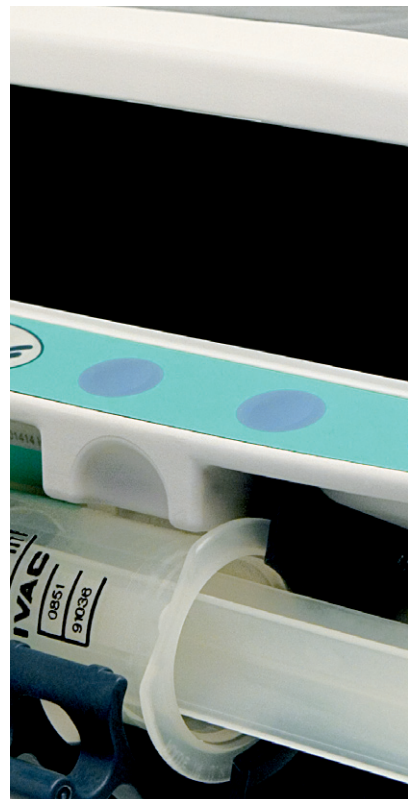


Alaris® PK Syringe Pump

Propofol-Schnider
Model



Contents

EN - Directions for Use.....	1
DA - Brugsanvisning.....	5
DE - Gebrauchsanweisung	9
ES - Manual del Usuario.....	13
FR - Mode d'emploi	17
IT - Istruzioni per l'uso.....	21
NL - Gebruiksaanwijzing	25
NO - Bruksanvisning.....	29
PT - Instruções de Utilização.....	33
SV - Bruksanvisning	37

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 Propofol - Schnider 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: Propofol

Model: Schnider Model (t_{peak} 1.6 minutes)

Unit of Blood Concentration: µg/ml

Infusate Drug Concentration: 10mg/ml or 20mg/ml

Max. Blood Concentration: 15 µg/ml

$V_c = 4.27$ (litres)

$V_2 = 18.9 - 0.391 \times (\text{age} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1.89 + 0.0456 \times (\text{mass} - 77) - 0.0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0.0264 \times (\text{height} - 177)$

$cl_2 = 1.29 - 0.024 \times (\text{age} - 53)$

$cl_3 = 0.836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} is calculated using t_{peak} at 1.6 minutes (NOT fixed k_{e0})

Reference from the literature: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Reference for k_{41} : Schnider et Al. Anesthesiology 1999, 90:1502-16

Model Restrictions

Multiple covariates adjusted adult three compartmental PK model for Propofol enlarged with a simultaneously developed effect compartmental model. Multiple covariates are defined as Age, Weight, Height, Gender and Lean Body Mass. The Schnider model has a smaller central distribution volume than the Propofol Marsh model. Due to the inclusion of multiple covariates, including age, successful use of this model for older patient populations than with Marsh, has been published.

Recommended infusate concentrations from publication are 10mg/ml or 20mg/ml.

As both kinetic and dynamic (effects site) parts were calculated simultaneously from the same population, this model describes the time course of drug effect more accurately (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al confirmed in a heterogeneous surgical population that Propofol Plasma – Effect site equilibration is faster than predicted by non modified Marsh and that the mean k_{e0} value associated to the Schnider model better parallels the time course of drug effect versus effect site concentration.

Using the Schnider model, Struys et al found that 95% of the population lost consciousness at an effect site concentration of 3.8µg/ml when using Propofol alone, and 3.1 – 2.7µg/ml in combination with TCI Remifentanyl (Minto model) 2ng/ml or 4ng/ml respectively (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Others have published similar dosing ranges.

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 prior to use.

At the release of this document, no prescribing information is recommended for Propofol in administration mode using the Schnider model. It is recommended that the 'Clinical Trial' option is 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;

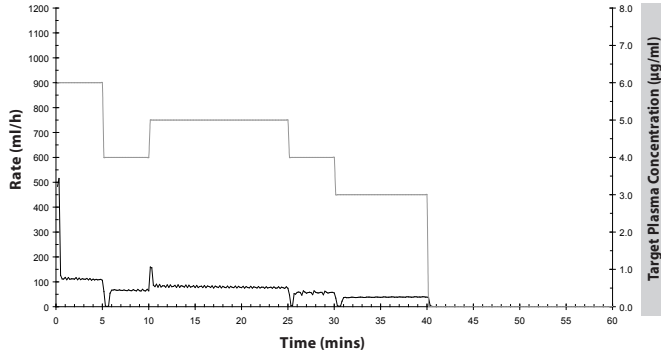
² 95% Confidence / 95% Population.

Profiles from TCI mode - Propofol 1%, BD 50ml Syringe

Target Plasma

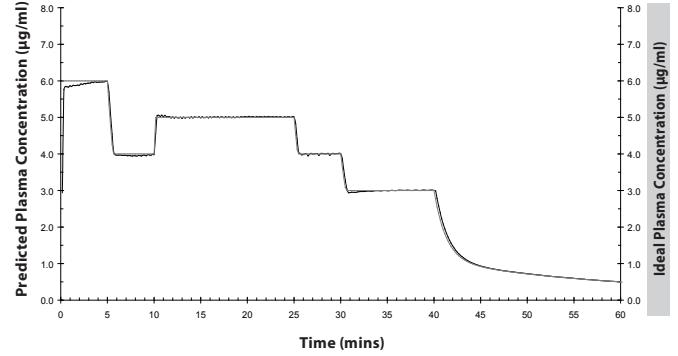
Infusion Rate vs Target Plasma Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 10 mg/ml
Volumetric accuracy: +0.1%



Predicted vs Ideal Plasma Concentration

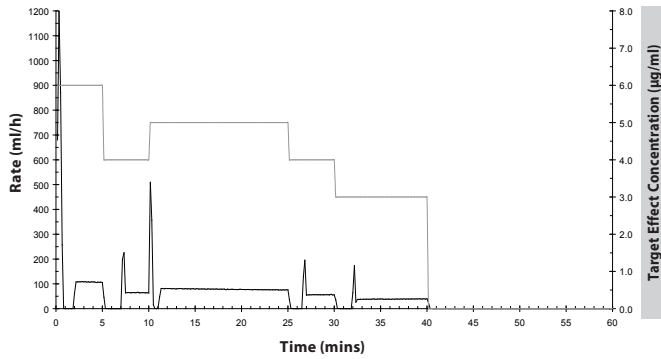
Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 10 mg/ml
Plasma conc. accuracy: +0.4%



Target Effect

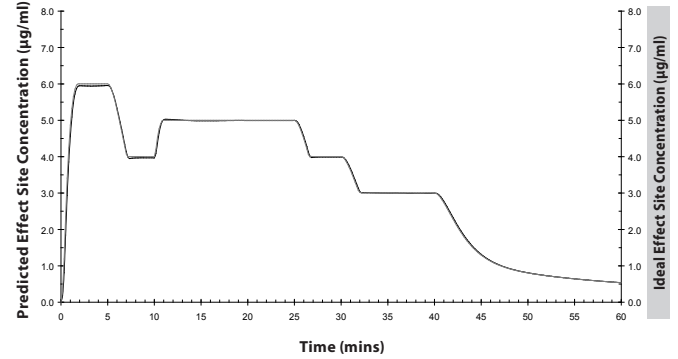
Infusion Rate vs Target Effect Site Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 10 mg/ml
Volumetric accuracy: +0.3%



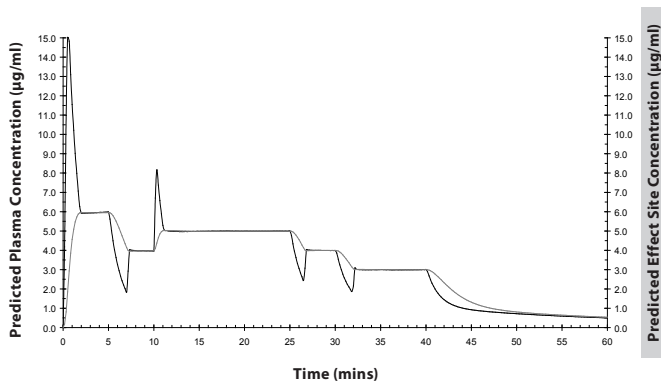
Predicted vs Ideal Effect Site Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 10 mg/ml
Effect site conc. accuracy: +0.3%



Predicted Plasma vs Predicted Effect Site Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 10 mg/ml

