentanil-Gepts-modellen. Når denne medicin-/modelkombination anvendes, skal der oprettes et relevant datasæt, læs brugsanvisningen til Alaris® PK Editor Software.

TCI-forholdsregler

Når man første gang starter infusion, bliver de indbyggede farmakokinetiske / farmakodynamiske modeller i Alaris® PK sprøjtepumpen nulstillet. Hvis pumpen derfor af den ene eller anden grund slukkes under den kirurgiske procedure, vil al aktuell farmakokinetisk / farmakodynamisk modelinformation gå tabt. Under sådanne omstændigheder, mens patienten indeholder en betydelig restmængde af medikamentet, vil det kunne føre til overinfusion, hvis man blot stopper og starter pumpen igen og går videre med infusionen, og pumpen må derfor ikke genstartes i TCI-tilstand.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske parametre

Medikament: Sufentanil Model: Gepts (ikke vægtjusteret)

Aldersgrænse: 12 år og opefter

Plasmakoncentrationsenhed: ng/ml

Maks. plasmakoncentration: 2 ng/ml

$V_c = 14,3 \text{ l}$

$k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$

Litteraturhenvisninger: Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204

Øvrige: ke_0 beregnet med tid til højeste effekt på 5,6 min. ($ke_0 = 0,17559 \text{ min}^{-1}$)(henvisning: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63)

Modelbegrænsninger

En voksen PK model med tre kamre uden nogen kovarians, udvidet med en virkningsstedsmodel til Sufentanil bliver udviklet af Gepts et al. Modellen bliver udviklet og klinisk valideret via publikationer in en normal voksen befolkning. PK-modellen er også fundet nøjagtig, når det drejer sig om stærkt overvægtige patienter. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61).

Anbefalede infusionskoncentrationer fra publikationer er fra 1 og 5 µg/ml.

Vedrørende målkoncentrationer målte Bailey et al (Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) oprindeligt meget høje plasmaniveauer af sufentanil (> 20 ng/ml), når det blev givet alene under hjerteanæstesi. Eftersom sufentanil altid bør kombineres med et sovemiddel under anæstesi, bør der gives meget lavere koncentrationer. I de seneste undersøgelser hvor der blev anvendt TCI-sufentanil med Gepts-modellen sammen med propofol, isofluran og midazolam, blev der anvendt en målkoncentration på mellem 1 og 10 ng/ml under hjerteoperation og mellem 0,1 og 1 under almindelig operation. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61). Det er blevet bemærket, at i nogle lande er der allerede anbefalede koncentrationer på indlæggssedlen til sufentanil-medikamentet. I Frankrig er der nævnt målkoncentrationer på mellem 0,4 og 2 ng/ml til hjertekirurgi og 0,15 til 0,6 til almindelig kirurgi. I den seneste udgave af Miller's Anesthesia er der beskrevet terapeutiske koncentrationer af sufentanil som følger: fremherskende middel (5-10 ng/ml; større kirurgisk indgreb (1-3 ng/ml); mindre kirurgisk indgreb (3-6 ng/ml); spontan ventilation (< 0,4 ng/ml) og analgesi (0,2-0,4 ng/ml).

Eftersom Gepts et al ikke undersøgte farmakodynamikken af sufentanil i sin undersøgelse, beregnes virkningsstedskoncentration ved hjælp af en ke_0 , som er udviklet af Scott et al ved hjælp af en anden undersøgelsesgruppe end Gepts et al og ved måling af EEG-ændringer som en målepind for medikamentets virkning; derfor bør oplysningerne om virkningsstedskoncentrationen behandles med omhu (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). Hvis man imidlertid anvender metoden med algoritmen tid til højeste effekt, hvor t_{peak} er sat til 5,6 min. efter bolus, er algoritmens stabilitet blevet bevist, og dette har endog medført gunstige, kliniske virkninger, når virkningskammer-TCI er blevet administreret. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

Hos patienter med dårligt helbred, (ASA 3-4), bør målene titreres med omhu. Det kan være anbefalelsesværdigt at starte med et lavere mål og så forøge det, når man ser virkningen af medikamentet.

Informationen ovenfor er taget fra publikationer og før anvendelse anbefaler vi en komplet gennemlæsning og forståelse af de relevante publikationer og ordinationsoplysninger til denne model.

På tidspunktet for udgivelsen af dette dokument anbefales det, at administration af Sufentanil ved hjælp af TCI kun bruges i de lande, hvor ordinerende oplysninger er til rådighed. Med hensyn til andre lande bør valgmuligheden "Klinisk forsøg" indstilles i Alaris® PK Editor Software, indtil der foreligger ordinerende oplysninger.

Målrkning mod et virkningssted udløser ikke alarmerne for blod eller hård grænse indstillet til plasmakoncentrationer.

Profiler fra TCI-tilstand

Ved targeting i TCI-tilstand vil Alaris® PK sprøjtepumpen automatisk beregne flow-hastighedsprofilen, der kræves af den specifikke farmakokinetiske/farmakodynamiske model for det valgte medikament. Dette afsnit af brugsanvisningen er tiltænkt som en hjælp for brugerne til at forstå den profilbaserede infusion og den præstationsnøjagtighed, som kan opnås med TCI-pumpen.

Induktions-, bolus og vedligeholdelseshastigheder vises, før titreringen påbegyndes. Når man første gang starter infusionen eller efter at have øget target (plasma- eller effekt-) koncentrationen ved titrering, vil pumpen først indgive en bolusdosis, typisk ved en kort infusion ved høj hastighed.

Efter afslutning af denne bolus vil pumpen med det samme skifte til en lavere vedligeholdelseshastighed (når der anvendes plasma-målretningstilstand) eller den holder pause et stykke tid før den skifter til en lavere vedligeholdelseshastighed (når der anvendes virkningssteds-målretningstilstand). Når man først er nået til vedligeholdelsesfasen, vil en evt. nedsættelse af target (plasma- eller effekt-) koncentrationen typisk resultere i, at infusionshastigheden reduceres til nul, indtil den forudsagte plasma- (eller effekt-) koncentration svarer til den nye target-værdi.

Alaris® PK sprøjtepumpen opdaterer den farmakokinetiske model og justerer den forudsagte plasma- (eller effekt-) koncentration og infusionshastigheden hver 10. sekund. Infusionshastighedsgrafen, der er vist på side 6, blev målt i overensstemmelse med den protokol, der er beskrevet i IEC60601-2-241 standarden, med data sampleperioden reduceret fra 30 til 10 sekunder.

Pumpen løser de farmakokinetiske/farmakodynamiske algoritmer på en sådan måde, at target (plasma- eller effekt-) koncentrationen nås så hurtigt og så nøjagtigt som muligt. Der kan dog være behov for at brugeren tager højde for begrænsningerne i det fysiske system i dets bestræbelser på at nå target (plasma- eller effekt-) koncentrationen. Disse omfatter:

- Begrænsningen af hastigheden som skyldes pumpemekanismen;
- Begrænsningen af hastigheden som skyldes sprøjtestørrelsen;
- Patient-/dosis-begrænsninger, der stammer fra ordinationsinformationen med henblik på at sikre en sikker indgift;
- Forskellene i den individuelle patientrespons på opnåelsen af plasma- (eller effekt-) koncentrationen;
- Den modelspecifikke maks. hastighed.

En sand vurdering af ydelsen for Alaris® PK sprøjtepumpen kan udføres, hvis den volumetriske fejl, det vil sige forskellen mellem faktisk infunderet volumen og det forudsagte infunderede volumen, beregnes. For præstationsgrafen, der er vist på side 6, har Alaris PK sprøjtepumpen, over en periode på en time, en middel volumetrisk nøjagtighed i TCI-tilstand, som er bedre end $\pm 5\%^2$.

Ved at måle volumen fra den hastighedsprofil som Alaris® PK sprøjtepumpen giver, og derefter lægge denne ind i en omvendt farmakokinetisk model, kan man beregne den forudsagte plasma- (eller effekt-) koncentration ud fra hastigheden. Dette er illustreret på side 6, hvor man ser systemets typiske ydelse over for ændringer i target plasma- (eller effekt-) koncentrationen, for en typisk, idealiseret profil. For den samme målprofil vil afvigelsen af den forudsagte plasma- (eller effekt-) koncentration (beregnet baglæns ud fra den opsamlede volumen) fra den forventede ideelle plasma- (eller effekt-) koncentration, være et resultat af systemets volumetriske unøjagtighed (pumpe og sprøjte). Alaris® PK sprøjtepumpen vil holde den forudsagte plasma- (eller effekt-) koncentration inden for $\pm 5\%_2$ af den farmakokinetiske models beregninger over en periode på en time. Unøjagtigheder i hastighed og opstartsforsinkelser kan nedsætte nøjagtigheden af den forudsagte plasma- (eller effekt-) koncentration, især hvor der bruges høje medikamentkoncentration i sprøjten sammen med store sprøjter og lave target plasma- (eller effekt-) koncentrationer, eftersom sprøjtestemplets bevægelse over tid (proportionalt med hastighedsnøjagtigheden) vil være væsentligt nedsat.

Bemærk: For en given medikamentkoncentration er den volumetriske fejl proportional med dosishastighedsfejlen. Kendskab til systemets nøjagtighed over forskellige tidsintervaller kan være af interesse ved vurdering af virkningen ved indgift af medikamenter med kort halveringstid. Under sådanne omstændigheder kan kortsigtede svingninger i infusionshastigheden have en klinisk betydning, som ikke kan bestemmes ud fra de profiler, der vises herunder. Generelt vil den volumetriske fejl stige med lave induktions- og Ved-ligeholdelseshastigheder, hvilket kan optræde, når der arbejdes med sprøjter med stor volumen, høje koncentrationer i sprøjten, lav patientvægt og lave target (plasma- eller effekt-) koncentrationer. For applikationer hvor systemets nøjagtighed er vigtig, anbefales ikke vedligeholdelseshastigheder på under 1,0ml/t; lige som sprøjtestørrelse, medikamentkoncentration / fortynding og target (plasma- eller effekt-) koncentration skal vælges under hensyntagen hertil, for at sikre at vedligeholdelseshastigheden holder sig over denne nedre grænse.

Bemærk:

¹ IEC60601-2-24: Særlige krav vedr. sikkerheden af infusionsanordninger;

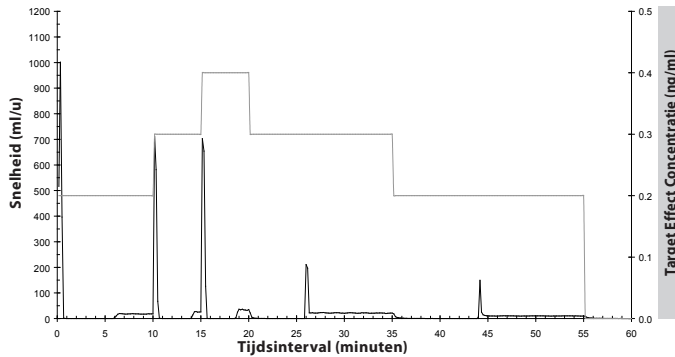
² 95% sikkerhed / 95% befolkning.

Profielen op basis van de TCI-modus - BD 50ml Spuit

Target Effect

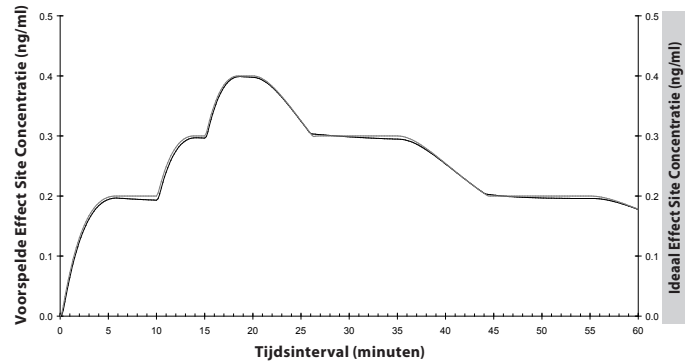
Infuussnelheid vs Target Effect Site Concentratie

Medicijn concentratie: 1.5 µg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: +0,8%



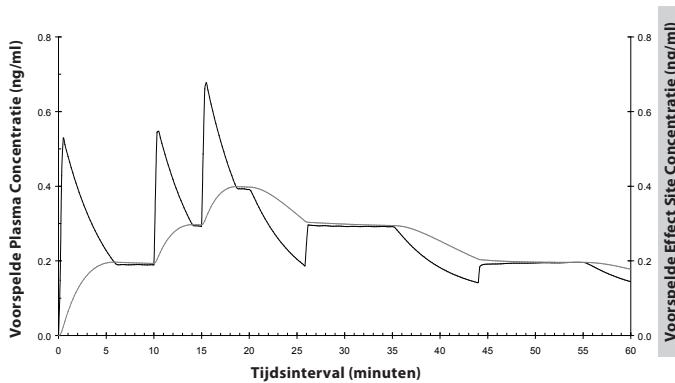
Voorspelde vs Ideaal Effect Site Concentratie

Medicijn concentratie: 1.5 µg/ml
Effect site conc. nauwkeurigheid: +1,6%



Voorspelde Plasma vs Voorspelde Effect Site Concentratie

Medicijn concentratie: 1.5 µg/ml



Einführung

Dieser Nachtrag muss zusammen mit der Gebrauchsanweisung für die Alaris® PK Spritzenpumpe verwendet werden. Dieser Nachtrag enthält zusätzliche Informationen für den Betrieb basierend auf einer Medikamentenkonfiguration nach dem Sufentanil-Gepts-Modell. Um diese Medikamenten-/Modellkombination einzusetzen, muss ein geeignetes Datenset erstellt werden (siehe Gebrauchsanweisung für den Alaris® PK Editor).

TCI Vorsichtsmaßnahmen

Beim ersten Start der Infusion werden die pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Modelle der Alaris® PK Spritzenpumpe auf Null zurückgesetzt. Wenn die Pumpe während der Operation aus irgendeinem Grund abgeschaltet wird, gehen daher alle aktuellen pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Modellinformationen verloren. Wenn unter diesen Bedingungen die Pumpe aus- und wieder eingeschaltet wird und die Infusion startet, obwohl der Patient noch erhebliche Restdosen des Wirkstoffs aufweist, kann dies zu einer Überinfusion führen. Die Pumpe sollte folglich nicht im TCI-Modus gestartet werden.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter

Medikament: Sufentanil Modell: Gepts (nicht gewichtsbezogen)

Altersgrenze: ab 12 Jahren aufwärts

Einheit der Plasmakonzentration: ng/ml

Max. Plasmakonzentration: 2 ng/ml

$V_c = 14,3 \text{ l}$

$k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$

Referenzliteratur: Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204.

k_{e0} berechnet mit „Time to Peak-Effekt“ (Dauer bis zum Eintreten der maximalen Wirkung) 5,6 min ($k_{e0} = 0,17559 \text{ min}^{-1}$)

Referenz: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63)

Einschränkungen des Modells

Ein 3-Kompartiment-Modell für Erwachsene ohne Kovariate, erweitert um ein Wirkort-Modell für Sufentanil entwickelt von Gepts et al. Das Modell wird an einer normalen Erwachsenenpopulation entwickelt und klinisch durch Publikationen validiert. Das PK-Modell kann auch auf adipöse Patienten angewendet werden. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61).

In der Publikation empfohlene Infusat-Konzentrationen liegen zwischen 1 und 5 µg/ml.

Betreffend die Zielkonzentrationen beobachteten Bailey et al (Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) bei alleiniger Verabreichung während der Anästhesie bei Herzeingriffen sehr hohe Sufentanil-Plasmaspiegel (> 20 ng/ml). Da Sufentanil bei der Narkose immer mit einem Hypnotikum kombiniert werden muss, sollten deutlich geringere Konzentrationen verabreicht werden. In neusten TCI-Studien über den Einsatz von Sufentanil im Gepts-Modell zusammen mit Propofol, Isofluran und Midazolam wurde während Herzeingriffen eine Zielkonzentration im Blut von 1 bis 10 ng/ml und während allgemeiner chirurgischer Eingriffe von 0,1 bis 1 verwendet. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000; 14: 402-8; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61). Dabei muss beachtet werden, dass in einigen Ländern bereits Angaben zu empfohlenen Konzentrationen in der Gebrauchsinformation von Sufentanil enthalten sind. In Frankreich sind dies Zielkonzentrationen zwischen 0,4 und 2 ng/ml bei Herzeingriffen und 0,15 bis 0,6 für alle anderen OPs. In der neusten Ausgabe von ‚Miller’s Anesthesia‘ werden die therapeutischen Konzentrationen von Sufentanil wie folgt angegeben: als Hauptwirkstoff (5-10 ng/ml); große OPs (1-3 ng/ml); kleine OPs (3-6 ng/ml); bei Spontanatmung (< 0,4 ng/ml) und bei Analgesie (0,2-0,4 ng/ml).

Da Gepts et al in dieser Studie nicht die Pharmakodynamik von Sufentanil untersuchten, wird die Wirkort-Konzentration mit Hilfe einer k_{e0} berechnet, die von Scott et al mit einer anderen Studienpopulation entwickelt wurde (unter Messung der EEG-Veränderungen als Maß für die Medikamentenwirkung). Deswegen müssen die Daten über die Wirkort-Konzentration mit Vorsicht betrachtet werden (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241) Wird jedoch die Methode unter Nutzung des „Time to Peak-Effekt“-Algorithmus mit t_{peak} bei 5,6 min nach dem Bolus verwendet, konnten Stabilität des Algorithmus und, bei Wahl einer wirkortkontrollierten Ansteuerung, sogar vorteilhafte klinische Effekte nachgewiesen werden. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

Bei Patienten mit gesundheitlichen Problemen (ASA 3-4) sollten die Ziele mit Vorsicht titriert werden. Es kann empfehlenswert sein, mit einem niedrigeren Ziel zu beginnen, und nach Wirkungseintritt den Wert zu erhöhen.

Die Informationen stammen aus Publikationen und wir empfehlen dringend diese zu lesen. Das Verständnis der relevanten Publikationen und die Einhaltung der empfohlenen Dosierungen sind Voraussetzung für den Einsatz dieses Modells.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Dokuments wird die Verabreichung von Sufentanil im TCI-Modus nur in Ländern empfohlen, in denen eine Gebrauchsinformation vorliegt. In anderen Ländern wird empfohlen, in der Alaris® PK Editor Software die Option, ‚Klinischer Versuch‘ auszuwählen, bis eine Gebrauchsinformation verfügbar ist.

Die Wirkort-Zielwerte lösen nicht die für die Plasmakonzentrationen eingestellten Soft- oder Hard-Limits aus.

Profile im TCI Modus

Beim Ermitteln der Zielkonzentration im TCI-Modus berechnet die Alaris® PK Spritzenpumpe automatisch das dem spezifischen pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modell entsprechende Flussratenprofil des jeweils ausgewählten Medikaments. Dieser Abschnitt der Gebrauchsanweisung dient den Anwendern zum Verständnis der profilierten Infusion und der von der TCI-Pumpe erreichten Genauigkeit.

Induktionsbolus und Erhaltungsraten werden vor dem Start der Titration angezeigt. Beim ersten Start der Infusion oder nach Erhöhung der Zielkonzentration (Plasma oder Wirkort) durch Titration gibt die Pumpe zunächst eine Bolusdosis in einer typischen kurzen Infusion mit hoher Rate. Nach Abschluss der Bolusgabe schaltet die Pumpe sofort in eine niedrigere Erhaltungsrates (bei Verwendung einer Plasma-Zielkonzentration) oder pausiert über einen gewissen Zeitraum, bevor sie in eine niedrigere Erhaltungsrates wechselt (bei Verwendung einer Wirkort-Zielkonzentration).

Sobald die Erhaltungsphase erreicht ist, führt jede Reduzierung der Zielkonzentration (Plasma oder Wirkort) typischerweise zu einer Infusionsrate von Null, bis die vorgesehene Plasma- oder Wirkort-Konzentration den neuen Zielwert reduziert.

Die Alaris® PK Spritzenpumpe aktualisiert das pharmakokinetische Modell und steuert die Plasma- oder Wirkort-Konzentrationsvorhersage und die Infusionsrate alle 10 Sekunden. Das Diagramm der Infusionsrate auf Seite 9 entstand bei Messungen gemäß dem Protokoll der Norm IEC60601-2-24¹ bei einer Reduzierung der Datenerfassungszeit von 30 auf 10 Sekunden.

Die Pumpe errechnet die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Algorithmen, sodass die Plasma- oder Wirkort-Zielkonzentration so schnell und so genau wie möglich erreicht wird. Der Anwender muss jedoch auch die Grenzen des physikalischen Systems mit in Betracht ziehen, die beim Erreichen der Plasma- oder Wirkort-Zielkonzentration eine Rolle spielen:

- Die durch den Pumpmechanismus limitierte Flussrate;
- Limitierung der Flussrate durch die Spritze;
- Einschränkungen durch den Patienten bzw. die Wirkstoffdosis gemäß der Gebrauchsinformation zur Sicherheit der Applikation;
- Unterschiedliche Patientenantworten beim Erreichen der Plasma- oder Wirkort-Konzentration;
- Die modellspezifische Maximalrate.

Eine tatsächliche Beurteilung der Leistung der Alaris® PK Spritzenpumpe kann durch die Berechnung des volumetrischen Fehlers erfolgen, d. h. des Unterschieds zwischen vorhergesagtem und tatsächlich infundiertem Volumen. In den Leistungsdiagrammen der Seite 9 zeigt die Alaris® PK Spritzenpumpe über einen Zeitraum von einer Stunde eine mittlere volumetrische Genauigkeit im TCI-Modus von mehr als $\pm 5\%$ ².

Durch Messung des Volumens des Flussraten-Profiles der Alaris® PK Spritzenpumpe und der Einbettung in ein umgekehrtes pharmakokinetisches Modell kann die vorgesehene Plasma- oder Wirkort-Konzentration aus der Flussrate errechnet werden. Auf Seite 9 finden Sie die entsprechenden Darstellungen der typischen Systemleistung im Vergleich zur Veränderung der Plasma- oder Wirkort-Zielkonzentration für ein typisches, idealisiertes Profil. Für dasselbe Zielprofil ergibt sich aus der volumetrischen Ungenauigkeit des Systems (Pumpe und Spritze) eine Abweichung der vorgesehenen Plasma- oder Wirkort-Konzentration (aus dem gesammelten Volumen zurückgerechnet) von der erwarteten idealen Plasma- oder Wirkort-Konzentration. Die Alaris® PK Spritzenpumpe erreicht die vorhergesagte Plasma- oder Wirkort-Konzentration innerhalb von $\pm 5\%$ ² im Vergleich zu der durch das pharmakokinetische Modell errechneten (über einen Zeitraum von einer Stunde). Die Ungenauigkeiten bei der Flussrate und die Anlaufverzögerungen können die Genauigkeit der vorgesehenen Plasma- oder Wirkort-Konzentration verringern, besonders bei hohen Wirkstoffkonzentrationen in der Spritze in Zusammenhang mit großvolumigen Spritzen und einer geringen Plasma- oder Wirkort-Konzentration, da die Spritzenkolbenbewegung im Zeitverlauf (proportional zur Genauigkeit der Flussrate) erheblich reduziert ist.

Hinweis: Bei einer bestimmten Wirkstoffkonzentration ist der volumetrische Fehler proportional zum Dosisraten-Fehler. Die Kenntnis der Systemgenauigkeit in verschiedenen Zeitintervallen ist besonders von Interesse, wenn der Einfluss auf die Verabreichung von Substanzen mit kurzer Halbwertszeit beurteilt wird. Unter diesen Umständen können kurzzeitige Veränderungen der Infusionsrate eine klinische Auswirkung haben, die durch die nachfolgend aufgeführten Leistungsprofile nicht bestimmt werden kann. Allgemein kommt es zu einem größeren volumetrischen Fehler bei geringen Induktions- und Erhaltungsraten, z. B. mit großvolumigen Spritzen und hohen Wirkstoffkonzentrationen, bei geringem Patientengewicht und niedriger Plasma- oder Wirkort-Zielkonzentration. Für Applikationen, bei denen die Systemgenauigkeit besonders wichtig ist, werden Erhaltungsraten unter 1,0 ml/h nicht empfohlen; Spritzengrößen, Wirkstoffkonzentrationen / -verdünnungen und Plasma- oder Wirkort-Zielkonzentrationen sollten dementsprechend gewählt werden, um Erhaltungsraten oberhalb dieser Grenze zu erzielen.

Hinweis:

¹ IEC60601-2-24: Besondere Festlegungen für die Sicherheit von Infusionspumpen.

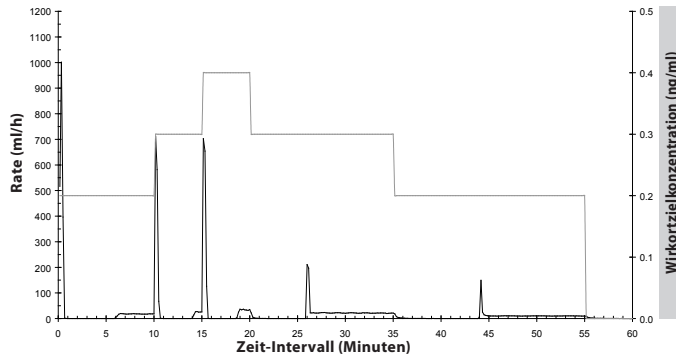
² 95% Konfidenz / 95% Population.

Profile im TCI-Modus - BD 50ml Spritze

Wirkortzielwert

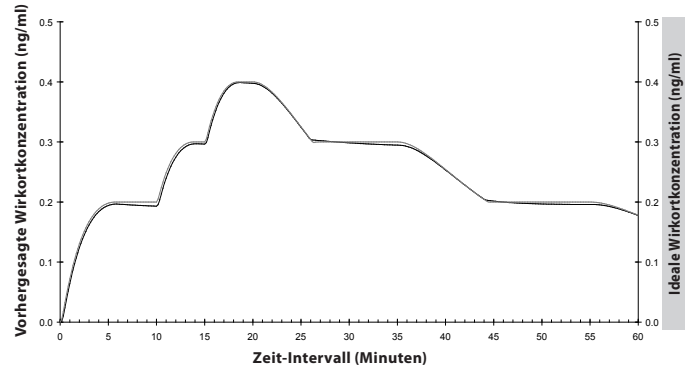
Infusionsrate vs. Wirkortzielkonzentration

Medikamentenkonzentration: 1.5 µg/ml
Volumetrische Genauigkeit: +0,8%



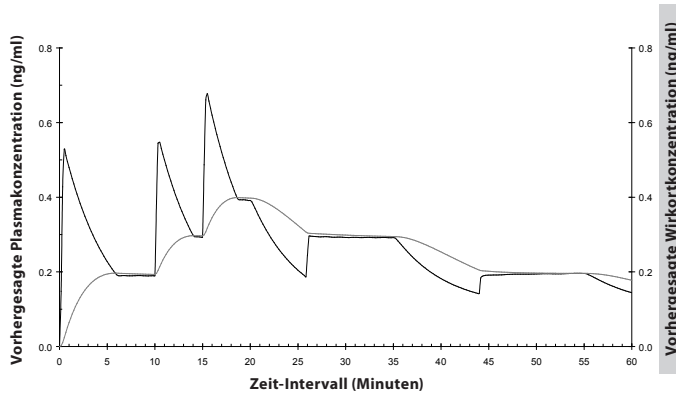
Vorhergesagte vs. idealer Wirkortkonzentration

Medikamentenkonzentration: 1.5 µg/ml
Genauigkeit der Wirkortkonzentration: +1,6%



Vorhergesagte Plasmakonzentration vs. vorhergesagte Wirkortkonzentration

Medikamentenkonzentration: 1,5 µg/ml



Introducción

El presente anexo deberá utilizarse junto con el Manual del usuario de la bomba de jeringa Alaris® PK. La finalidad de este anexo es suministrar información adicional sobre los pasos a seguir al utilizar una configuración del fármaco basada en Sufentanilo- Modelo Gepts. Para utilizar esta combinación de modelo y medicamento, deberá crearse un banco de datos adecuado. Consulte el Manual del usuario de Alaris® PK Editor Software.

Precauciones de la TCI

Al inicio de la infusión, los modelos farmacocinéticos / farmacodinámicos de la bomba de jeringa Alaris® PK parten de cero. Por consiguiente, si por cualquier razón se apaga la bomba durante el procedimiento quirúrgico, se perderá toda la información del modelo farmacocinético / farmacodinámico actual. En tales circunstancias, si se apaga y se enciende la bomba y se reinicia la infusión mientras el paciente contiene una dosis de fármaco residual significativa, el resultado podría ser una infusión excesiva y, por tanto, la bomba no debería rearmarse en modo TCI.

Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

Fármaco : sufentanilo Modelo: Gepts (no ajustado según peso).

Límite de edad: a partir de 12 años.

Unidades de concentración plasmática: ng/ml.

Concentración plasmática máx.: 2 ng/ml.

$V_c = 14,3 \text{ l}$

$k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$

Referencia bibliográfica: Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204.

Adicional: ke_0 calculado con tiempo hasta pico de efecto en 5,6 min ($ke_0 = 0,17559 \text{ min}^{-1}$)(referencia: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63)

Restricciones del modelo

Gepts y col. desarrollaron un modelo farmacocinético (PK) tricompartmental sin covariables, ampliado con un modelo del lugar de efecto para sufentanilo. El modelo se desarrolló y validó clínicamente mediante publicaciones con una población de adultos normales. El modelo farmacocinético también resultó ser fiable en pacientes obesos. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61).

Las concentraciones recomendadas para la infusión en la publicación son entre 1 y 5 µg/ml.

En lo que respecta a las concentraciones objetivo, Bailey y col.(Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) observaron unas concentraciones plasmáticas de sufentanilo muy elevadas (> 20 ng/ml) cuando se administraba solo durante una anestesia cardíaca. Dado que el sufentanilo deberá combinarse siempre con un agente hipnótico durante la anestesia, habrá que administrar concentraciones mucho menores. En estudios más recientes de sufentanilo en modo TCI con el modelo Gepts en combinación con propofol, isoflurano y midazolam se empleó una concentración plasmática objetivo entre 1 y 10 ng/ml durante la cirugía cardíaca y entre 0,1 y 1 durante la cirugía general. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61). Cabe destacar las concentraciones recomendadas ya se incluyen en la etiqueta del fármaco sufentanilo en determinados países. En Francia, se incluyen concentraciones objetivo entre 0,4 y 2 ng/ml para la cirugía cardíaca y entre 0,15 y 0,6 ng/ml para las intervenciones no quirúrgicas. En la última edición de Miller's Anesthesia se incluyen las siguientes concentraciones terapéuticas para el sufentanilo: agente predominante (5-10 ng/ml; cirugía mayor (1-3 ng/ml); cirugía menor (3-6 ng/ml); ventilación espontánea (< 0,4 ng/ml) y analgesia (0,2-0,4 ng/ml).