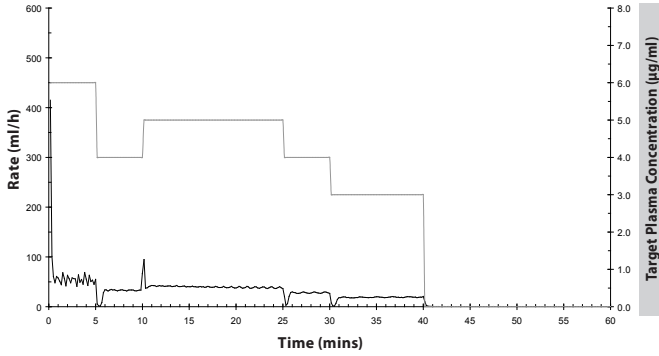


Profiles from TCI mode - Propofol 2%, BD 50ml Syringe

Target Plasma

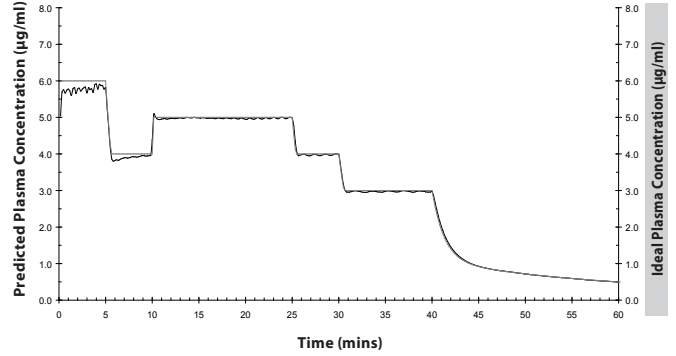
Infusion Rate vs Target Plasma Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 20 mg/ml
Volumetric accuracy: -1.0%



Predicted vs Ideal Plasma Concentration

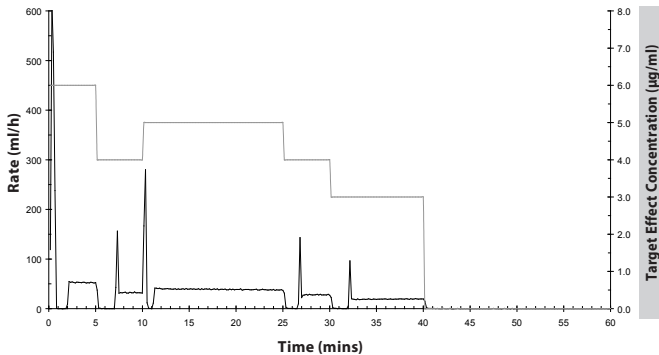
Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 20 mg/ml
Plasma conc. accuracy: -0.6%



Target Effect

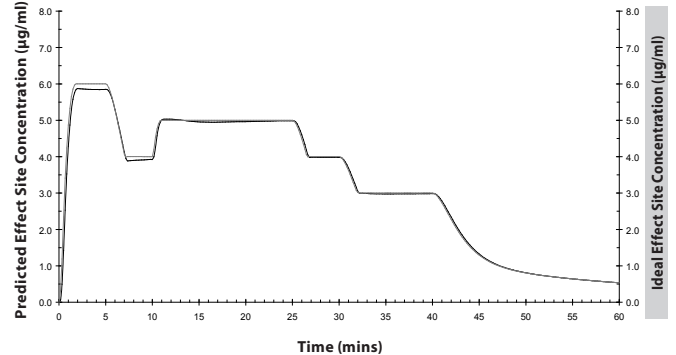
Infusion Rate vs Target Effect Site Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 20 mg/ml
Volumetric accuracy: -0.9%



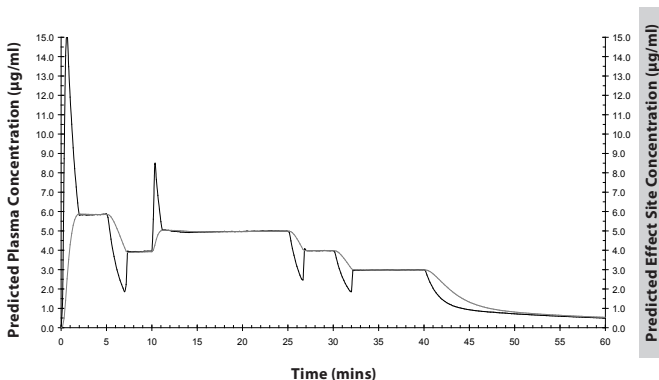
Predicted vs Ideal Effect Site Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 20 mg/ml
Effect site conc. accuracy: -0.8%



Predicted Plasma vs Predicted Effect Site Concentration

Patient age: 75 years
Patient Weight: 65 kg
Patient Height: 175 cm
Patient Gender: Male
Drug Concentration: 20 mg/ml



Introduktion

Dette tillæg skal bruges i forbindelse med brugsanvisningen til Alaris® PK. Formålet med dette tillæg er at give ekstra materiale til betjening, når der anvendes en lægemiddelkonfiguration, der er baseret på Propofol - Schnider-modellen. For at bruge denne lægemiddel / model-kombination, skal der oprettes et passende datasæt. Se brugsanvisningen til Alaris® PK Editor.

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 aktuel 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

Lægemiddel: Propofol

Model: Schnider-modellen (t_{peak} 1,6 minutter)

Enhed for plasmakonzentration: $\mu\text{g/ml}$

Konzentration af infusatlægemiddel: 10 mg/ml eller 20 mg/ml

Maks. plasmakonzentration: 15 $\mu\text{g/ml}$

$V_c = 4,27$ (liter)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{alder} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{masse} - 77) - 0,0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0,0264 \times (\text{højde} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{alder} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} er beregnet ved hjælp af t_{peak} i 1,6 minutter (IKKE fastsat k_{e0})

Litteraturreference: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Reference for k_{41} : Schnider et al.: Anesthesiology 1999, 90, 1502-16

Modelbegrænsninger

En PK-trekammer-model til voksne for Propofol, justeret efter multiple kovariater, der er udvidet med en effekt-kammer-model, som blev udviklet samtidigt. Multiple kovariater defineres som alder, vægt, højde, køn og muskelmasse. Schnider-modellen har en mindre central fordelingsvolumen end Propofol Marsh-modellen. På grund af medregningen af multiple kovariater, inklusive alder, er den vellykkede anvendelse af denne model til ældre patientpopulationer end med Marsh blevet publiceret.

Anbefalede infusatkonzentrationer er i følge publikationen 10 mg/ml eller 20 mg/ml.

Da der både blev beregnet kinetiske og dynamiske (virkningssted) dele på samme tid fra den samme population, giver denne model en mere nøjagtig beskrivelse af tidsforløbet for lægemidlets effekt (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al bekræftede i en heterogen operationspopulation, at udligningen mellem Propofol-plasma og virkningsstedet er hurtigere end beregnet med den ikke-modificerede Marsh, og at den gennemsnitlige k_{e0} -værdi, der associeres med Schnider-modellen, er mere parallel med tidsforløbet for lægemidlets effekt versus koncentrationen på virkningsstedet.

Ved at bruge Schnider-modellen fandt Struys et al, at 95% af populationen mistede bevidstheden ved en koncentration på virkningsstedet på 3,8 $\mu\text{g/ml}$, når der kun blev anvendt Propofol, og 3,1 - 2,7 $\mu\text{g/ml}$ i kombination med TCI Remifentanyl (Minto-modellen) på hhv. 2 ng/ml eller 4 ng/ml (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Andre har publiceret lignende doseringshastigheder.

Hos patienter hvis helbred er i fare, (ASA 3-4), skal targets titreres med forsigtighed. Det anbefales at starte med et mindre target og derefter øge det, når lægemidlets effekt indtræder.

Oplysningerne herover stammer fra publikationer og vi anbefaler, at de relevante publikationer om denne model læses og forstås i sin helhed før brug.

På dette dokumentets udgivelsestidspunkt er der ingen anbefalede ordinationsoplysninger for Propofol ved administrering, når Schnider-modellen anvendes. Det anbefales, at valget 'Clinical Trial' (Klinisk Test) er indstillet i Alaris® PK Editor-softwaren, indtil der findes ordinationsoplysninger.

Målrkning mod et virkningssted udløser ikke alarmerne for blød og hård grænse, som er indstillet for plasmakonzentrationer.

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-målningsstilstand) eller den holder pause et stykke tid før den skifter til en lavere vedligeholdelseshastighed (når der anvendes virkningssteds-målningsstilstand). 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 7, 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 ordinationsinformation 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 7, 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 7, 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 1,0 ml/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;

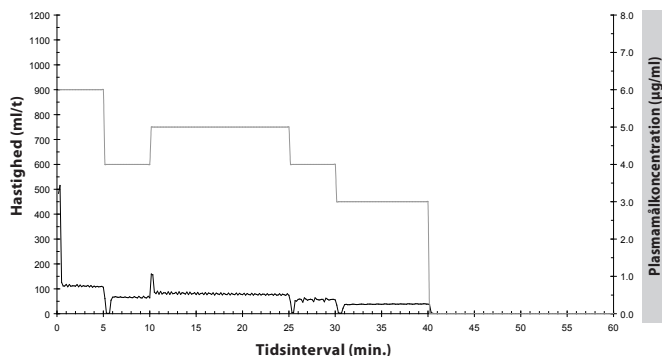
² 95% sikkerhed / 95% befolkning.