Dado que Gepts y col. no estudiaron la farmacodinámica del sufentanilo en su estudio, la concentración del lugar de efecto se calcula usando una ke_0 desarrollada por Scott y col. en una población de estudio distinta a la de Gepts y col. y midiendo los cambios en el EEG como medida del efecto del fármaco, por lo que deberá tenerse cuidado al manejar los datos sobre la concentración en el lugar de efecto (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). No obstante, usando el método de algoritmo de tiempo hasta pico de efecto ajustando tp_{ico} a 5,6 min tras la inyección i.v. rápida, se ha demostrado la estabilidad del algoritmo, llegando a proporcionar efectos clínicos beneficiosos cuando se administra el compartimento del efecto en modo TCI. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

En los pacientes con un estado de salud deficiente (ASA 3-4), los objetivos deberán dosificarse con cuidado. Podría ser recomendable comenzar por un objetivo más bajo e ir aumentándolo a medida que el fármaco comenzara a hacer efecto.

Esta información ha sido obtenida de publicaciones, por lo que recomendamos una lectura y comprensión completa de las publicaciones relacionadas con éste modelo, así como la información para su prescripción, antes de usarlo.

En el momento de publicarse este documento, el modo de administración de sufentanilo con TCI sólo estaba recomendado en aquellos países en los que se disponía de información sobre la prescripción. En el caso del resto de los países, deberá seleccionarse la opción "ensayo clínico" en el Editor para la Alaris PK hasta que se disponga de la información sobre la prescripción.

El alcance de la concentración objetivo en el lugar de efecto no activará las alarmas de límite rebasable o estricto definidas para las concentraciones plasmáticas.

Perfiles del modo TCI

Al efectuar el control en modo TCI, la bomba de jeringa Alaris PK calculará de forma automática el perfil de flujo mediante el modelo farmacocinético/farmacodinámico específico del fármaco seleccionado. Esta sección del manual del usuario pretende ayudar a los usuarios a comprender la infusión mediante perfiles y la exactitud de funcionamiento obtenida mediante la bomba TCI.

Antes de comenzar el ajuste se muestran los flujos de inducción, bolo y mantenimiento. Al comienzo de la infusión o tras aumentar la concentración objetivo (plasmática o de efecto) mediante ajuste, la bomba administrará en primer lugar una dosis de bolo mediante una infusión, habitualmente corta y de flujo elevado.

Tras completar este bolo, la bomba cambiará automáticamente a un flujo de mantenimiento inferior (cuando se utiliza el modo de objetivo plasmático) o se detendrá durante un período de tiempo antes de cambiar a un flujo de mantenimiento inferior (cuando se utiliza el modo de control por lugar de efecto).

Tras alcanzar la fase de mantenimiento, cualquier reducción de la concentración objetivo (plasmática o de efecto) normalmente tendrá como resultado la reducción del flujo de infusión hasta cero hasta que la concentración plasmática (o de efecto) predicha disminuya hasta alcanzar el nuevo valor objetivo.

La bomba de jeringa Alaris® PK actualiza el modelo farmacocinético empleando la predicción de la concentración plasmática (o de efecto) y el flujo de infusión cada 10 segundos. El gráfico del flujo de infusión, que se muestra en la página 12, se midió con arreglo al protocolo descrito en el estándar IEC60601-2-24¹, reduciéndose el período de muestreo de datos de 30 a 10 segundos.

La bomba resuelve los algoritmos farmacocinéticos/farmacodinámicos de forma que se obtiene la concentración objetivo (plasmática o de efecto) de la forma más rápida y exacta posible. No obstante, es posible que el usuario deba tener en cuenta las limitaciones del sistema físico a la hora de obtener la concentración objetivo (plasmática o de efecto); esto incluye:

- El límite de flujo permitido por el mecanismo de la bomba de infusión;

- El límite de flujo permitido por el tamaño de la jeringa;

- Las limitaciones del paciente / dosis del fármaco según la información de prescripción con el fin de garantizar la seguridad de la administración;

- La variación de la respuesta de cada paciente individual a la hora de alcanzar la concentración plasmática (o de efecto);

- El tope de flujo específico del modelo.

Se puede realizar una verdadera evaluación del funcionamiento de la bomba de jeringa Alaris® PK si se calcula el error volumétrico, es decir, la diferencia entre el volumen infundido real y el volumen infundido predicho. En el caso de los gráficos de funcionamiento mostrados en la página 12, en un periodo de una hora, la bomba de jeringa Alaris® PK presenta una exactitud volumétrica media en modo TCI mejor del $\pm 5\%$ ².

Si medimos el volumen a partir del perfil de flujo administrado con la bomba de jeringa Alaris® PK e introducimos posteriormente este volumen en un modelo farmacocinético inverso, se puede calcular la concentración plasmática (o de efecto) predicha a partir del flujo. Esto se ilustra en la página 12, en la que se muestra el funcionamiento típico del sistema frente a los cambios de la concentración objetivo plasmática (o de efecto) para un perfil típico idealizado. Para el mismo perfil objetivo, la desviación de la concentración plasmática (o de efecto) predicha (deducida a partir del volumen recogido) con respecto a la concentración plasmática (o de efecto) ideal esperada es consecuencia de la inexactitud volumétrica del sistema (bomba y jeringa). La bomba de jeringa Alaris® PK controlará que la concentración plasmática (o de efecto) predicha se encuentra dentro del $\pm 5\%$ ² de la calculada por el modelo farmacocinético durante un período de una hora. Las inexactitudes del flujo y los retrasos durante el arranque pueden disminuir la exactitud de la concentración plasmática (o de efecto) predicha, especialmente en los casos en los que se empleen elevadas concentraciones del fármaco en la jeringa junto con tamaños grandes de jeringa y bajas concentraciones plasmáticas (o de efecto) objetivo, dado que el movimiento del émbolo de la jeringa (proporcional a la exactitud del flujo) disminuirá acusadamente con el tiempo.

Nota: Para una concentración del fármaco específica, el error volumétrico es proporcional al error del flujo de dosis. El conocimiento de la exactitud del sistema en distintos intervalos de tiempo puede ser importante a la hora de evaluar el impacto de la administración de fármacos con vidas medias cortas. Bajo estas circunstancias, las fluctuaciones a corto plazo del flujo de infusión podrían tener un impacto clínico que no se puede determinar partiendo de los perfiles de funcionamiento mostrados en las figuras siguientes. En general, el error volumétrico aumentará con los flujos bajos de inducción y mantenimiento, que pueden tener lugar en el caso de emplear jeringas de gran volumen, concentraciones de jeringa elevadas, poco peso del paciente y concentraciones objetivo (plasmáticas o de efecto) bajas. En aplicaciones en las que resulte importante la exactitud del sistema, no se recomiendan flujos de mantenimiento inferiores a 1,0 ml/h; los tamaños de las jeringas, las concentraciones / diluciones del fármaco y las concentraciones objetivo (plasmáticas o de efecto) deben elegirse en consecuencia, a fin de garantizar que el flujo de mantenimiento no supera este límite inferior.

Nota:

¹ IEC60601-2-24: requerimientos particulares para la seguridad de los dispositivos de infusión;

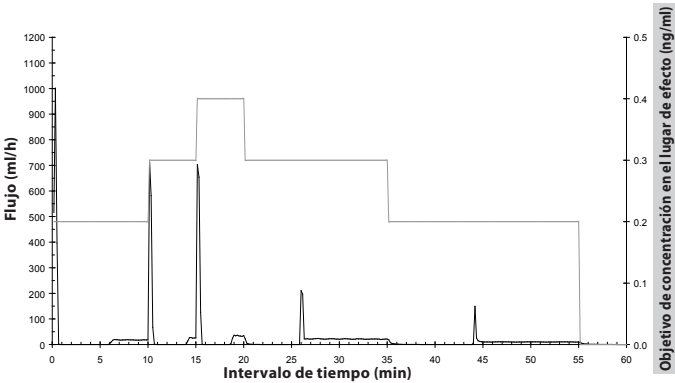
² 95% seguridad / 95% población.

Perfiles del modo TCI - Jeringa de 50ml

Objetivo efecto

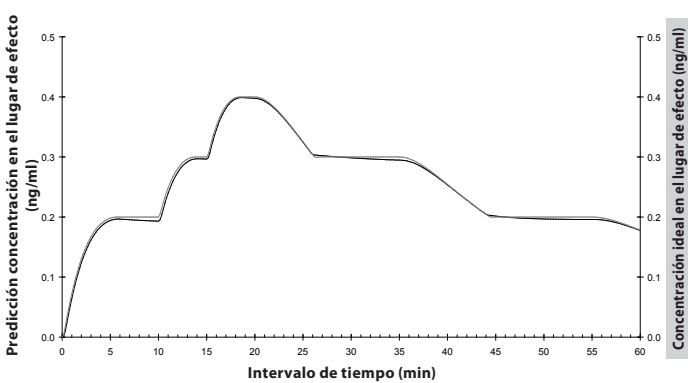
Flujo infusión vs Concentración en el lugar de efecto

Concentración fármaco: 1,5 µg/ml
Precisión volumétrica: +0,8%



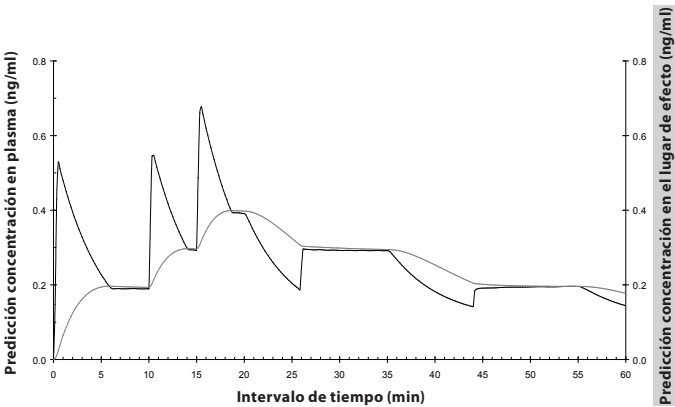
Predicción vs Concentración ideal en el lugar de efecto

Concentración fármaco: 1,5 µg/ml
Precisión conc. en lugar de efecto: +1,6%



Predicción Plasma vs Predicción en el lugar de efecto

Concentración fármaco: 1,5 µg/ml



Introduction

Cet addendum doit être utilisé conjointement avec le mode d'emploi du pousse-seringue Alaris® PK. Cet addendum vise à fournir des informations supplémentaires concernant le fonctionnement lors de l'utilisation d'une configuration de médicament reposant sur le modèle Sufentanil-Gepts. Pour utiliser cette combinaison médicament / modèle, un dataset spécifique doit être créé, voir le mode d'emploi du logiciel Alaris® PK Editor.

Précautions AIVOC

Au démarrage de la perfusion, les modèles pharmacocinétiques / pharmacodynamiques du pousse-seringue Alaris® PK sont remis à zéro. Par conséquent, si pour une raison quelconque, le pousse-seringue est arrêté au cours d'une opération chirurgicale, toutes les informations relatives au modèle pharmacocinétique / pharmacodynamique seront perdues. Dans ces conditions, la mise en marche du pousse-seringue et le redémarrage de la perfusion, alors que le patient présente encore une dose résiduelle de médicament, peut provoquer un surdosage ; il ne faut donc pas redémarrer le pousse-seringue en mode AIVOC.

Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Médicament : Sufentanil Modèle : Gepts (poids non utilisé)

Limite d'âge : A partir de 12 ans

Unité de concentration plasmatique : ng/ml

Concentration plasmatique max. : 2 ng/ml

$V_c = 14,3 \text{ l}$

$k_{10} = 0,0645 \text{ mn}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ mn}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ mn}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ mn}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ mn}^{-1}$

Bibliographie : Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204.

Note : ke_0 calculée avec le temps pour atteindre le pic d'effet de 5,6 mn ($ke_0 = 0,17559 \text{ mn}^{-1}$) (référence : Shafer et al Anesthesiology 1991 Jan ; 74(1):53-63)

Restrictions du modèle

Un modèle pharmacocinétique adulte tri-compartimental sans covariable, auquel a été ajouté un modèle pour cibler le site effet pour Sufentanil est développé par Gepts et al. Le modèle est développé et cliniquement validé par les publications parmi une population adulte normale. Ce modèle pharmacocinétique s'avère également approprié chez les patients obèses. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73 ; Pandin et al. Anesthesiology 2000 ; 93 : 653-61).

Les concentrations recommandées du médicament indiquées dans la publication sont comprises entre 1 et 5 µg/ml.

Concernant les concentrations cibles, à l'origine, Bailey et al (Anesth Analgesia 1993 ; 76 : 247-52) ont mesuré des niveaux de concentration plasmatique de Sufentanil très élevés ($> 20 \text{ ng/ml}$) lorsqu'il a été administré seul pendant l'anesthésie cardiaque. Le Sufentanil devant toujours être combiné avec un agent hypnotique pendant l'anesthésie, des concentrations largement inférieures doivent être utilisées. Dans des études plus récentes utilisant du Sufentanil en perfusion en mode AIVOC avec le modèle de Gepts dans un mélange de propofol, isoflurane et midazolam, des concentrations sanguines cibles comprises entre 1 et 10 ng/ml pendant une chirurgie cardiaque et entre 0,1 et 1 pendant une chirurgie générale ont été utilisées. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 au site effet : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73 ; Pandin et al. Anesthesiology 2000 ; 93 : 653-61). Il faut noter que dans certains pays, les concentrations recommandées sont déjà inscrites sur l'étiquette du médicament Sufentanil. En France, des concentrations cibles comprises entre 0,4 et 2 ng/ml pour la chirurgie cardiaque et entre 0,15 et 0,6 pour d'autres chirurgies sont préconisées. Dans la dernière version de l'Anesthésie de Miller, les concentrations thérapeutiques de Sufentanil sont décrites de la manière suivante : agent prédominant (5-10 ng/ml ; chirurgie majeure (1-3 ng/ml) ; chirurgie mineure (3-6 ng/ml) ; ventilation spontanée ($< 0,4 \text{ ng/ml}$) et analgésie (0,2-0,4 ng/ml).

Gepts et al n'ayant pas examiné la pharmacodynamique du Sufentanil dans leur étude, la concentration au site effet est calculée en utilisant une ke_0 développée par Scott et al reposant sur une population d'étude différente de celle de Gepts et al et en mesurant les changements d'EEG en tant que mesure de l'effet du médicament, par conséquent les informations concernant la concentration au site effet doivent être utilisées avec soin (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). Cependant, avec la méthode de l'algorithme utilisant le temps pour atteindre l'effet maximal du médicament où le pic d'effet est fixé à 5,6 mn après le bolus, la stabilité de l'algorithme a été prouvée, entraînant même des effets cliniques bénéfiques lorsqu'une perfusion en mode aivoc ciblant le site effet a été administrée. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

Chez les patients fragiles, (ASA 3-4), les cibles doivent être titrées avec soin. Il est recommandé de commencer avec une cible faible et de l'augmenter après constat de l'effet du médicament.

L'information ci-dessus est extraite de publications et nous vous recommandons la lecture intégrale et la compréhension de ces publications, et des informations sur la prescription, avant leur utilisation.

Lors de la publication de ce document, le mode d'administration du Sufentanil utilisant la perfusion en mode AIVOC est recommandé uniquement dans les pays où les informations de prescription sont disponibles. Pour les autres pays, l'indicateur " Essai clinique " doit être activé dans le logiciel Alaris® PK Editor jusqu'à ce que les informations de prescription soient disponibles.

Cibler le site effet ne déclenche pas les alarmes de limite franchissable et/ou infranchissable définies pour les concentrations plasmatiques.

Lorsqu'une cible a été fixée en mode AIVOC, le pousse-seringue Alaris® PK calcule automatiquement le profil de débit à partir du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique spécifique du médicament sélectionné. Cette section des précautions d'utilisation vise à aider les utilisateurs à comprendre la perfusion par profil et la précision de performance obtenue à partir du pousse-seringue Alaris® PK fonctionnant en mode AIVOC.

Les débits de bolus d'induction et les débits d'entretien sont affichés avant le démarrage du titration. Lors du démarrage initial de la perfusion ou après augmentation de la concentration cible (plasmatique ou au site effet) par titration, le pousse-seringue va d'abord administrer une dose de bolus par une perfusion en général courte et à débit élevé.

Une fois ce bolus perfusé, le pousse-seringue passe immédiatement à un débit d'entretien inférieur (en mode cible d'une concentration plasmatique) ou s'arrête pendant une durée donnée avant de passer à un débit d'entretien plus faible (en mode cible au site effet).

Une fois la phase d'entretien atteinte, toute diminution de la cible de concentration (plasmatique ou au site effet) entraînera en général l'arrêt du débit de perfusion, donc une réduction de la concentration plasmatique (ou au site effet) jusqu'à ce que la nouvelle concentration cible soit atteinte.

Toutes les dix secondes, le pousse-seringue Alaris® PK recalcule les données du modèle pharmacocinétique et actualise la prévision de la concentration plasmatique (ou au site effet) et le débit de perfusion. Les débits de perfusion du graphique indiqué sur la page 15 ont été mesurés conformément au protocole décrit dans la norme IEC60601-2-241, avec une période d'échantillonnage des données réduite de 30 à 10 secondes. Le pousse-seringue exécute les algorithmes de calcul du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de telle sorte que la cible de concentration (plasmatique ou au site effet) choisie soit atteinte aussi rapidement et précisément que possible. Cependant, l'utilisateur doit tenir compte des limitations physiques inhérentes au système pour atteindre la concentration (plasmatique ou au site effet) cible, ceci comprend :

La limite de débit possible avec le mécanisme de pousse-seringue;

La limite de débit autorisé par la taille de la seringue;

Les limitations dues aux posologies recommandées pour médicaments utilisés en fonction des patients, pour leur garantir la sécurité de l'administration;

Les variations de la réponse interindividuelle des patients pour obtenir la concentration plasmatique (ou au site effet) choisie ;

Le débit volumique maximum, spécifique aux modèles.

Une bonne évaluation de la performance du pousse-seringue Alaris® PK peut être réalisée si l'erreur volumique est calculée (calcul de la différence entre le volume perfusé mesuré et le volume perfusé prévu). Pour les graphiques de performance indiqués page 15, évaluée sur une période d'une heure, le pousse-seringue Alaris® PK présente, en mode AIVOC, une précision volumique moyenne supérieure à $\pm 5\%^2$.

En mesurant le volume à partir du profil de débit administré par le pousse-seringue Alaris® PK puis en réintroduisant celui-ci dans un modèle pharmacocinétique inversé, la concentration plasmatique (ou au site effet) prédite peut être calculée à partir du débit. Celui-ci est illustré page 15, indiquant la performance du système par rapport aux changements de concentration plasmatique (ou au site effet) cible d'un profil type idéal. Pour un profil de concentration donné, l'écart de la concentration plasmatique (ou au site effet) prédite (recalculé à partir du volume prélevé) et la concentration plasmatique (ou au site effet) idéale voulue provient de l'imprécision volumique du système (pousse-seringue et seringue). Le pousse-seringue Alaris® PK va suivre, dans une fourchette de tolérance de $\pm 5\%^2$, la concentration plasmatique (ou au site effet) calculée par le modèle pharmacocinétique sur une période d'observation d'une heure. Des imprécisions de débits et des délais de démarrage de perfusion peuvent diminuer la précision de la concentration plasmatique (ou au site effet) prédite, en particulier lorsque les concentrations du médicament sont élevées et utilisées conjointement avec des seringues de taille importante et des concentrations plasmatiques (ou au site effet) faibles. En effet, le mouvement du piston de la seringue dans le temps (proportionnel à la précision du débit) sera réduit de façon significative.

Remarque : Pour une concentration donnée de médicament, l'erreur volumique est proportionnelle à l'erreur de débit-dose. La connaissance de la précision du système à des intervalles de temps différents peut présenter un intérêt lors de l'évaluation de l'impact de l'administration de médicaments à demi-vie courte. Dans de telles circonstances, la fluctuation à court terme dans la vitesse de perfusion pourrait avoir un impact clinique qui ne peut être déterminé depuis des profils de performance présentés dans les figures ci-dessous. En général, l'erreur volumique augmente avec les débits d'induction et d'entretien réduits, cela peut se produire avec des seringues de grand volume, des concentrations de seringues élevées, des patients de faible poids et des concentrations cibles (plasmatique ou au site effet) réduites. Pour les applications où la précision du système est importante, il est déconseillé d'utiliser des débits d'entretien de moins de 1,0 ml/h. Il convient de sélectionner la taille des seringues, les concentrations/dilutions de médicament et les concentrations cibles (plasmatique ou au site effet) en conséquence, afin d'éviter que le débit d'entretien n'atteigne ce niveau faible.

Remarque :

¹ CEIC60601-2-24 : Exigences particulières pour la sécurité des dispositifs de perfusions ;

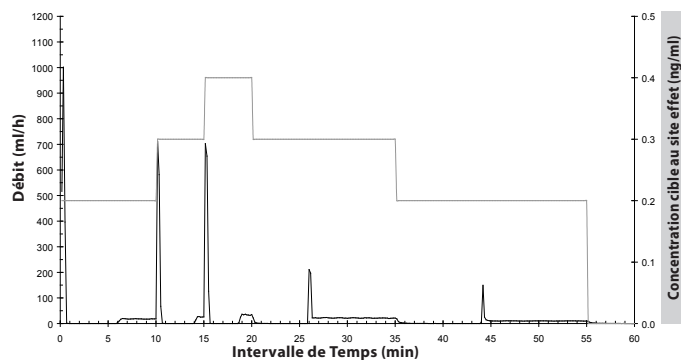
² 95% confiance / 95% population.

Profils en mode AIVOC - BD Seringue 50 ml

Cible au site effet

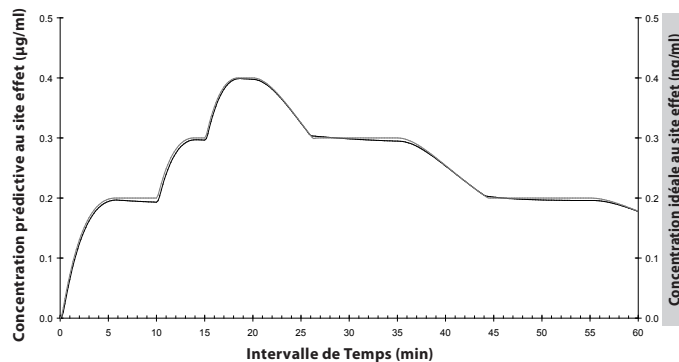
Débit de perfusion comparée à la concentration cible au site effet

Concentration médicament: 1.5 µg/ml
Précision volumétrique: +0,8%



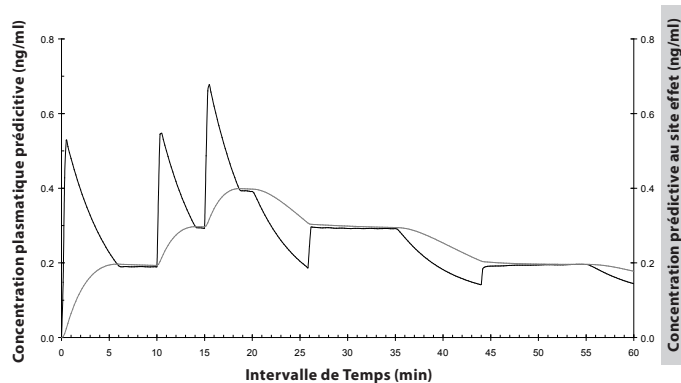
Concentration prédictive comparée à la concentration idéale au site effet

Concentration médicament: 1.5 µg/ml
Précision concentration au site effet: +1,6%



Concentration plasmatique prédictive comparée à la concentration prédictive au site effet

Concentration médicament: 1.5 µg/ml



Introduzione

Il presente supplemento deve essere usato congiuntamente alle Istruzioni per l'uso della pompa a siringa Alaris® PK. Lo scopo del presente addendum è quello di fornire materiale aggiuntivo per l'uso con una configurazione di farmaci basata sul modello Sufentanil-Gepts. Per usare questa combinazione farmaco/modello è necessario creare un set di dati adeguato (vedere le Istruzioni per l'uso di Alaris® PK Editor Software).

Precauzione per l'uso del modello TCI

Inizialmente, i modelli farmacocinetici/farmacodinamici delle pompe a siringa Alaris® PK sono reimpostati a zero. Pertanto, se la pompa viene spenta mentre l'infusione è in corso, tutti i dati farmacocinetici/farmacodinamici vengono cancellati. Lo spegnimento e il riavvio della pompa ed il proseguimento dell'infusione in queste condizioni possono provocare una sovrainfusione, poiché al paziente è già stata somministrata una quantità significativa di farmaco. Quindi, è sempre preferibile evitare di riavviare la pompa in modalità TCI.

Parametrifarmacocinetici e farmacodinamici

Farmaco: Sufentanil Modello: Gepts (senza correzione del peso)
Limite di età: minimo 12 anni.
Unità utilizzata per la misurazione della concentrazione nel plasma: ng/ml.
Concentrazione max. nel plasma: 2 ng/ml.
 $V_c = 14,3 \text{ l}$
 $k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$
 $k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$
 $k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$
 $k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$
 $k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$
Riferimenti in letteratura: Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204.

Elementi aggiuntivi:

ke_0 calcolato con effetto time to peak 5,6 min ($ke_0 = 0,17559 \text{ min}^{-1}$) *riferimento: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63).

Limitazioni del modello

Un modello PK a tre compartimenti per adulti, senza covariate, ingrandito con un modello di sito effetto per Sufentanil sviluppato da Gepts et al. Il modello è stato sviluppato e convalidato clinicamente tramite pubblicazioni in una normale popolazione adulta. Il modello PK risulta preciso anche nei pazienti affetti da obesità. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61).

In base alla pubblicazione, le concentrazioni consigliate di infusione sono di 1-5 µg/ml.

Per quanto riguarda le concentrazioni target, in origine Bailey et al (Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) misuravano livelli plasmatici molto alti di sufentanil (> 20 ng/ml) quando questo veniva somministrato da solo durante l'anestesia cardiaca. Le concentrazioni somministrate dovrebbero essere molto inferiori, in quanto il sufentanil deve sempre essere combinato con un agente ipnotico durante l'anestesia. In studi più recenti, usando sufentanil TCI con il modello Gepts in combinazione con propofol, isoflurano e midazolam, si sono utilizzate concentrazioni di sangue comprese tra 1 e 10 ng/ml in cardiocirurgia e tra 0,1 e 1 in chirurgia generale. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61). Si noti che in alcuni paesi le concentrazioni raccomandate sono già indicate nell'etichetta del sufentanil. In Francia, sono indicate concentrazioni target di 0,4-2 ng/ml per la cardiocirurgia e di 0,15-0,6 per tutti gli altri tipi di chirurgia. Nell'ultima versione di Anesthesia di Miller, le dosi terapeutiche di sufentanil vengono descritte come segue: agente predominante (5-10 ng/ml); chirurgia primaria (1-3 ng/ml); chirurgia secondaria (3-6 ng/ml); ventilazione spontanea (< 0,4 ng/ml) e analgesia (0,2-0,4 ng/ml).

Dato che nel suo studio Gepts et al non ha analizzato la farmacodinamica del sufentanil, la concentrazione nel sito effetto viene calcolata con un ke_0 sviluppato da Scott et al usando una diversa popolazione di studio rispetto a Gepts et al e registrando le variazioni EEG come misura dell'effetto del farmaco. Per questo le informazioni sulla concentrazione nel sito effetto devono essere utilizzate con precauzione (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). Ad ogni modo, usando il metodo dell'algoritmo effetto time to peak, dove tpeak è impostato su 5,6 min dopo il bolo, la stabilità dell'algoritmo non solo è stata dimostrata, ma ha addirittura prodotto effetti clinici benefici con la somministrazione TCI al comparto effetto. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

Nei pazienti con salute compromessa, i target (ASA 3-4) devono essere titolati con precauzione. Potrebbe essere consigliabile iniziare con un target inferiore ed aumentarlo all'avvio dell'effetto del farmaco.

Le informazioni qui sopra sono estratte da pubblicazioni e suggeriamo la lettura e la comprensione completa delle relative pubblicazioni su questo modello, e le informazioni di prescrizione, prima dell'uso.

Al momento della pubblicazione di questo documento, il modo di somministrazione del Sufentanil usando la tecnica TCI si raccomanda solo in quei paesi in cui siano disponibili informazioni di prescrizione. Negli altri paesi, l'opzione "Test clinico" deve essere impostata in Alaris® PK Editor Software fino a che non saranno disponibili informazioni di prescrizione.

Il calcolo della concentrazione nel sito effetto non attiva gli allarmi software/hardware impostati per le concentrazioni nel plasma.

Profili disponibili in modalità TCI

Nella determinazione della concentrazione target in modalità TCI, la pompa a siringa Alaris® PK calcola automaticamente il profilo della velocità di flusso richiesta utilizzando lo specifico modello farmacocinetico/farmacodinamico per il farmaco selezionato. Questa sezione del manuale riporta alcune indicazioni sull'uso dei profili di infusione nonché sulla precisione e le prestazioni offerte dalle pompe TCI.

Le velocità di infusione in bolo per le fasi di induzione e mantenimento vengono visualizzate sul display della pompa prima dell'inizio della titolazione. All'avvio dell'infusione o dopo l'incremento della concentrazione target (plasma o sito effetto) per titolazione, la pompa inizia a somministrare una dose in bolo, generalmente di breve durata e ad una velocità accelerata. Al termine dell'infusione in bolo, la pompa seleziona automaticamente una velocità di infusione di mantenimento più bassa (quando si usa la modalità di calcolo della concentrazione target nel plasma) oppure si arresta per un certo periodo di tempo prima di selezionare una velocità d'infusione di mantenimento più bassa (quando si usa la modalità di calcolo della concentrazione target nel sito effetto). L'eventuale riduzione della concentrazione target (nel plasma o nel sito effetto) in fase di mantenimento provoca l'aumento della velocità di infusione fino a quando la concentrazione nel plasma (o nel sito effetto) stimata riduce il nuovo valore target.

La pompa a siringa Alaris® PK aggiorna il modello farmacocinetico controllando la concentrazione nel plasma (o nel sito effetto) e la velocità di infusione ogni 10 secondi. Il grafico relativo alla velocità di infusione, a pagina 18, è stato misurato utilizzando il protocollo descritto nella normativa IEC60601-2-241, con un intervallo di campionamento ridotto da 30 a 10 secondi.