Profiler fra TCI-tilstand - Propofol 1%, BD 50ml sprøjte

Plasmamål

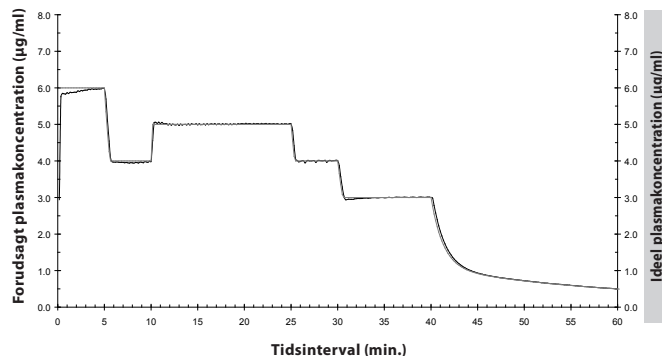
Infusionshastighed kontra plasmamålkonzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 10 mg/ml
Volumetrisk nøjagtighed: +0,1%



Forudsagt kontra ideel plasmakonzentration

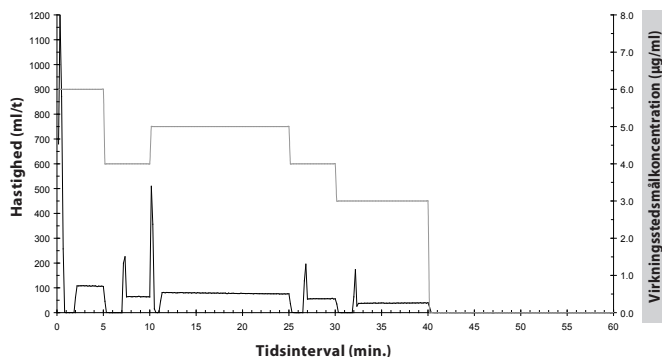
Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 10 mg/ml
Plasmakonzentrationsnøjagtighed: +0,4%



Virkningsstedsmål

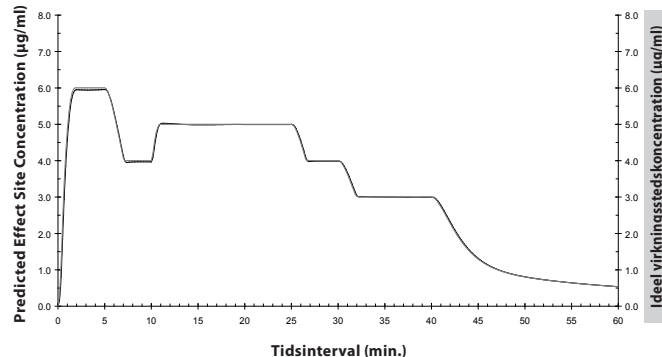
Infusionshastighed kontra virkningsstedets målkonzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 10 mg/ml
Volumetrisk nøjagtighed: +0,3%



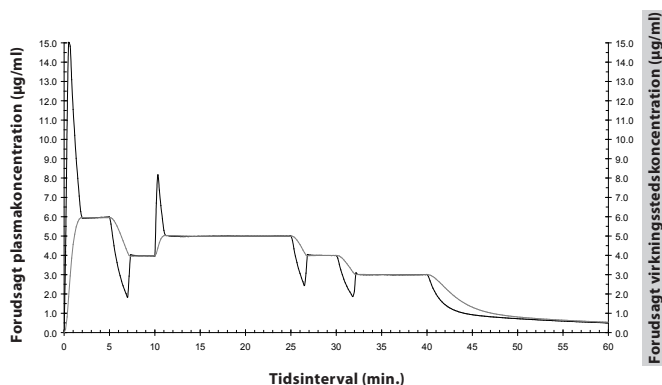
Forudsagt kontra ideel virkningsteds-konzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 10 mg/ml
Virkningssteds-konzentrationsnøjagtighed: +0,3%



Forudsagt plasma- kontra forudsagt virkningssteds-konzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 10 mg/ml

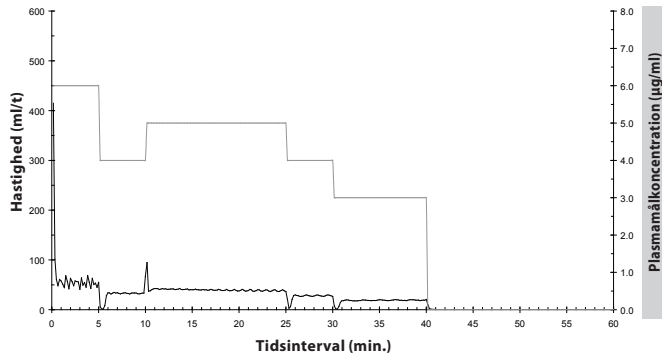


Profiler fra TCI-tilstand - Propofol 2%, BD 50ml sprøjte

Plasmamål

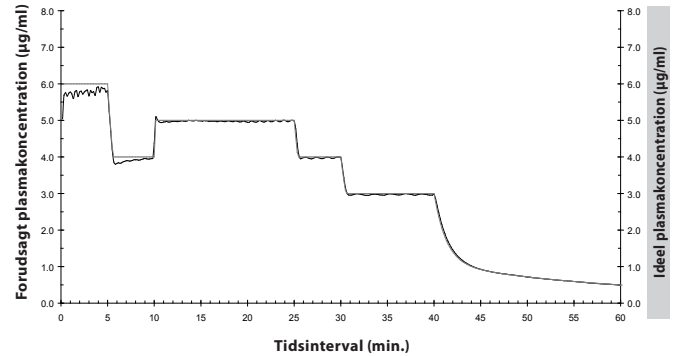
Infusionshastighed kontra plasmamålkonzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 20 mg/ml
Volumetrisk nøjagtighed: -1,0%



Forudsagt kontra ideel plasmakonzentration

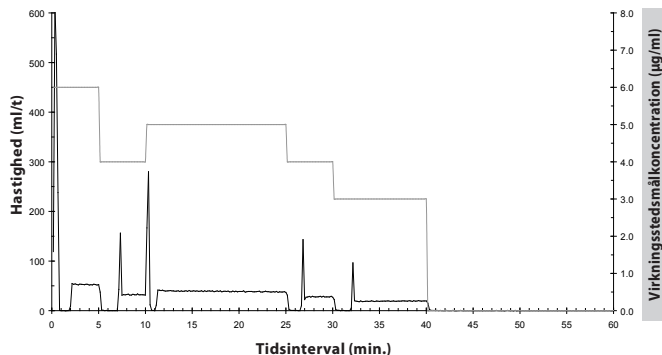
Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 20 mg/ml
Plasmakonzentrationsnøjagtighed: -0,6%



Virkningsstedsmål

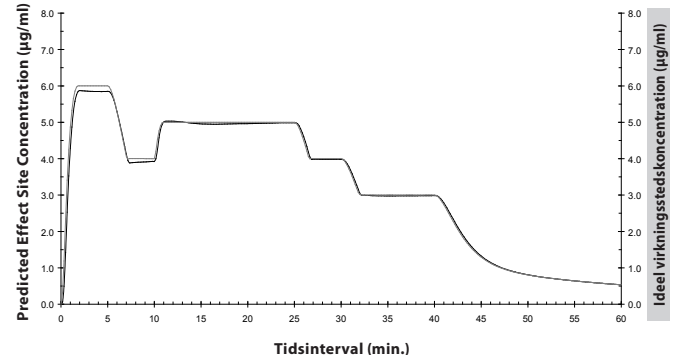
Infusionshastighed kontra virkningsstedets målkonzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 20 mg/ml
Volumetrisk nøjagtighed: -0,9%



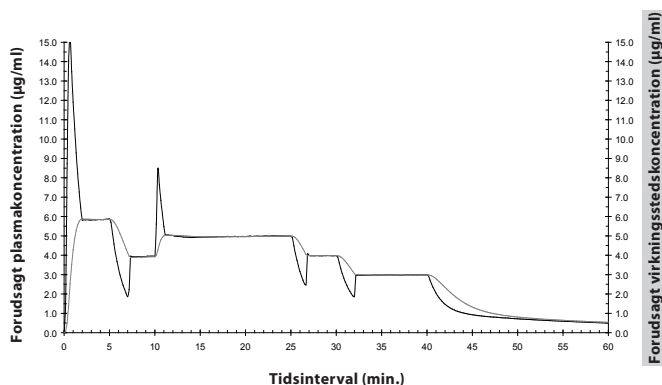
Forudsagt kontra ideel virkningsteds-konzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 20 mg/ml
Virkningssteds-konzentrationsnøjagtighed: -0,8%



Forudsagt plasma- kontra forudsagt virkningssteds-konzentration

Patientens alder: 75 år
Patientens vægt: 65 kg
Patientens højde: 175 cm
Patientens køn: Mand
Medikamentkoncentration: 20 mg/ml



Einführung

Dieser Nachtrag muss zusammen mit der Gebrauchsanweisung der Alaris® PK verwendet werden. Dieser Nachtrag dient als zusätzliche Information für den Betrieb bei der Verwendung eines Medikamentschemas nach dem Propofol-Schnider-Modell. Um diese Substanz-Modell-Kombination zu verwenden, 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

Wirkstoff: Propofol

Modell: Schnider-Modell (t_{peak} 1,6 Minuten)

Einheit der Blutkonzentration: µg/ml

Infusat-Wirkstoffkonzentration: 10mg/ml oder 20mg/ml

Maximalkonzentration im Blut: 15 µg/ml

$V_c = 4,27$ (Liter)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{Alter} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{Masse} - 77) - 0,0681 \times (\text{LBM} - 59) + 0,0264 \times (\text{Größe} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{Alter} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} wird berechnet auf der Basis von t_{peak} bei 1,6 Minuten (kein definiertes k_{e0})

Referenzliteratur: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Referenzliteratur für k_{41} : Schnider et al. Anesthesiology 1999, 90:1502-16

Einschränkungen des Modells

Unter Berücksichtigung mehrdimensionaler Kovarianz erstelltes 3-Kompartiment-PK-Modell für Erwachsene und Propofol erweitert durch ein gleichzeitig entwickeltes Wirkort-Kompartiment-Modell. Die verschiedenen Kovarianzen sind Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht und fettfreie Körpermasse. Das Schnider-Modell hat ein geringeres zentrales Verteilungsvolumen als das Propofol-Marsh-Modell. Aufgrund der Einbeziehung verschiedener Kovarianzen, einschließlich des Alters, wurde über den erfolgreichen Einsatz dieses Modells auch bei älteren Patientengruppen berichtet.

In der Publikation empfohlene Infusat-Konzentrationen sind 10 mg/ml oder 20 mg/ml.

Da sowohl der kinetische als auch der dynamische (Wirkort) Bereich parallel in derselben Population berechnet wurden, beschreibt dieses Modell den Zeitverlauf der medikamentösen Wirkung genauer (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al konnten in einer heterogenen Population chirurgischer Patienten zeigen, dass die Angleichung der Propofol-Plasma- und Wirkortkonzentration schneller verläuft als im nicht-modifizierten Marsh-Modell vorhergesagt, und dass der mittlere mit dem Schnider-Modell verbundene k_{e0} Wert gleichmäßiger den Zeitverlauf der Wirkung im Vergleich zur Wirkortkonzentration wiedergibt.

Unter Verwendung des Schnider-Modells konnten Struys et al zeigen, dass 95% der Population bei einer Wirkortkonzentration von 3,8 µg/ml (nur Propofol) bewusstlos wurden oder bei 3,1 - 2,7 µg/ml in Kombination mit TCI Remifentanyl (Minto-Modell) bzw. bei 2 ng/ml oder 4 ng/ml (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Ähnliche Dosisbereiche wurden auch in anderen Publikationen beschrieben.

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 oben genannten Daten stammen aus Publikationen und wir empfehlen, vor der Anwendung dieses Modells die relevanten Veröffentlichungen vollständig zu lesen und zu verstehen.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Dokuments stehen noch keine Empfehlungen in Form einer Gebrauchsinformation für die Verabreichung von Propofol mit dem Schnider-Modell zur Verfügung. Es 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 11 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 11 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 11 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

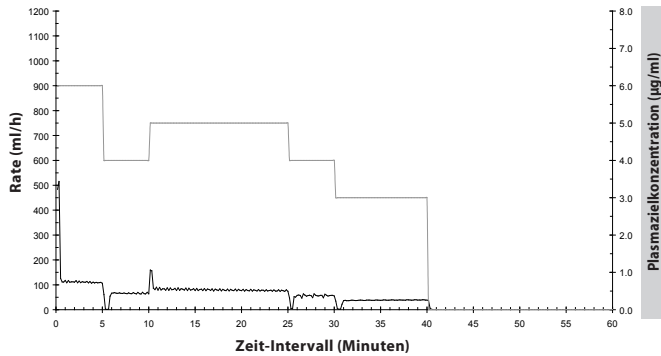
² 95% Konfidenz / 95% Population

Profile im TCI-Modus - Propofol 1%, BD 50ml Spritze

Plasmazielwert

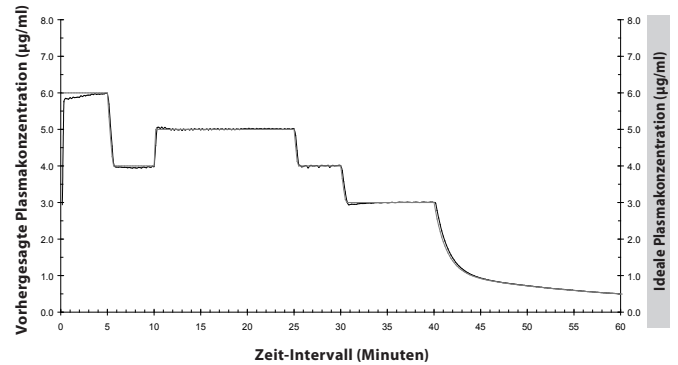
Infusionsrate vs. Plasmazielkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 10 mg/ml
Volumetrische Genauigkeit: +0,1%



Vorhergesagte vs. idealer Plasmakonzentration

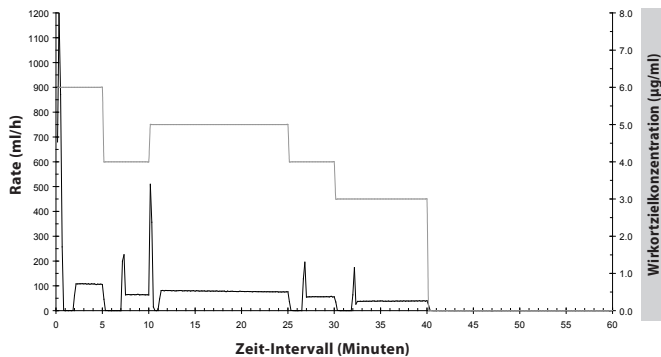
Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 10 mg/ml
Genauigkeit der Plasmakonzentration: +0,4%



Wirkortzielwert

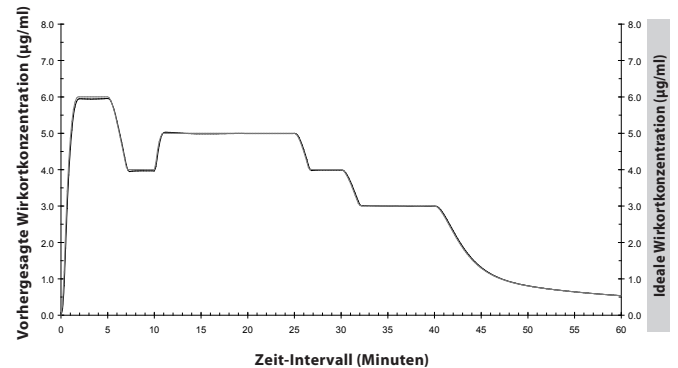
Infusionsrate vs. Wirkortzielkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 10 mg/ml
Volumetrische Genauigkeit: +0,3%



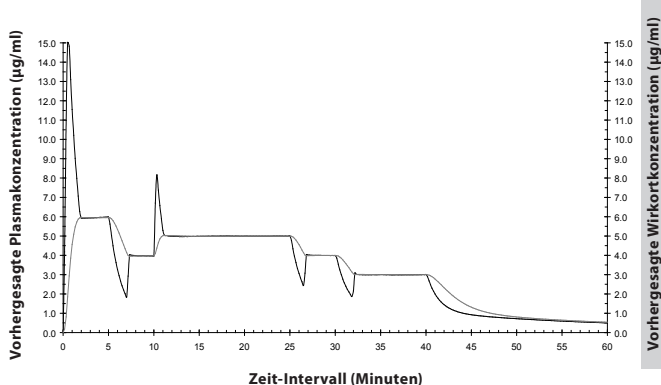
Vorhergesagte vs. idealer Wirkorkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 10 mg/ml
Genauigkeit der Wirkorkonzentration: +0,3%



Vorhergesagte Plasmakonzentration vs. vorhergesagte Wirkorkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 10 mg/ml