La pompa risolve gli algoritmi farmacocinetici/farmacodinamici in modo che la concentrazione target (nel plasma o nel sito effetto) venga raggiunta nel modo più rapido e preciso possibile. Tuttavia, per ottenere la concentrazione target richiesta, è talvolta necessario tenere conto dei limiti fisici del dispositivo che possono comprendere:

- La velocità di erogazione della pompa di infusione
- La velocità di flusso erogabile in base alle dimensioni della siringa
- Eventuali limiti paziente/dose da rispettare per garantire una somministrazione sicura
- La diversa capacità dei pazienti di raggiungere la concentrazione target nel plasma (o nel sito effetto);
- La velocità di infusione specifica del modello adottato

Per calcolare in modo preciso le prestazioni della pompa a siringa Alaris® PK, è necessario calcolare l'errore volumetrico, ossia la differenza tra il volume effettivo infuso e il volume stimato da somministrare per infusione. I grafici relativi alle prestazioni a pagina 18, riferiti ad un intervallo di un'ora, dimostrano che in modalità TCI la pompa a siringa Alaris® PK ha una precisione volumetrica media superiore a $\pm 5\%^2$.

Misurando il volume in funzione della velocità di flusso della pompa a siringa Alaris® PK e applicando il risultato ottenuto ad un modello farmacocinetico inverso, è possibile calcolare la concentrazione nel plasma (o nel sito effetto) stimata in base alla velocità di flusso. I risultati, riportati a pagina 18, mostrano le prestazioni tipiche che si ottengono dalla pompa variando la concentrazione target nel plasma (o nel sito effetto) di un profilo tipico ideale. Per lo stesso profilo, si nota che lo scostamento della concentrazione nel plasma (o nel sito effetto) stimata (calcolata utilizzando il volume raccolto) rispetto alla concentrazione nel plasma (o nel sito effetto) ideale deriva dall'imprecisione del dispositivo (pompa e siringa). La pompa a siringa Alaris® PK è in grado di controllare la concentrazione nel plasma (o nel sito effetto) stimata con una precisione pari a $\pm 5\%^2$ rispetto al modello farmacocinetico, su un intervallo di un'ora. Le oscillazioni nella velocità di flusso ed i ritardi all'avvio possono ridurre la capacità della pompa di calcolare in modo preciso la concentrazione nel plasma (o nel sito effetto) stimata, soprattutto se si utilizzano concentrazioni elevate di farmaci, siringhe di grandi dimensioni e concentrazioni target nel plasma (o nel sito effetto) basse, poiché il movimento dello stantuffo della siringa tende a ridursi significativamente nel tempo. La riduzione del movimento è proporzionale alla precisione della velocità di flusso.

Nota: per una concentrazione nota, l'errore volumetrico del farmaco è proporzionale all'errore della velocità di somministrazione. Conoscere la precisione del dispositivo riferita ad intervalli di tempo diversi può essere utile per valutare l'impatto dell'eventuale somministrazione di farmaci con emivita breve. In alcuni casi, le oscillazioni temporanee nella velocità di flusso possono avere un effetto clinico che non può essere determinato sulla base dei profili delle prestazioni mostrati nelle figure che seguono. In generale, l'errore volumetrico tende ad aumentare con velocità di infusione ridotte in fase di induzione e mantenimento. Questa condizione può verificarsi quando si utilizzano siringhe con volumi o concentrazioni elevate oppure se il peso del paziente o la concentrazione target (nel plasma o nel sito effetto) sono bassi. Nelle applicazioni che richiedono l'uso di dispositivi precisi, è consigliabile non utilizzare velocità di infusione di mantenimento inferiori a 1,0 ml/h. Le dimensioni delle siringhe, la concentrazione/ i rapporti di diluizione dei farmaci e le concentrazioni target (nel plasma o nel sito effetto) devono essere scelti in modo che la velocità di infusione in fase di mantenimento non superi mai il limite indicato.

Note:

¹ IEC60601-2-24: Requisiti particolari per la sicurezza dei dispositivi di infusione;

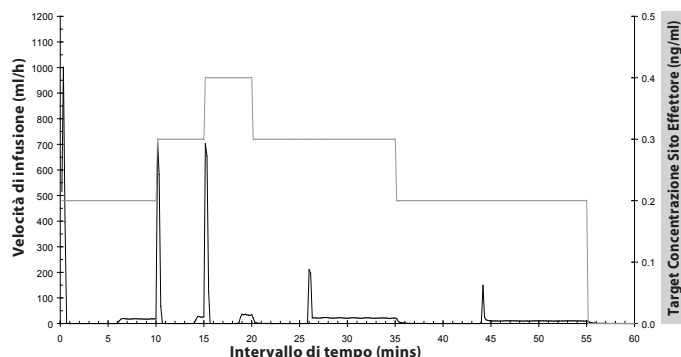
² Livello di confidenza del 95% / Popolazione pari al 95%.

Profili disponibili in modalità TCI - Siringa BD da 50ml

Target Effetto

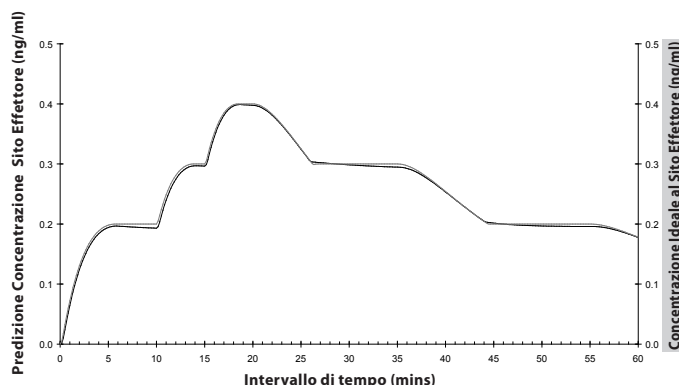
Velocità d'infusione vs Concentrazione sito Effettore

Concentrazione Farmaco: 1,5 µg/ml
Accuratezza Volumetrica: +0,8%



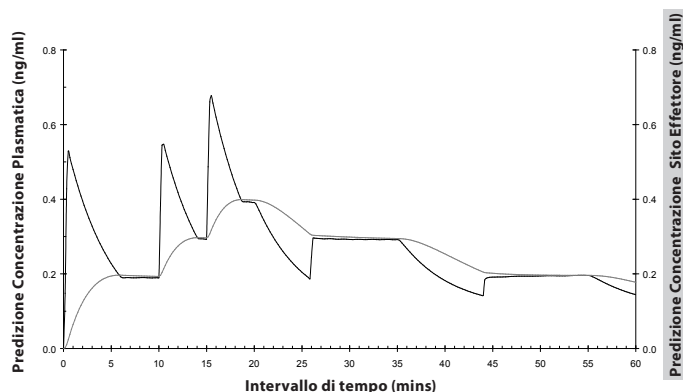
Predizione vs Concentrazione Ideale Sito Effettore

Concentrazione Farmaco: 1,5 µg/ml
Precisione Conc. Al Sito Effettore: +1,6%



Predizione Concentrazione Plasmatica vs Predizione Concentrazione Sito Effettore

Concentrazione Farmaco: 1,5 µg/ml



Inleiding

Deze aanvulling behoort bij de Gebruiksaanwijzing voor de Alaris® PK spuitpomp. Deze aanvulling biedt aanvullende functie-informatie voor gebruik van een geneesmiddelconfiguratie op basis van het Sufentanil-Gepts model. Voor het gebruik van deze geneesmiddel/model-combinatie moet een geschikte data set worden gecreëerd, zie de Gebruiksaanwijzing voor de Alaris® PK Editor Software.

TCI voorzorgsmaatregelen

Bij het opstarten van de infusie worden de farmacokinetische / farmacodynamische modellen in de Alaris® PK spuitpomp gereset naar nul. Daarom zullen alle actuele farmacokinetische / farmacodynamische modelgegevens verloren gaan als de pomp wordt uitgeschakeld tijdens de chirurgische procedure. Onder dergelijke omstandigheden kan het uit- en aanzetten van de pomp en het herstarten van de infusie terwijl de patiënt nog een aanzienlijke restdosis geneesmiddel bevat, resulteren in overinfusie. Daarom mag de pomp in de TCI-modus niet opnieuw worden gestart.

Farmacokinetische en Farmacodynamische parameters

Geneesmiddel : Sufentanil Model : Gepts (niet aangepast aan gewicht)

Leeftijdsgrens: 12 jaar en ouder

Eenheid plasmaconcentratie: ng/ml

Max. plasmaconcentratie: 2 ng/ml

$V_c = 14,3 \text{ l}$

$k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$

Literatuurreferentie: Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204

Aanvullend: ke_0 berekend met tijd-tot-piek effect 5,6 min ($ke_0 = 0,17559 \text{ min}^{-1}$) (referentie: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63).

Beperkingen model

Gepts et al heeft een PK model bestaande uit drie compartimenten ontwikkeld zonder een covariabele, uitgebreid met een effectsite-model voor Sufentanil. Het model is ontwikkeld en klinisch gevalideerd door middel van publicaties in een normale, volwassen populatie. Het PK model blijkt ook nauwkeurig te functioneren bij corpulente patiënten. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61).

Aanbevolen infusaatconcentraties volgens de publicatie zijn 1 en 5 µg/ml.

Met betrekking tot targetconcentraties werd door Bailey et al (Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) oorspronkelijk erg hoge plasmaconcentraties sufentanil gemeten ($> 20 \text{ ng/ml}$) bij toediening uitsluitend tijdens cardiale anesthesie. Omdat sufentanil tijdens anesthesie altijd toegediend moet worden in combinatie met een hypnoticum, kunnen veel lagere concentraties worden toegediend. In meer recent onderzoek dat gebruik maakt van TCI, wordt aan de hand van het Gepts-model voor sufentanil in combinatie met propofol, isofluraan en midazolam een target-bloedconcentratie gehanteerd tussen 1 en 10 ng/ml tijdens cardiochirurgie en tussen 0,1 en 1 tijdens algemene chirurgie. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61). Opgemerkt dient te worden dat in enkele landen de aanbevolen concentraties reeds vermeld zijn op het etiket van het geneesmiddel sufentanil. In Frankrijk worden targetconcentraties tussen 0,4 en 2 ng/ml voor cardio- en 0,15 en 0,6 voor niet-cardiochirurgie gehanteerd. In de meest recente versie van Miller's Anesthesia, worden therapeutische concentraties van sufentanil als volgt omschreven: voornaamste middel (5-10 ng/ml; grote operatie (1-3 ng/ml); kleine operatie (3-6 ng/ml); spontane beademing ($< 0,4 \text{ ng/ml}$) en analgesie (0,2-0,4 ng/ml).

Omdat Gepts et al de farmacodynamica van sufentanil niet heeft onderzocht in haar onderzoek, wordt de effectsite-concentratie berekend aan de hand van een door Scott et al ontwikkelde ke_0 , waarbij een andere onderzoekspopulatie wordt gebruikt dan Gepts et al en die de EEG-veranderingen hanteert als een maat van het effect van het geneesmiddel. Om die reden moet de informatie over de effectsite-concentratie met het nodige voorbehoud worden behandeld (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). Het gebruik van de tijd-tot-piek algoritmemethode waarbij piek wordt ingesteld op 5,6 min. na bolus, heeft de stabiliteit van het algoritme aangetoond, wat zelfs resulteerde in gunstige klinische effecten als het effectcompartiment TCI werd toegediend. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

Bij patiënten met een zwakke gezondheid, (ASA 3-4), moeten de targets met zorg getitreerd worden. Het valt zelfs aan te bevelen te starten met een lager target en dit te verhogen na aanvang van het effect van het geneesmiddel.

Bovengenoemde informatie is een extractie van publicaties en wij adviseren dit te lezen, de relevante publicaties en de voorgeschreven informatie te begrijpen alvorens dit model in gebruik wordt genomen. .

Bij de uitgave van dit document wordt het gebruik van de Sufentanil-toedieningsmodus met de TCI alleen aanbevolen in landen waar het voorschrift voor gebruik beschikbaar is. In de overige landen moet de optie "Klinische trial" worden ingesteld in de Alaris® PK Editor Software tot het voorschrift voor gebruik beschikbaar is.

Effectsite-targeting zal de zachte of harde limietalarmen voor plasmaconcentraties niet activeren.

Profielen van TCI mode

Bij targeting in de TCI-modus berekent de Alaris® PK spuitpomp automatisch het flowsnelheidsprofiel uit het voor het gekozen geneesmiddel specifieke farmacokinetische/farmacodynamische model. Deze sectie van deze Gebruiksaanwijzing is bedoeld om de geprofileerde infusie en de werkingsnauwkeurigheid van de TCI pomp te verduidelijken.

De inductiebolus en onderhoudssnelheden worden getoond vóór het starten van de titratie. Als de infusie gestart wordt of nadat de targetplasmaconcentratie (plasma of effectsite) door titratie is verhoogd, geeft de pomp eerst een bolusdosis af in de vorm van een meestal korte infusie bij hoge snelheid. Na voltooiing van deze bolus schakelt de pomp onmiddellijk over op een lagere onderhoudstoedienings-snelheid (wanneer de plasma-targetingmodus wordt gebruikt) of onderbreekt de pomp zijn werking enige tijd alvorens op een lagere onderhoudstoedieningssnelheid over te schakelen (wanneer de effectsite-targetingmodus wordt gebruikt). Zodra de onderhoudsfase is bereikt, veroorzaakt een vermindering van de targetplasmaconcentratie (plasma of effectsite) normaliter een verlaging van de infusiesnelheid tot nul totdat de voorspelde plasmaconcentratie de nieuwe doelwaarde bereikt.

De Alaris® PK spuitpomp herzielt elke 10 seconden het farmacokinetische model dat de plasma- (of effect-) concentratievoorspelling en de infusiesnelheid aanstuurt. De grafiek van de infusiesnelheid, getoond op pagina 21, is opgemaakt overeenkomstig het protocol zoals beschreven in de norm IEC60601-2-241, waarbij de data-sample-periode is teruggebracht van 30 naar 10 seconden.

De pomp lost de farmacokinetische/farmacodynamische algoritmen zodanig op dat de targetconcentratie (plasma of effectsite) zo snel en accuraat mogelijk wordt bereikt. De gebruiker moet echter wel de beperkingen van het systeem bij het bereiken van de targetplasmaconcentratie (plasma of effect) in overweging nemen, zoals:

- De flowsnelheidsbeperking van het infusiepompmechanisme;
- De flowsnelheidsbeperking van de spuitmaat;
- De geneesmiddeldosisbeperking volgens het voor de patiënt geldende voorschrift voor veilige toediening;
- De variatie in individuele patiëntreacties bij het bereiken van de plasma- (of effect-) concentratie;
- De modelspecifieke maximale snelheid.

De werking van de Alaris® PK spuitpomp kan pas goed worden beoordeeld als de volumetrische fout, dat is het verschil tussen het daadwerkelijke geïnfundeerde volume en het voorspelde geïnfundeerde volume, is berekend. Uit de prestatie grafieken die zijn afgebeeld op pagina 21 blijkt dat de Alaris® PK spuitpomp in de TCI-modus over een periode van één uur een betere gemiddelde volumetrische nauwkeurigheid heeft dan $\pm 5\%^2$.

Door het volume van het door de Alaris® PK spuitpomp flowsnelheidsprofiel te meten en de uitkomst vervolgens in een omgekeerd farmacokinetisch model in te voeren, kan de voorspelde plasma- (of effect-) concentratie uit de flowsnelheid worden berekend. Dit wordt geïllustreerd op pagina 21, waar de kenmerkende prestatie van het systeem is afgezet tegen de wijzigingen in de targetplasma- (of effect-) concentratie voor een gangbaar, geïdealiseerd profiel. Voor datzelfde beoogde profiel is de afwijking van de voorspelde plasma- (of effect-) concentratie (terugberekend uit het verkregen volume) ten opzichte van de verwachte ideale plasmaconcentratie het gevolg van de volumetrische onnauwkeurigheid van het systeem (pomp en spuit). De Alaris® PK spuitpomp kan de voorspelde plasma- (of effect-) concentratie terugherleiden tot binnen $\pm 5\%^2$ van die waarde berekend door het farmacokinetische model over een periode van één uur. Onnauwkeurigheden in de flowsnelheden en de opstartvertragingen kunnen de nauwkeurigheid van de voorspelde plasma- (of effect-) concentratie verminderen, met name als hoge concentraties geneesmiddelen in de spuit worden gebruikt in combinatie met een grote spuit en lage targetconcentraties (plasma of effect), omdat de zuigerbeweging van de spuit naarmate de tijd vordert (proportioneel met de nauwkeurigheid van de flowsnelheid) aanzienlijk afneemt.