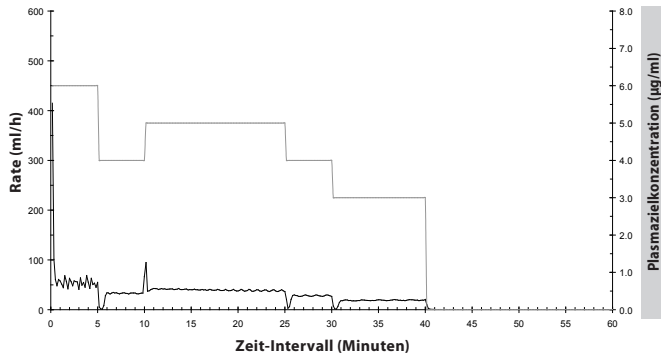


Profile im TCI-Modus - Propofol 2%, BD 50ml Spritze

Plasmazielwert

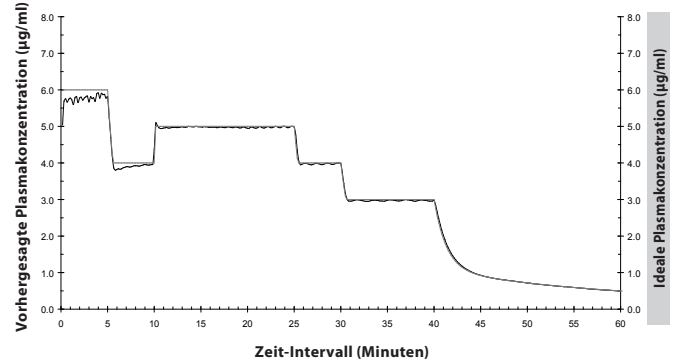
Infusionsrate vs. Plasmazielkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 20 mg/ml
Volumetrische Genauigkeit: -1,0%



Vorhergesagte vs. idealer Plasmakonzentration

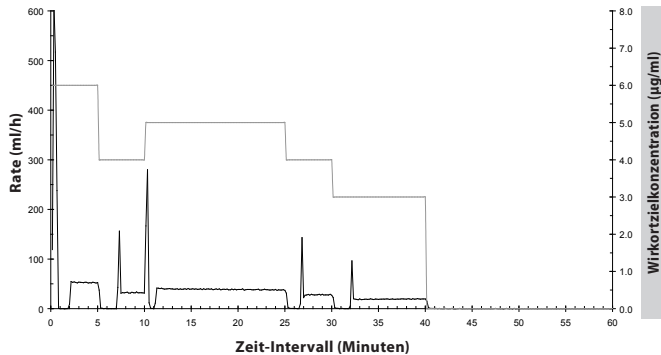
Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 20 mg/ml
Genauigkeit der Plasmakonzentration: -0,6%



Wirkortzielwert

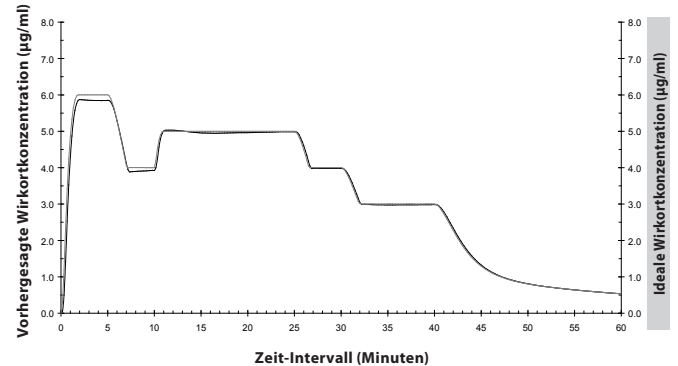
Infusionsrate vs. Wirkortzielkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 20 mg/ml
Volumetrische Genauigkeit: -0,9%



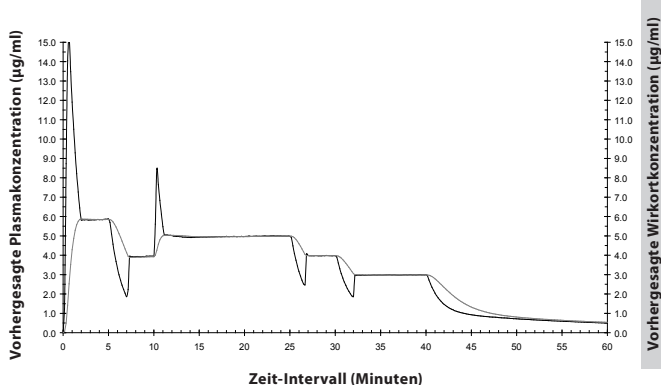
Vorhergesagte vs. idealer Wirkorkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 20 mg/ml
Genauigkeit der Wirkorkonzentration: -0,8%



Vorhergesagte Plasmakonzentration vs. vorhergesagte Wirkorkonzentration

Patientenalter: 75 Jahre
Patientengewicht: 65 kg
Patientengröße: 175 cm
Patientengeschlecht: Männlich
Medikamentenkonzentration: 20 mg/ml



Introducción

El presente anexo deberá utilizarse junto con el Manual del usuario de la Alaris® PK. La finalidad del presente anexo es suministrar información adicional sobre los pasos a seguir al utilizar una configuración del fármaco basada en Propofol - Modelo de Schnider. Para utilizar esta variedad de modelo farmacológico, deberá crearse un conjunto de datos adecuado. Consulte el Manual del usuario del Editor de la Alaris® PK.

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: Propofol Modelo: modelo de Schnider (t_{pico} 1,6 minutos)

Unidades de concentración en sangre: $\mu\text{g/ml}$

Concentración del fármaco a infundir: 10 mg/ml o 20 mg/ml

Concentración en sangre máx.: 15 $\mu\text{g/ml}$

$V_c = 4,27$ (litros)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{edad} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{masa} - 77) - 0,0681 \times (\text{imc} - 59) + 0,0264 \times (\text{altura} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{edad} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} se calcula utilizando la t_{pico} a 1,6 minutos (No k_{e0} fija)

Referencia bibliográfica: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Referencias de la k_{41} : Schnider et al. Anesthesiology 1999, 90:1502-16

Restricciones del modelo

Modelo farmacocinético tricompartmental de adultos para Propofol ajustado con diversas covariables, ampliado con un modelo compartimental de efecto desarrollado simultáneamente. Las diversas covariables se definen como la edad, el peso, la altura, el sexo y el índice de masa corporal. El modelo de Schnider tiene un volumen de distribución central más reducido que el modelo de Propofol de Marsh. Debido a la inclusión de diversas covariables, entre las que se incluye la edad, se ha documentado la utilización satisfactoria de este modelo en poblaciones de pacientes de mayor edad que en el modelo de Marsh.

Según las publicaciones, las concentraciones recomendadas para la dilución son de 10 mg/ml o de 20 mg/ml.

Dado que se calcularon simultáneamente las partes cinéticas y dinámicas (lugar de efecto) para la misma población, este modelo describe el desarrollo del efecto del medicamento de manera más precisa (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al confirmaron en una población quirúrgica heterogénea que el equilibrio del Propofol en plasma y el lugar de efecto es más rápido de lo previsto en el modelo Marsh no modificado y que el valor k_{e0} medio asociado al modelo Schnider refleja mejor el desarrollo temporal del efecto del fármaco respecto a la concentración en el lugar de efecto.

Utilizando el modelo Schnider, Struys et al observaron que el 95% de la población perdía la consciencia a una concentración en el lugar de efecto de 3,8 $\mu\text{g/ml}$ al utilizar solamente Propofol, y entre un 3,1 - 2,7 $\mu\text{g/ml}$ en combinación con TCI de Remifentanilo (modelo de Minto) 2 ng/ml o 4 ng/ml respectivamente (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Otros investigadores han publicado intervalos de dosis similares.

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.

La información anterior se ha extraído de distintas publicaciones, por lo que recomendamos leer y comprender completamente las publicaciones relevantes sobre este modelo antes de utilizarlo.

En el momento de publicarse este documento, no existe información relativa a la prescripción para administración de propofol con el modelo Schnider. Se recomienda configurar la opción "ensayo clínico" en el software Alaris® PK Editor hasta que se disponga de la información sobre la prescripción.

El objetivo en el lugar de efecto no activará las alarmas de límite flexible o estricto definidos 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 ritmo de flujo mediante el modelo farmacocinético/farmacodinámico específico para el fármaco seleccionado. Esta sección del manual del usuario pretende ayudar a los usuarios a comprender la infusión mediante perfiles y la exactitud de infusión 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) estimada 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 de flujo de infusión, que se muestra en la página 15, 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 de dosis permitido por el mecanismo de la bomba de infusión;

El límite de flujo de dosis 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 de dosis 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 estimado. En el caso de los gráficos de funcionamiento mostrados en la página 15, 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 de dosis 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 15, 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 de fármaco administrado, 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;

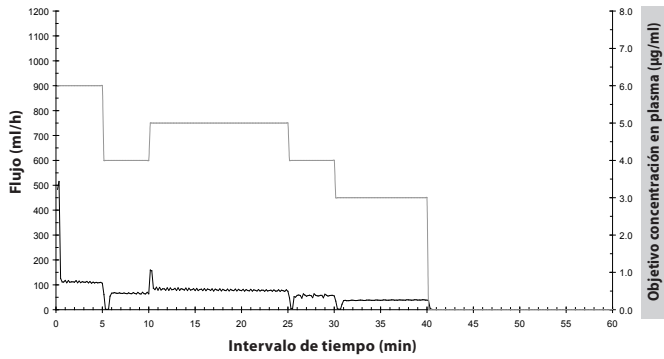
² 95% seguridad / 95% población.

Perfiles del modo TCI - Propofol 1%, Jeringa de 50ml

Objetivo plasma

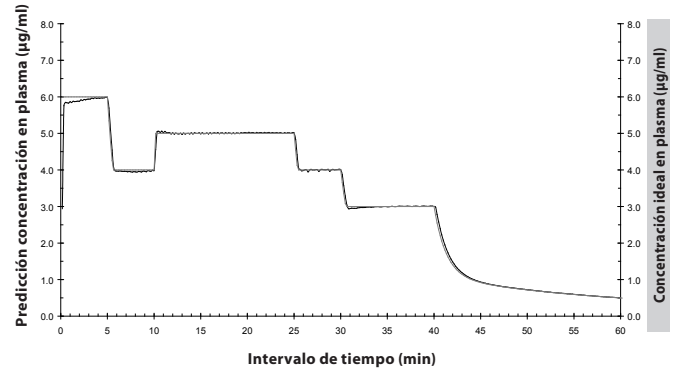
Flujo infusión vs Objetivo concentración en plasma

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 10 mg/ml
Precisión volumétrica: +0,1%



Predicción vs Concentración ideal plasma

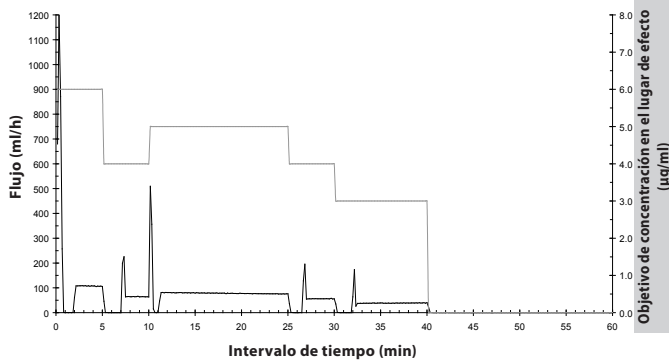
Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 10 mg/ml
Precisión conc. en plasma: +0,4%



Objetivo efecto

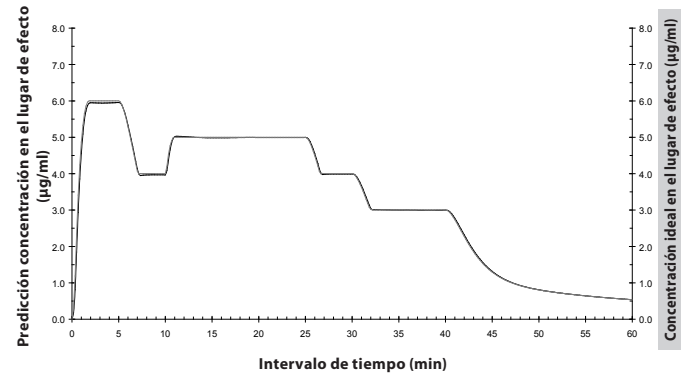
Flujo infusión vs Concentración en el lugar de efecto

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 10 mg/ml
Precisión volumétrica: +0,3%



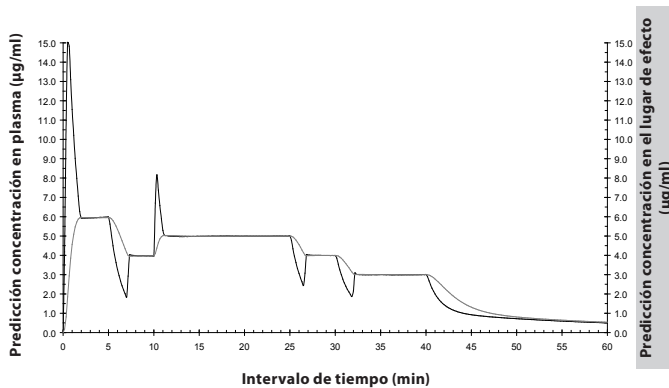
Predicción vs Concentración ideal en el lugar de efecto

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 10 mg/ml
Precisión conc. en lugar de efecto: +0,3%



Predicción Plasma vs Predicción en el lugar de efecto

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Sexo paciente: 175 cm
Género paciente: Hombre
Concentración fármaco: 10 mg/ml

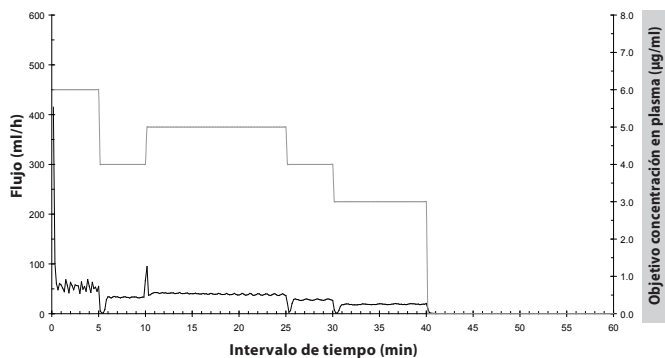


Perfiles del modo TCI - Propofol 2%, Jeringa de 50ml

Objetivo plasma

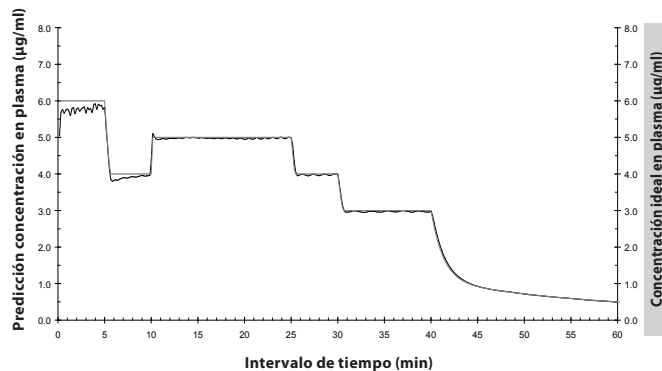
Flujo infusión vs Objetivo concentración en plasma

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 20 mg/ml
Precisión volumétrica: -1,0%



Predicción vs Concentración ideal plasma

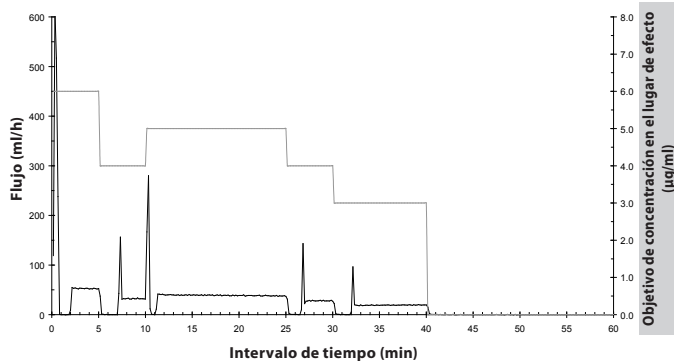
Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 20 mg/ml
Precisión conc. en plasma: -0,6%



Objetivo efecto

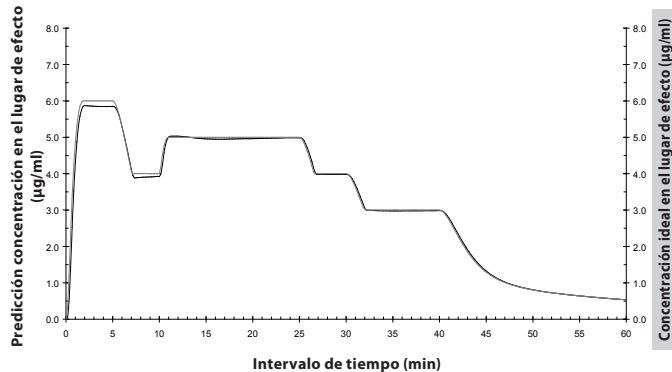
Flujo infusión vs Concentración en el lugar de efecto

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 20 mg/ml
Precisión volumétrica: -0,9%