Opmerking: Bij een bepaalde concentratie geneesmiddel is de volumetrische afwijking proportioneel met de afwijking in de dosissnelheid. Het kan van belang zijn te weten wat de nauwkeurigheid van het systeem is ten opzichte van verschillende tijdsperioden voor het beoordelen van het effect van het toedienen van geneesmiddelen met een korte halfwaardetijd. Onder deze omstandigheden kan een kortetermijnfluctuatie in de infusiesnelheid een klinisch effect hebben dat niet kan worden bepaald aan de hand van de prestatie profielen zoals hieronder afgebeeld. Meestal zal de volumetrische afwijking toenemen bij lage inductie- en onderhoudssnelheden, die voor kunnen komen bij het gebruik van spuiten met een groot volume, hoge concentraties in de spuit, een laag gewicht van de patiënt en lage targetconcentraties (plasma of effect). Als de systeemnauwkeurigheid van belang is, wordt het gebruik van onderhoudssnelheden van minder dan 1,0 ml/u niet aanbevolen. De maat van de spuit, de concentratie/verdunding van het geneesmiddel en de targetconcentratie (plasma of effect) moeten hieraan worden aangepast, zodat de onderhoudssnelheid zeker boven deze ondergrens blijft.

Opmerking:

¹ IEC60601-2-24: Specifieke eisen voor de veiligheid van infusieapparaten;

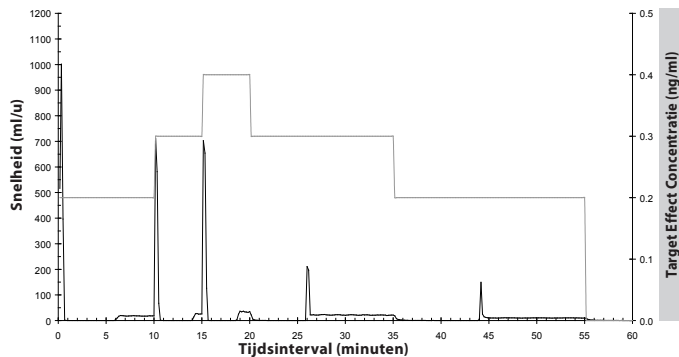
² 95% Betrouwbaarheid / 95% Populatie.

Profielen op basis van de TCI-modus - BD 50ml Spuit

Target Effect

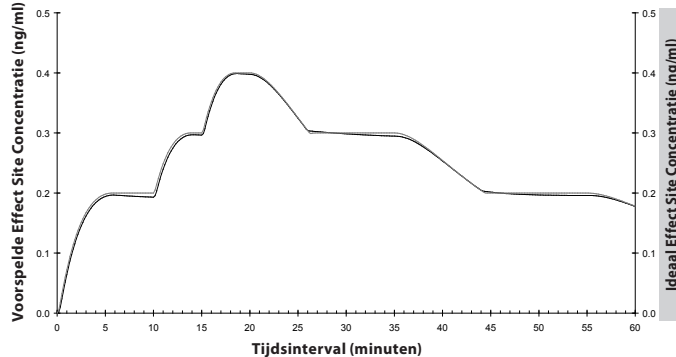
Infuussnelheid vs Target Effect Site Concentratie

Medicijn concentratie: 1.5 µg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: +0,8%



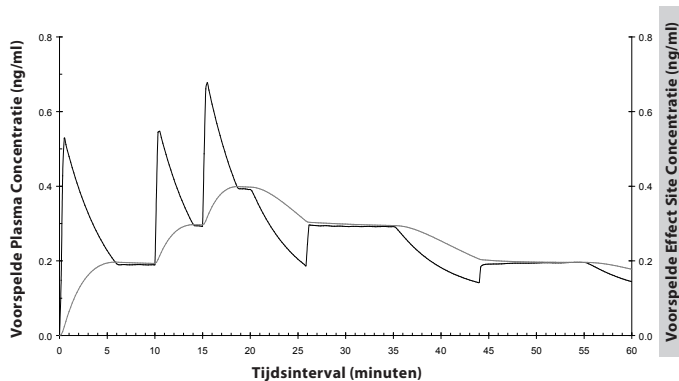
Voorspelde vs Ideaal Effect Site Concentratie

Medicijn concentratie: 1.5 µg/ml
Effect site conc. nauwkeurigheid: +1,6%



Voorspelde Plasma vs Voorspelde Effect Site Concentratie

Medicijn concentratie: 1.5 µg/ml



Innledning

Dette tillegget bør leses sammen med bruksanvisningen for Alaris® PK Sprøytepumpe. Formålet dette tillegget er å tilby ekstra materiell ved bruk av en medikamentkonfigurasjon basert på Sufentanil-Gepts-modellen. Ved bruk av denne medikament/modell-kombinasjonen må det opprettes et egnet datasett. Se bruksanvisningen til Alaris® PK-editoren.

TCI forholdsregler

Når infusjonen først startes med farmakokinetiske / farmakodynamiske modeller i Alaris® PK Sprøytepumpe, vil de starte fra null. Derfor, hvis pumpen av hvilken som helst grunn slås av under den kirurgiske prosedyren, vil all aktuell farmakokinetisk / farmakodynamisk modellinformasjon gå tapt. Under slike omstendigheter kan det føre til overinfusjon hvis pumpen slås av og på og infusjonen startes på nytt mens pasienten har en restdose av medikamentet. Derfor skal ikke pumpen startes igjen i TCI-modus.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske parametere

Medikament: Sufentanil Modell: Gepts (ikke vektjustert)

Aldersgrense: 12 år og oppover.

Enhet på plasmakonsentrasjon: ng/ml.

Maks. plasmakonsentrasjon: 2 ng/ml.

$V_c = 14,3$ l

$k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$

Referanse fra litteraturen: Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194 -1204.

Ekstra: ke_0 beregnet med tid til maksimal effekt 5,6 mi ($ke_0 = 0,17559 \text{ minutter}^{-1}$)(referanse: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63).

Modellbegrensninger

En trekompartments PK-modell for voksne, uten kovariater, utvidet med en effektstedsmodell for Sufentanil, er utviklet av Gepts et al. Modellen er utviklet og klinisk validert gjennom publikasjoner i en normal voksenpopulasjon. PK-modellen er også funnet nøyaktig hos overvektige pasienter. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61).

Anbefalte infusatkonsentrasjoner fra publikasjoner er 1 og 5 µg/ml.

Angående målkonsentrasjoner, opprinnelig målte Bailey et al (Anesth Analgesia 1993; 76: 247-52) veldig høye plasmanivåer av Sufentanil (> 20 ng/ml) når det ble tilført alene under kardio-anestesi. Ettersom Sufentanil alltid bør kombineres med et hypnotisk middel under anestesi, bør mye lavere konsentrasjoner tilføres. I mer nylige studier med bruk av TCI og Sufentanil med Gepts-modellen i kombinasjon med propofol, isofluran og midazolam ble det brukt målplasmakonsentrasjoner mellom 1 og 10 ng/ml under hjertekirurgi og mellom 0,1 og 1 under generell kirurgi. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000; 93: 653-61). Det må bemerkes at i noen land er anbefalte konsentrasjoner allerede inkludert på etiketten for Sufentanil-medikamentet. I Frankrike er målkonsentrasjoner mellom 0,4 og 2 ng/ml for hjertekirurgi og 0,15 og 0,6 for andre inngrep inkludert. I den siste versjonen av Miller's Anesthesia er terapeutiske konsentrasjoner av Sufentanil beskrevet som følger: dominerende virkemiddel (5-10 ng/ml); større kirurgisk inngrep (1-3 ng/ml); mindre kirurgisk inngrep (3-6 ng/ml); spontan ventilasjon (< 0,4 ng/ml) og analgesi (0,2-0,4 ng/ml).

Ettersom Gepts et al ikke studerte Sufentanils farmakodynamikk i sin studie, beregnes effektstedskonsentrasjonen ved hjelp av en ke_0 utviklet av Scott et al. Denne bruker en annen studiepopulasjon enn Gepts et al og leser av EEG-endringer som et mål på medikamenteffekt. Effektstedskonsentrasjonen bør derfor behandles med varsomhet (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). Ved å følge metoden tid til maksimal effekt, med t_{peak} satt til 5,6 minutter etter bolus, har imidlertid algoritmen vist seg stabil, og til og med ført til gunstige kliniske effekter når effektkompartiment-TCI har vært tilført. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

I pasienter med utsatt helse (ASA 3-4) bør målene titreres med varsomhet. Det kan kanskje anbefales å starte med et lavere mål og øke etter at medikamentet begynner å virke.

Informasjonen ovenfor er tatt fra publikasjoner, og vi anbefaler at alle relevante publikasjoner og foreskrivelsesinformasjon leses og forstås fullt ut før modellen tas i bruk.

Når dette dokumentet utgis, er tilføring av Sufentanil ved hjelp av TCI bare anbefalt i land der forskrivingsinformasjon er tilgjengelig. For andre land bør alternativet "Clinical Trial" angis i Alaris® PK-editoren inntil forskrivingsinformasjon er tilgjengelig.

Målberegning av effektstedet vil ikke utløse myke eller harde grensealarmer innstilt for plasmakonsentrasjoner.

Profiler i TCI modus

Ved målinfusjon i TCI-modus vil Alaris® sprøytepumpe automatisk kalkulere infusjonshastighetsprofilen som er nødvendig fra den spesifikke farmakokinetiske/farmakodynamiske modellen for det valgte medikamentet. Denne delen av bruksanvisningen er ment å hjelpe brukere til å forstå den profilerte infusjonen og ytelsesnøyaktigheten som oppnås med TCI-pumpen.

Innledningsbolus og vedlikeholdshastigheter vises før start av titreringen. Når infusjonen startes opp eller etter økning av målkonsentrasjonen (plasma eller effekt) gjennom titrering, vil pumpen først levere en bolusdose gjennom en typisk kort, høyhastighets infusjon. Ved fullføring av denne bolus, vil pumpen automatisk skifte til en lavere vedlikeholdshastighet (når plasmamålmodus brukes) eller vil ta pause i en tid før bytte til lavere vedlikeholdshastighet (når effektstedmålmodus brukes). Når vedlikeholdsfasen nås, vil enhver reduksjon som foretas når det gjelder målkonsentrasjon (plasma eller effekt), typisk resultere i at infusjonshastigheten reduseres til null inntil ny innstilt målkonsentrasjon (plasma eller effekt) nås.

Alaris® PK sprøytepumpe oppdaterer den farmakokinetiske modellen som forutsier målkonsentrasjonen (plasma eller effekt) og infusjonshastigheten hvert 10. sekund. Infusjonshastighetsprofilen, vist på side 24, ble målt i overensstemmelse med protokollen som er beskrevet i IEC60601-2-241 Standard, med perioden for datasamling redusert fra 30 til 10 sekunder.

Pumpen løser de farmakokinetiske/farmakodynamiske algoritmene slik at målkonsentrasjonen (plasma- eller effektstedsmål) oppnås så raskt og nøyaktig som mulig. Men brukeren kan ha behov for å ta med i betraktningen begrensningene på det fysiske systemet når det gjelder å oppnå målkonsentrasjonen (plasma eller effekt), dette inkluderer:

- Begrensningen av infusjonshastigheten som tillates av infusjonspumpemekanismen,
- begrensning av infusjonshastigheten tillatt av sprøytestørrelsen,
- pasient/medikamentdosebegrensning utfra foreskrevet informasjon for å sikre trygg levering,
- Variasjonen i den enkelte pasientens reaksjon for å oppnå plasmakonsentrasjonen (eller effekt),
- den modellspesifikke hastighetsbegrensningen i den enkelte modell.

En virkelig vurdering av ytelsen til Alaris® PK Sprøytepumpe kan foretas hvis den volumetriske feilen, dvs forskjellen mellom faktisk volum som er infundert og det beregnede volumet som skal infunderes, kalkuleres. For ytelsesprofilene som vises på side 24, over en periode på én time, har Alaris® PK Sprøytepumpe en gjennomsnittlig volumetrisk nøyaktighet i TCI-modus som er bedre enn $\pm 5\%^2$.

Ved å måle volumet fra infusjonshastighetsprofilen som leveres fra Alaris® PK sprøytepumpe og så introdusere denne i en motsatt farmakokinetisk modell, kan den forutsagte plasma-(eller effekt-)konsentrasjonen kalkuleres fra infusjonshastigheten. Disse er illustrert på side 24 og viser systemets typiske ytelse mot endringer i målplasma-(eller effekt-)konsentrasjonen for en typisk, idealisert profil. For samme målprofil er avviket av den predikerte plasmakonsentrasjonen (eller effekt) (bakoverkalkulert fra innhentet volum) fra den forventede ideelle plasmakonsentrasjonen (eller effekt) resultatet av systemets volumetriske unøyaktighet (pumpe og sprøyte). Alaris® PK sprøytepumpe vil spore de forutsagte plasma- (eller effekt-) konsentrasjonen til innen $\pm 5\%^2$ av den som er kalkulert gjennom den farmakokinetiske modellen over en periode på én time. Unøyaktigheter i infusjonshastighet og oppstartsforsinkelser kan redusere nøyaktigheten til den beregnede plasma- (eller effekt-) konsentrasjonen, spesielt der høye sprøytemedikamentkonsentrasjoner brukes sammen med store sprøyter og lav målplasma- (eller effekt-) konsentrasjon, siden sprøytestempelbevegelsen over tid (proporsjonal med infusjonshastighetsnøyaktigheten) vil reduseres betydelig.

Merk: For en gitt medikamentkonsentrasjon er den volumetriske feilen proporsjonal med dosehastighetsfeilen. Kunnskap om systemnøyaktigheten over ulike tidsintervaller kan være av interesse ved vurdering av virkningen ved administrering av medikamenter med kort halveringstid. Under disse forholdene kan kortsiktige svingninger i infusjonshastigheten ha en klinisk virkning som ikke kan bestemmes fra ytelsesprofilene som vises i figurene nedenfor. Generelt sett vil den volumetriske feilen øke med liten induksjon og små vedlikeholdshastigheter. Dette kan skje ved bruk av store sprøyter, høye sprøytekonstrasjoner, lav pasientvekt og lave målkonsentrasjoner (plasma eller effekt). For bruk der systemnøyaktighet er viktig, anbefales ikke vedlikeholdshastigheter som er lavere enn 1,0 ml/t, og sprøytestørrelser, medikamentkonsentrasjoner/fortynninger og målkonsentrasjoner (plasma eller effekt) skal velges deretter for å sikre at vedlikeholdshastigheten overstiger denne nedre grensen.