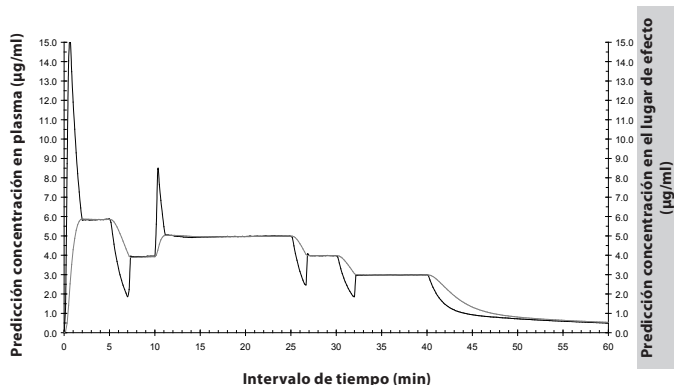
Predicción vs Concentración ideal en el lugar de efecto

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 20 mg/ml
Precisión conc. en lugar de efecto: -0,8%



Predicción Plasma vs Predicción en el lugar de efecto

Edad Paciente: 75 år
Peso paciente: 65 kg
Altura paciente: 175 cm
Sexo paciente: Hombre
Concentración fármaco: 10 mg/ml



Introduction

Cet addendum doit être utilisé avec le mode d'emploi Alaris® PK. L'objet de cet addendum est de fournir des informations supplémentaires lors de l'utilisation du Propofol avec le modèle de Schnider. Pour utiliser cette configuration modèle / médicament, vous devez créer un data set spécifique, se référer au mode d'emploi Alaris® PK Editor.

Précautions d'usage en mode AIVOC (Suite)

Lors du 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 aux modèles pharmacocinétiques / pharmacodynamiques seront perdues. Le démarrage de la perfusion en mode AIVOC implique l'administration d'un bolus d'induction. Si le pousse-seringue a été arrêté en cours d'intervention, le patient a déjà reçu une dose significative de médicament. En conséquence, redémarrer la perfusion pourrait entraîner un surdosage de médicament. Aussi, dans ce cas, le pousse-seringue ne doit pas être redémarré en mode AIVOC.

Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Médicament : Propofol Modèle : modèle de Schnider (t_{pic} 1,6 minute)

Unité de concentration plasmatique : $\mu\text{g/ml}$

Concentration du médicament : 10mg/ml ou 20mg/ml

Concentration plasmatique max. : 15 $\mu\text{g/ml}$

$V_c = 4,27$ (litres)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{âge} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{masse} - 77) - 0,0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0,0264 \times (\text{taille} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{âge} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} est calculé(e) en utilisant t_{pic} à 1,6 minute (PAS sur une valeur de k_{e0} fixe)

Bibliographie : Schnider et Al. Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Référence pour k_{41} : Schnider et Al. Anesthesiology 1999, 90, 1502-16

Limitations du modèle

Ce modèle tricompartimental adulte pour le Propofol tient compte de différentes covariables et est complété d'un modèle pour le compartiment site effet. Les différentes covariables sont : l'âge, le poids, la taille, le sexe et la masse maigre. Le modèle de Schnider a un volume central de distribution plus faible que celui du modèle de Marsh pour le Propofol. En raison de la prise en compte de facteurs de covariance multiples, dont l'âge, une utilisation couronnée de succès de ce modèle a été publiée pour des populations de patients plus âgés que ceux qui ont été étudiés par Marsh.

Les concentrations du médicament recommandées dans les publications sont 10mg/ml ou 20mg/ml.

Comme les parties cinétiques et dynamiques (site d'effets) ont été calculées simultanément à partir de la même population, ce modèle décrit le déroulement temporel de l'effet du médicament plus précisément (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al ont confirmé dans une population hétérogène de personnes opérées que l'équilibre Propofol plasmatique - site effet est plus rapide que prévu par le modèle de Marsh non modifié et que la valeur modifiée de k_{e0} associée au modèle de Schnider tient mieux compte le déroulement temporel de l'effet du médicament en comparaison à la concentration au site effet.

En utilisant le modèle Schnider, Struys et al ont démontré que 95% de la population a perdu conscience pour une concentration au site effet de 3,8 $\mu\text{g/ml}$ en ne perfusant que du Propofol, et pour une concentration de 3,1 - 2,7 $\mu\text{g/ml}$ lorsque le Propofol est associé à des concentrations de Remifentanyl perfusé en mode AIVOC (modèle de Minto) de 2 ng/ml ou 4 ng/ml respectivement (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

D'autres ont publié des plages de dosages similaires.

Chez les patients en santé précaire, (ASA 3-4), les cibles doivent être titrées avec soin. Il peut être recommandé de commencer avec une cible plus basse et d'augmenter après l'apparition des signes cliniques de l'effet du médicament.

Les informations ci-dessus sont extraites de publications pertinentes sur ce modèle dont nous vous recommandons la lecture intégrale et la parfaite compréhension avant toute utilisation.

A la diffusion de ce document, aucune information de prescription n'est recommandée pour le Propofol selon le mode d'administration préconisé par le modèle de Schnider. Il est recommandé de configurer l'option " Essai clinique " dans le logiciel Alaris® PK Editor jusqu'à ce que des informations de prescription soient disponibles.

Le fait de fixer une cible au site effet ne déclenchera pas les alarmes franchissables ou non franchissables fixées 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 lors de la titration avant le démarrage de la perfusion. 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 19 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 (calcule de la différence entre le volume perfusé mesuré et le volume perfusé prévu). Pour les graphiques de performance indiqués page 19, évaluée sur une période d'une heure, le pousse-seringue Alaris® PK présente, en mode AIVOC, une précision volumique moyenne meilleure que $\pm 5\%$ 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 19, 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 ;

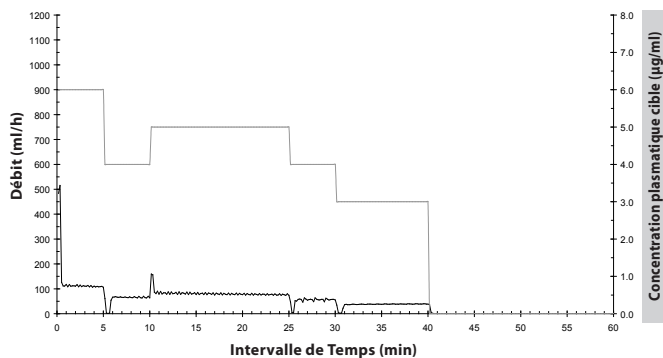
² 95% Confiance / 95% Population.

Profils en mode AIVOC - Propofol 1%, BD Seringue 50 ml

Cible plasmatique

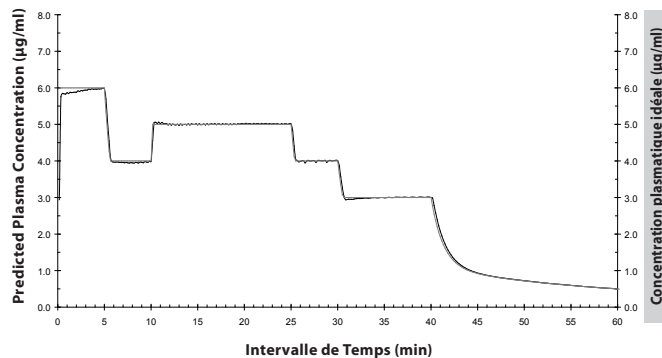
Débit de perfusion comparée à la concentration plasmatique cible

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 10 mg/ml
Précision volumétrique: +0,1%



Concentration prédictive comparée à la concentration idéale au site effet

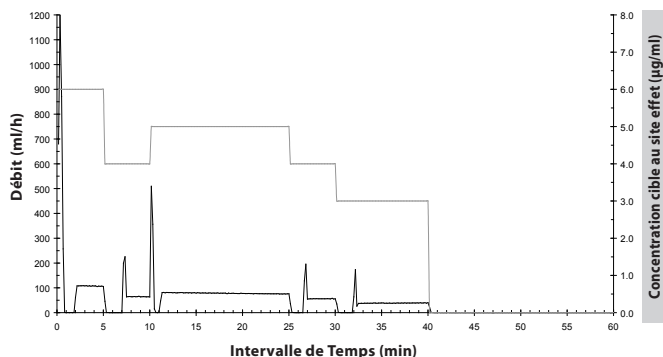
Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 10 mg/ml
Précision concentration plasmatique: +0,4%