Merk:

¹ IEC60601-2-24: Bestemte krav til sikkerheten ved infusjonsinnretninger,

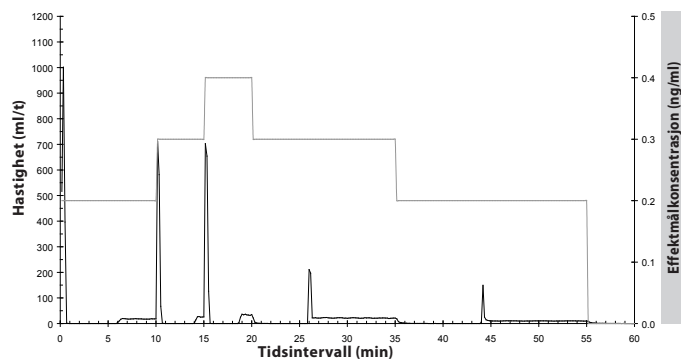
² 95 % sikkerhet / 95 % populasjon.

Profiler fra TCI-modus - BD 50ml Sprøyte

Effektmål

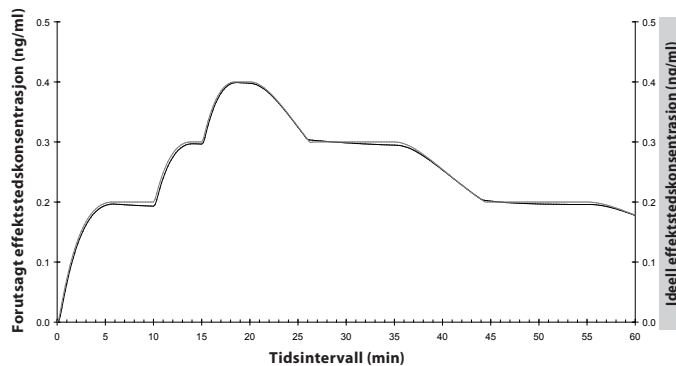
Infusjonshastighet kontra effektsteds målkonsentrasjon

Medikamentkonsentrasjon: 1,5 µg/ml
Volumetrisk nøyaktighet: +0,8%



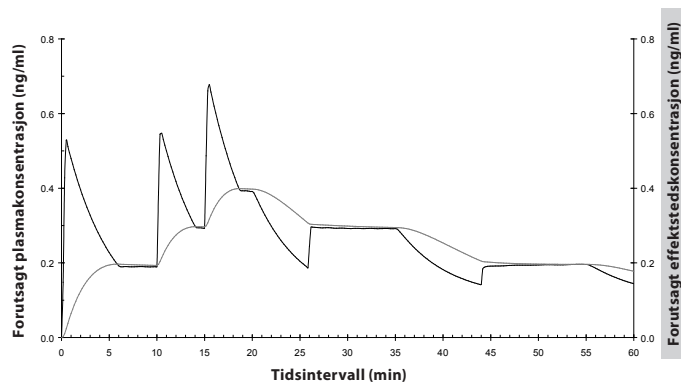
Forutsagt kontra ideell effektsteds konsentrasjon

Medikamentkonsentrasjon: 1,5 µg/ml
Nøyaktighet for effektsteds konsentrasjon: +1,6%



Forutsagt plasma- kontra forutsagt effektsteds konsentrasjon

Medikamentkonsentrasjon: 1,5 µg/ml



Introdução

Esta adenda deve ser utilizada em conjunto com as Instruções de Utilização da Bomba de Seringa Alaris® PK. O objectivo desta adenda consiste em fornecer material adicional relativamente ao funcionamento, aquando da utilização de uma configuração de medicamento baseado no modelo Sufentanil-Gepts. Para utilizar esta combinação de medicamento / modelo, é necessário criar uma base de dados adequada; consultar as Instruções de Utilização do Software Alaris® PK Editor Software.

Precauções com o TCI

No início da infusão, os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos na Bomba de seringa Alaris® PK são repostos a zero. Deste modo, se a bomba, por qualquer motivo, for desligada durante o procedimento cirúrgico, todas as informações do modelo farmacocinético/farmacodinâmico actual serão perdidas. Nestas circunstâncias, o facto de se desligar e voltar a ligar a bomba e reiniciar a infusão enquanto o doente contém uma dose residual de medicamento significativa poderia resultar num excesso de infusão, pelo que a bomba não deve ser reiniciada no modo TCI.

Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos

Medicamento: Sufentanil Modelo: Gepts (sem ajuste de peso)

Limite etário: A partir dos 12 anos.

Unidade de concentração plasmática: ng/ml.

Concentração plasmática máx: 2 ng/ml.

$V_c = 14,3 \text{ l}$

$k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$

Bibliografia da literatura: Gepts et al.: Anesthesiology 1995, 83, 1194-1204.

Outros: ke_0 calculada com um tempo até efeito de pico de 5,6 min ($ke_0 = 0,17559 \text{ min}^{-1}$)(bibliografia: Shafer et al Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):53-63)

Restrições do modelo

Gepts et al. desenvolveram um modelo PK com três compartimentos sem qualquer covariável, ampliado com um modelo de local do efeito para o Sufentanil. Este modelo foi desenvolvido e clinicamente validado através de publicações, com base numa população adulta normal. O modelo PK foi também considerado preciso nos doentes obesos. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000 ; 93: 653-61).

As concentrações recomendadas de infusão com base na publicação são 1 e 5 µg/ml.

No que respeita às concentrações-alvo, originalmente, Bailey et al (Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) mediram níveis muito elevados de sufentanil no plasma (> 20 ng/ml), quando administrado sozinho durante anestesia em cirurgia cardíaca. Uma vez que o sufentanil deve ser sempre combinado com um agente hipnótico durante a anestesia, deverão ser administradas concentrações muito inferiores. Em estudos mais recentes utilizando sufentanil por TCI com o modelo Gepts em conjunto com propofol, isoflurano e midazolam, foram utilizadas concentrações-alvo no sangue entre 1 e 10 ng/ml durante a cirurgia cardíaca e entre 0,1 e 1 durante a cirurgia geral. (Barvais et al. J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko et al. Anesthesiology 2003 ; 98:65-73; Pandin et al. Anesthesiology 2000 ; 93: 653-61). É necessário realçar que, em alguns países, as concentrações recomendadas já estão incluídas no rótulo do medicamento com sufentanil. Em França, estão incluídas as concentrações-alvo entre 0,4 e 2 ng/ml para a cirurgia cardíaca e 0,15 e 0,6 para cirurgia não cardíaca. Na última versão de Miller's Anesthesia, as concentrações terapêuticas de sufentanil são descritas da seguinte forma: agente predominante (5-10 ng/ml; grande cirurgia(1-3 ng/ml); pequena cirurgia (3-6 ng/ml); ventilação espontânea (< 0,4 ng/ml) e analgesia (0,2-0,4 ng/ml).

Uma vez que Gepts et al não estudaram a farmacodinamia do sufentanil nesse estudo, a concentração no local de efeito é calculada utilizando um valor de ke_0 desenvolvido por Scott et al utilizando uma população de estudo diferente à de Gepts et al e medindo as alterações no EEG como uma medição do efeito do medicamento. Assim sendo, as informações relativamente à concentração no local de efeito deverão ser tratadas com especial cuidado (Scott et al, Anesthesiology 1985, 62, 234-241). No entanto, utilizando o método do algoritmo de tempo até ao efeito de pico, em que o pico é definido aos 5,6 min após o bolus, foi demonstrada a estabilidade do algoritmo, resultando até mesmo em efeitos benéficos em termos clínicos aquando da administração por TCI do compartimento de efeito. (Derrodde et al. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

Em doentes com um estado de saúde comprometido, (ASA 3-4), os valores-alvo devem ser ajustados com especial cuidado. Pode ser recomendável começar com um valor-alvo mais baixo e aumentar após o início do efeito do medicamento.

A informação acima é retirada de publicações, assim recomendamos a leitura integral e compreensão das publicações relevantes deste modelo, e das informações de prescrição, antes de o usar..

Aquando da publicação deste documento, a administração do modo de Sufentanil utilizando TCI é recomendada apenas nos países em que estejam disponíveis informações de prescrição. Para os restantes países, a opção "Clinical Trial" (Ensaio clínico) deve ser definida no Alaris® PK Editor Software até que estejam disponíveis informações relativamente à prescrição.

A definição do alvo do local de efeito não irá activar os alarmes de limite de Software e ou de Hardware definidos para as concentrações plasmáticas.

Perfis do modo TCI

Quando se encontra o alvo em Modo TCI a Bomba de seringa Alaris® PK calculará automaticamente o perfil de velocidade do fluxo necessário a partir do modelo farmacocinético/farmacodinâmico específico para o fármaco seleccionado. Esta secção das Instruções para utilização destina-se a ajudar os utilizadores a compreender a infusão em perfil e a precisão de desempenho obtida com a bomba TCI.

O Bolus de indução e as velocidades de manutenção são visualizados antes de iniciar o ajuste. Quando do arranque inicial da infusão ou após o aumento da concentração-alvo (plasmática ou no local de efeito) através de ajuste, a bomba irá fornecer primeiro uma dose em bolus através de uma infusão de alta velocidade com uma duração normalmente curta. Após a conclusão desta dose em bolus, a bomba irá automaticamente alternar para uma velocidade de manutenção mais baixa (quando se utiliza o modo de alvo do plasma) ou irá efectuar uma pausa durante um determinado período de tempo antes de alternar para uma velocidade de manutenção mais baixa (quando se utiliza o modo de alvo do local de efeito). Assim que se atingir a fase de manutenção, qualquer redução feita na concentração-alvo (plasmática ou no local de efeito) resultará normalmente na redução da velocidade de infusão para zero até que a concentração plasmática (ou no local de efeito) prevista reduza o novo valor-alvo.

A Bomba de seringa Alaris® PK actualiza o modelo farmacocinético que impulsiona a previsão da concentração plasmática (ou no local de efeito) e a velocidade de infusão de 10 em 10 segundos. O gráfico de velocidade de infusão apresentado na página 27, foi medido em conformidade com o protocolo descrito na norma IEC60601-2-24¹, com o período de amostra de dados reduzido de 30 para 10 segundos.

A bomba resolve os algoritmos farmacocinéticos/farmacodinâmicos de modo a que a concentração-alvo (plasmática ou no local de efeito) seja obtida o mais rápida e correctamente possível. No entanto, o Utilizador pode precisar de tomar em consideração as limitações do sistema físico na obtenção da concentração-alvo (plasmática ou no local de efeito); tal inclui:

- O limite à velocidade do fluxo permitida pelo mecanismo da bomba de infusão;
- O limite à velocidade do fluxo permitida pelo tamanho da seringa;
- O limite da dose de medicamento/doente a partir das informações de prescrição para assegurar a segurança da administração;
- A variação na resposta de cada doente até atingir a concentração plasmática (ou no local de efeito);
- O débito cap específico ao modelo.

Uma verdadeira avaliação do desempenho da Bomba de seringa Alaris® PK pode ser feito se o erro volumétrico, ou seja a diferença entre o volume real de infusão e o volume de infusão previsto, for calculado. Para os gráficos de desempenho apresentados na página 27, ao longo de período de uma hora, a Bomba de seringa Alaris® PK possui uma precisão volumétrica média no modo TCI superior a $\pm 5\%$ ².

Ao medir o volume a partir do perfil de velocidade do fluxo fornecido pela Bomba de seringa Alaris® PK e depois introduzindo o mesmo num modelo farmacocinético inverso, a concentração plasmática (ou no local de efeito) prevista pode ser calculada a partir da velocidade de fluxo. Estes cálculos são ilustrados na página 27, apresentando o desempenho normal do sistema relativamente a alterações na concentração-alvo plasmática (ou no local de efeito) para um perfil normal idealizado. Para o mesmo perfil-alvo, o desvio da concentração plasmática (ou no local de efeito) prevista (retrocalculado a partir do volume recolhido) relativamente à concentração plasmática (ou no local de efeito) ideal prevista, resulta da imprecisão volumétrica do sistema (bomba e seringa). A Bomba de seringa Alaris® PK procurará a concentração plasmática (ou no local de efeito) prevista até ficar a uma distância de $\pm 5\%$ ² do valor calculado pelo modelo farmacocinético ao longo de uma hora. As imprecisões na velocidade do fluxo e os atrasos no arranque podem diminuir a precisão da concentração plasmática (ou no local de efeito) prevista, especialmente quando são utilizadas elevadas concentrações de medicamento na seringa juntamente com seringas de grande dimensão e baixas concentrações-alvo plasmáticas (ou no local de efeito), uma vez que o movimento do êmbolo da seringa ao longo do tempo (proporcional à precisão da velocidade do fluxo) será significativamente reduzido.

Nota: Para uma determinada concentração do medicamento, o erro volumétrico é proporcional ao erro do fluxo da dose. O conhecimento da precisão do sistema ao longo de diferentes intervalos de tempo pode ser interessante quando se avalia o impacto da administração de medicamentos com semi-vidas curtas. Nestas circunstâncias, a flutuação de curta duração na velocidade de fluxo da infusão pode ter um impacto clínico que não pode ser determinado a partir dos perfis de desempenho apresentados nas Figuras abaixo. De um modo geral, o erro volumétrico aumentará com pequenas velocidades de indução e de manutenção, que podem ocorrer quando nos encontramos perante seringas de grande volume, elevadas concentrações de seringa, doentes de baixo peso e baixas concentrações-alvo (plasmáticas ou no local de efeito). Para aplicações em que a precisão do sistema é importante, não se recomendam velocidades de fluxo de manutenção inferiores a 1,0 ml/h; os tamanhos das seringas, as concentrações/diluições do medicamento e as concentrações-alvo (plasmáticas ou no local de efeito) devem ser seleccionadas do mesmo modo, de forma a assegurar que a velocidade de fluxo de manutenção excede este limite inferior.

Nota:

¹ IEC60601-2-24: Requisitos especiais para a Segurança dos dispositivos de infusão;

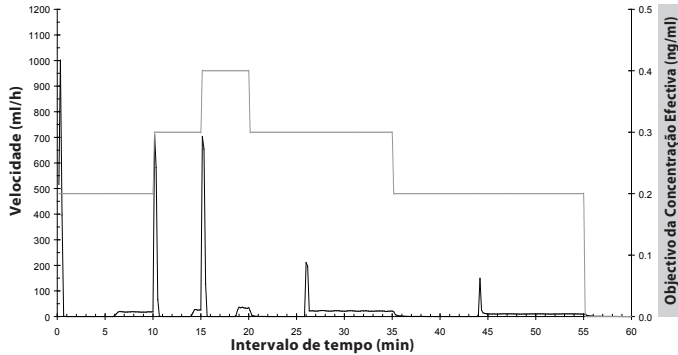
² 95% de Confiança / 95% da População.

Perfis do modo TCI - Seringa BD 50ml

Objectivo Efectivo

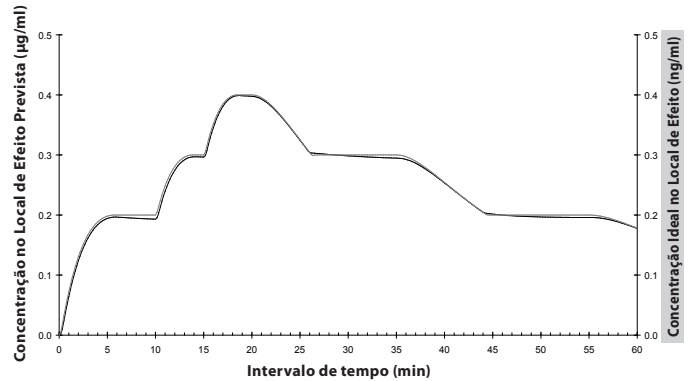
Débito da Infusão vs Objectivo da Concentração no Local de Efeito

Concentração do Farmaco: 1,5 µg/ml
Precisão volumétrica: +0,8%



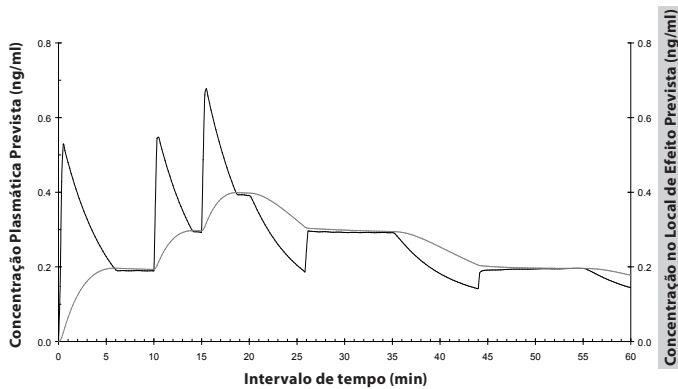
Concentração Ideal no Local de Efeito vs Prevista

Concentração do Farmaco: 1,5 µg/ml
Concentração no Local de Efeito Precisa: +1,6%



Plasma Previsto vs Concentração Prevista no Local de Efeito

Concentração do Farmaco: 1,5 µg/ml



Inledning

Detta tillägg bör användas tillsammans med bruksanvisningen till Alaris® PK sprutpump. Syftet med detta tillägg är att tillhandahålla ytterligare material för drift vid användning av en drogkonfiguration baserad på Sufentanil-Gepts-modellen. För att använda denna kombination av drog och modell måste en lämplig datauppsättning skapas, se bruksanvisningen till Alaris® PK Editor-programvaran.

TCI försiktighetsåtgärder

När du startar infusionen för första gången är farmakokinetik-/farmakodynamikmodellerna i Alaris® PK sprutpump åter nollställda. Om man av någon anledning stänger av pumpen under operation går all aktuell farmakokinetisk-/farmakodynamisk modellinformation förlorad. Här kan en överinfusion inträffa om du stänger av och sätter på pumpen och startar infusionen på nytt samtidigt som patienten får en avsevärd återstående drogdos. Därför bör du inte starta om pumpen i TCI-läge.

Farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar

Drog : Sufentanil Modell: Gepts (inte viktjusterad).

Åldersgräns: 12 år och uppåt.

Enhet av plasmakoncentration: ng/ml.

Max. plasmakoncentration: 2 ng/ml.

$V_c = 14,3 \text{ l}$

$k_{10} = 0,0645 \text{ min}^{-1}$

$k_{12} = 0,1086 \text{ min}^{-1}$

$k_{13} = 0,0229 \text{ min}^{-1}$

$k_{21} = 0,0245 \text{ min}^{-1}$

$k_{31} = 0,0013 \text{ min}^{-1}$

Litteraturhänvisningar: Gepts o.a.: Anesthesiology 1995, 83, 1194 -1204.

Extra: ke_0 beräknad med tid till toppeffekt 5,6 min ($ke_0 = 0,17559 \text{ min}^{-1}$) (referens: Shafer o. a. Anesthesiology. 1991 jan;74(1):53-63).

Modellbegränsningar

En trekompartments PK-modell för vuxna utan någon kovariat, förstorad med en effektställemodell för Sufentanil är utvecklad av Gepts o. a. Modellen är utvecklad och kliniskt validerad genom publikationer i en normal vuxen population. PK-modellen har också funnits vara exakt hos överviktiga patienter. (Barvais o.a.: J Cardiothorac Vasc Anaest 2000 ; 14 : 402-8 ; Slepchenko o. a. Anesthesiology 2003, 98, 65 -73; Pandin o.a. Anesthesiology 2000; 93: 653-61).

Rekommenderade infusatkoncentrationer från publicering är från 1 och 5 µg/ml.

Angående målkoncentrationer, uppmätte Bailey o. a. (Anesth Analgesia 1993; 76 : 247-52) ursprungligen mycket höga plasmanivåer av sufentanil (> 20 ng/ml) vid administration ensamt under hjärtanestesi. Då sufentanil alltid bör ges i kombination med ett hypnotiskt medel under anestesi bör mycket lägre koncentrationer ges. I senare studier där sufentanil användes med TCI med Gepts-modellen i kombinationen propofol, isofluran och midazolam använde målblodkoncentration mellan 1 och 10 ng/ml under hjärtkirurgi och mellan 0,1 och 1 under allmän kirurgi. (Barvais o.a.: J Cardiothorac Vasc Anaest 2000; 14 : 402-8 ; Slepchenko o. a. Anesthesiology 2003, 98, 65 -73; Pandin o.a. Anesthesiology 2000; 93: 653-61). Det har iakttagits att rekommenderade koncentrationer inkluderas redan i sufentanils etiketttext i vissa länder. I Frankrike inkluderas målkoncentrationer mellan 0,4 och 2 ng/ml för hjärtkirurgi och 0,15 och 0,6 för icke-hjärtkirurgi. I den senaste versionen av Millers Anesthesia beskrivs terapeutiska koncentrationer av sufentanil som följer: övervägande medel (5-10 ng/ml); större kirurgiska ingrepp (1-3 ng/ml); mindre kirurgiska ingrepp (3-6 ng/ml); spontan ventilation (< 0,4 ng/ml) och analgesi (0,2-0,4 ng/ml).

Eftersom Gepts o.a. inte studerade sufentanils farmakodynamik i sin studie beräknas koncentration vid effektstället med ett ke_0 utvecklat av Scott o.a. utifrån en annan studiepopulation än Gepts o.a. och med mätning av förändringar i EEG som ett mått på drogeffekt; därför bör informationen om koncentration vid effektstället hanteras varsamt (Scott o. a., Anesthesiology 1985, 62, 234-241). Algoritmens stabilitet har dock, med användning av algoritmen tid till toppeffekt där tpeak ställs till 5,6 min efter bolus, bevisats och t.o.m. resulterat i fördelaktiga kliniska effekter när TCI har administrerats vid effektkompartimentet. (Derrodde o.a. Brit J Anaesth 2003, 842-9).

Hos patienter med komprometterad hälsa, (ASA 3-4), bör mål titreras med omsorg. Det kan rekommenderas att börja med ett lägre mål och öka sedan drogen tagit effekt.

Informationen ovan är utdrag från publikationer och vi rekommenderer er att läsa hela den relevanta publikationen för att få full förståelse för innebörden samt ordinations- informationen innan användning.

Vid utgivningen av detta dokument rekommenderas administrationsläge med Sufentanil med TCI bara i länder där ordinationsinformation finns att få. För andra länder bör alternativet "Kliniskt försök" ställas in i Alaris® PK Editor-programvaran tills ordinationsinformation finns att få.

Inriktning mot effektställe kommer inte att utlösa de mjuka eller hårda gränslarmen för plasmakoncentrationer.

Profiler från TCI-läge

När du målinriktar i TCI-läge, beräknar Alaris® PK sprutpump automatiskt flödeshastighetsprofilen från den specifika farmakokinetiska/farmakodynamiska modellen för vald drog. Det här avsnittet i bruksanvisningen är tänkt att hjälpa användare att förstå den profilerade infusionen och den funktionsnoggrannhet som uppnås med TCI-pumpen.

Induktionsbolus och underhållshastigheter visas innan titreringen startar. När du startar infusionen för första gången eller när du har ökat målkoncentrationen (plasma eller effekt) genom titrering, infunderar pumpen först en bolusdos genom en typiskt kort infusion i hög hastighet.

När bolusen är avslutad, går pumpen automatiskt över till en lägre underhållshastighet (när du använder plasmamålläget), eller gör en kortare eller längre paus, innan den går över till en lägre underhållshastighet (om du använder målinriktat läge). Så snart som underhållsfasen har uppnåtts, leder minskningar vidtagna i målkoncentrationen (plasma eller effekt) i normalfallet till att infusionshastigheten minskar till noll tills den förutsagda plasma koncentrationen (eller effekt) minskar det nya målvärdet.

Alaris® PK sprutpump uppdaterar var tionde sekund den farmakokinetiska modell som driver den förutsägbara plasma- eller effektkoncentrationen och infusionshastigheten. Den graf över infusionshastighet som visas på sidan 30, uppmättes enligt det protokoll som beskrivs i standarden IEC60601-2-241, där dataproverperioden har reducerats från trettio till tio sekunder.

Pumpen löser de farmakokinetiska/farmakodynamiska algoritmerna så att målkoncentrationen (plasma eller effekt) uppnås så snabbt och precist som möjligt. Användaren måste emellertid ändå kanske ta hänsyn till begränsningarna i det fysiska systemet, när han/hon försöker uppnå målkoncentrationen (plasma eller effekt). Detta inbegriper:

- Den gräns i flödeshastigheten som infusionspumpmekanismen tillåter;
- Den gräns i flödeshastigheten som sprutstorleken tillåter;
- Gränsen i patient-/drogdosen ur den föreskrivna informationen, så att säker administration kan garanteras;
- Skillnaden i enskilda patientsvar i hur plasma- eller effektkoncentrationen uppnås;
- Modellens speciella maxhastighet.

En sann utvärdering av funktionen hos Alaris® PK sprutpump kan göras om det volymetriska felet - dvs skillnaden mellan verkligt infunderad volym och förutsagd infunderad volym - beräknas. För funktionsgraferna som visas på sidan 30, har Alaris® PK sprutpump över en period på en timme visat sig ha en genomsnittlig volymetrisk noggrannhet i TCI-läge som är bättre än $\pm 5\%$ ².

Om du mäter volymen från den flödeshastighetsprofil som Alaris® PK sprutpumpen ger och därefter lägger in profilen i en omvänd farmakokinetisk modell, kan du beräkna den förutsägbara plasma- eller effektkoncentrationen från flödeshastigheten. Detta illustreras på sidan 30, vilket visar systemets vanliga funktion kontra ändringar i målplasma- eller effektkoncentrationen för en typisk, ideal profil. För samma målprofil härstammar skillnaden mellan den förutsägbara plasma- eller effektkoncentrationen (tillbakaräknad från den volym som tagits) och den förväntade idealplasma- (eller effekt-) koncentrationen från den volymetriska inexacthet som finns i systemet (pump och spruta). Alaris® PK sprutpump spårar den förutsägbara plasma- eller effektkoncentrationen inom $\pm 5\%$ jämfört med den koncentration som har beräknats av den farmakokinetiska modellen under ett pass på en timme. Inexactheter i flödeshastighet och startfördröjningar kan minska exaktheten för den förutsägbara plasma- eller effektkoncentrationen, framför allt där höga sprutdrogkoncentrationer används tillsammans med stora sprutor och låga målplasma- eller effektkoncentrationer, eftersom sprutans kolvrörelse minskar avsevärt med tiden (i proportion till flödeshastighetens exakthet).

Obs! För en given drogkoncentration svarar det volymetriska felet mot doshastighetsfelet. Kunskap om systemexaktheten över olika tidsintervaller kan vara av intresse, när du bedömer följden av att administrera droger med kort respektive halv livslängd. Under dessa förhållanden kan den kortsiktiga variationen i infusionshastighet ha en klinisk effekt, vilken inte kan bedömas utifrån de funktionsprofiler som visas i figurerna nedan. I allmänhet ökar det volymetriska felet med små induktions- och underhållshastigheter, vilket kan förekomma med stora volymsprutor, höga sprutkoncentrationer, låga patientvikter och låga målkoncentrationer (plasma eller effekt). För appliceringar där det är viktigt med systemnoggrannhet rekommenderas inte underhållshastigheter som är lägre än 1,0 ml/h. Du bör välja sprutstorlekar, drogkoncentrationer/spädnings- och målplasmakoncentrationer därefter, så att underhållshastigheten överstiger denna lägre gräns.

Obs!

¹ IEC60601-2-24: Speciella krav för infusionsapparaters säkerhet.

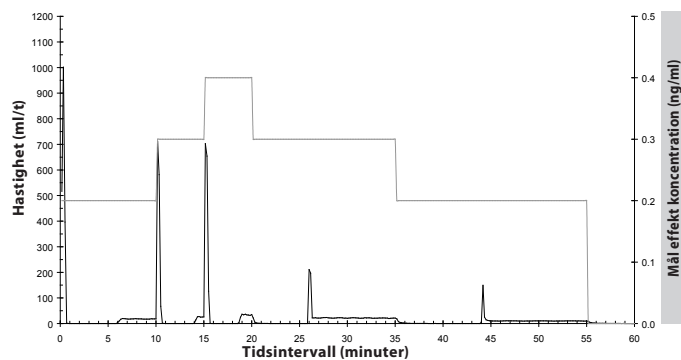
² 95 % konfidens/ 95 % befolkning.

Profiler från TCI-läge - BD 50ml Spruta

Effekt mål

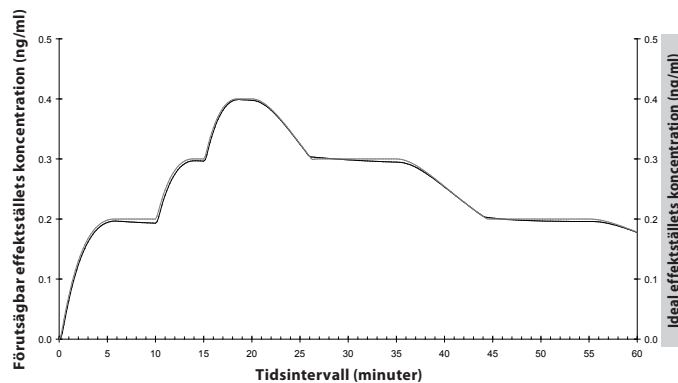
Infusionshastighet kontra effektställets mål koncentration

Drog koncentration: 1,5 µg/ml
Volymetrisk noggrannhet: +0,8%



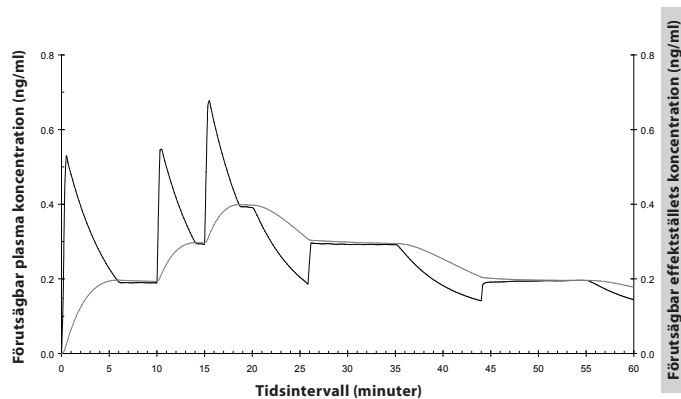
Förutsägbar kontra ideal effektställets koncentration

Drog koncentration: 1,5 µg/ml
Noggrannhet effektställe konc.: +1,6%



Förutsägbar plasma kontra förutsägbar effektställets koncentration

Drog koncentration: 1,5 µg/ml



Alaris is a registered trademark of CareFusion Corporation or one of its subsidiaries. All rights reserved.
All other trademarks are property of their respective owners.

© 2005-2010 CareFusion Corporation or one of its subsidiaries. All rights reserved.

This document contains proprietary information of CareFusion Corporation or one of its subsidiaries, and its receipt or possession does not convey any rights to reproduce its contents, or to manufacture or sell any product described. Reproduction, disclosure, or use other than for the intended purpose without specific written authorization of CareFusion Corporation or one of its subsidiaries is strictly forbidden.



CareFusion Switzerland 317 Sàrl,
CH-1180, Rolle



CareFusion U.K. 305 Ltd., RG22 4BS, UK

1000DF00450 Issue 1