Cible au site effet

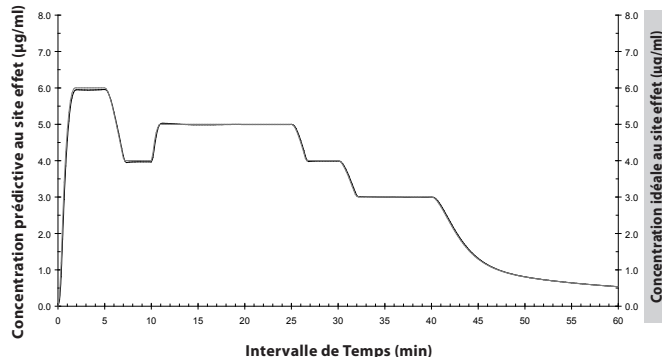
Débit de perfusion comparée à la concentration cible au site effet

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 10 mg/ml
Précision volumétrique: +0,3%



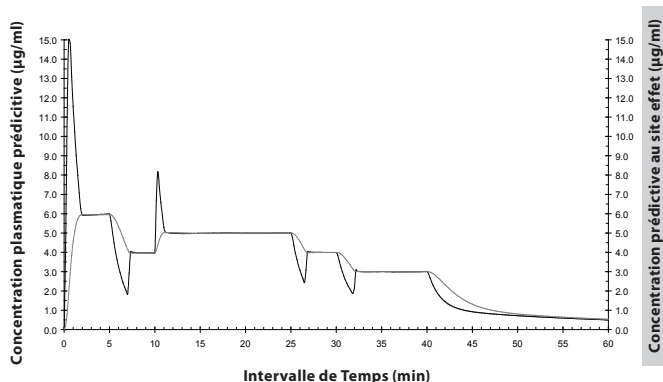
Concentration prédictive comparée à la concentration idéale au site effet

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 10 mg/ml
Précision concentration au site effet: +0,3%



Concentration plasmatique prédictive comparée à la concentration prédictive au site effet

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 10 mg/ml

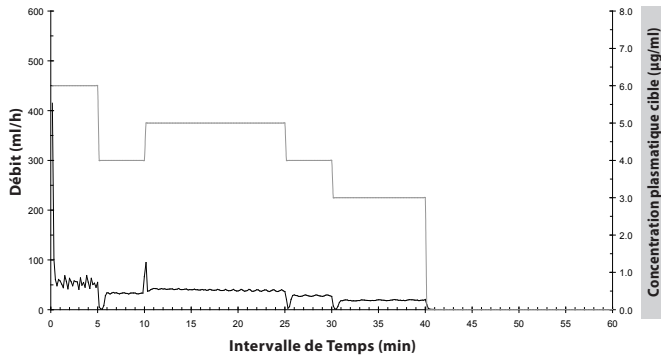


Profils en mode AIVOC - Propofol 2%, BD Seringue 50 ml

Cible plasmatique

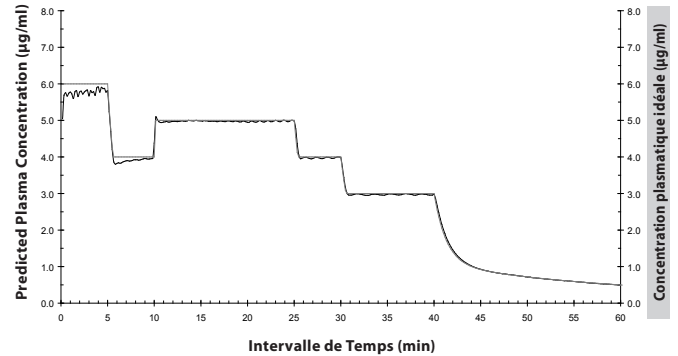
Débit de perfusion comparée à la concentration plasmatique cible

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 20 mg/ml
Précision volumétrique: -1,0%



Concentration prédictive comparée à la concentration idéale au site effet

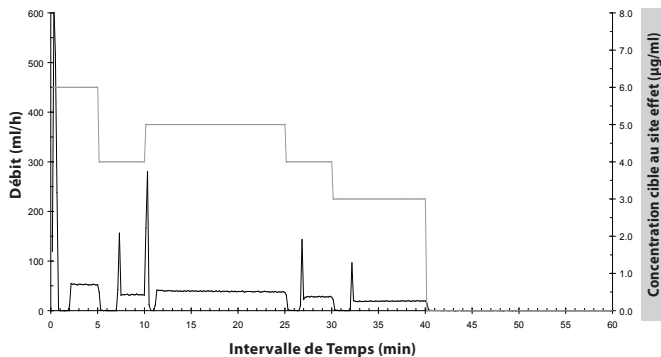
Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 20 mg/ml
Précision concentration plasmatique: -0,6%



Cible au site effet

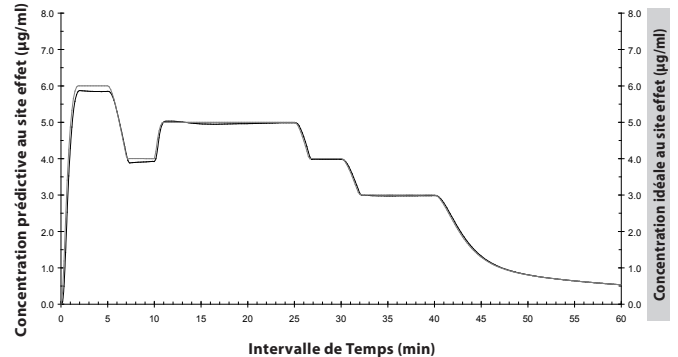
Débit de perfusion comparée à la concentration cible au site effet

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 20 mg/ml
Précision volumétrique: -0,9%



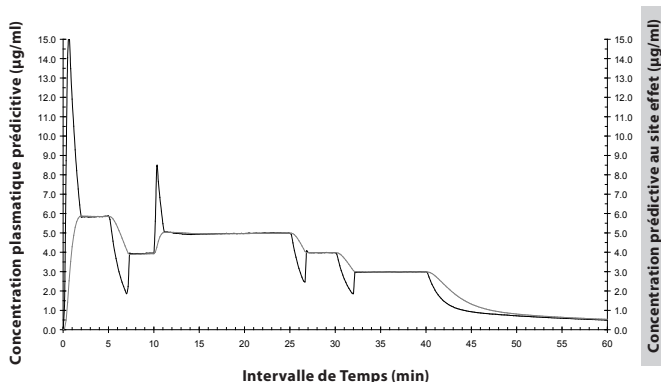
Concentration prédictive comparée à la concentration idéale au site effet

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 20 mg/ml
Précision concentration au site effet: -0,8%



Concentration plasmatique prédictive comparée à la concentration prédictive au site effet

Age patient: 75 ans
Poids patient: 65 kg
Taille patient: 175 cm
Sexe patient: Male
Concentration médicament: 20 mg/ml



Introduzione

Questo supplemento è concepito per essere utilizzato esclusivamente con le istruzioni per l'uso di Alaris® PK. Scopo del supplemento è fornire informazioni aggiuntive sull'uso della pompa durante l'impiego di configurazioni di farmaci basate sul modello Propofol - Schnider. Per utilizzare questa combinazione di farmaco / modello, è necessario creare un set di dati idoneo. A questo proposito, vedere le istruzioni per l'uso dell'Editor di Alaris® PK.

Precauzioni relative all'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.

Parametri farmacocinetici e farmacodinamici

Farmaco: propofol Modello: modello Schnider (t_{picco} 1,6 minuti)

Unità utilizzata per la misurazione della concentrazione nel sangue: $\mu\text{g/ml}$

Concentrazione del farmaco nella soluzione infusa: 10mg/ml o 20mg/ml

Concentrazione max. nel sangue: 15 $\mu\text{g/ml}$

$V_c = 4,27$ (litri)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{età} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{massa corporea} - 77) - 0,0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0,0264 \times (\text{altezza} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{età} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} viene calcolato usando t_{picco} su 1,6 minuti (k_{e0} NON è fisso)

Riferimenti in letteratura: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Riferimenti per k_{41} : Schnider et Al. Anesthesiology 1999, 90:1502-16

Limiti del modello

Modello PK a tre compartimenti con covariate multiple, rettificato per gli adulti per il Propofol, comprensivo di un modello con comparto effetto sviluppato in contemporanea. Le covariate multiple sono definite come Età, Peso corporeo, Altezza, Sesso e la Massa corporea minima. Il modello Schnider presenta un volume di distribuzione centrale minore rispetto al modello Propofol - Marsh. L'inclusione di più covariate, compresa l'età, ha permesso di documentare l'idoneità di questo modello per popolazioni di età superiore a quelle utilizzate per gli studi sul modello Marsh.

Le concentrazioni di soluzione infusa consigliate in letteratura sono 10 mg/ml o 20 mg/ml.

Dato che sia gli aspetti cinetici sia quelli dinamici (sito effetto) sono stati calcolati simultaneamente per la medesima popolazione, questo modello descrive più accuratamente gli effetti temporali del (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al hanno verificato, nel corso di uno studio su una popolazione eterogenea di pazienti, che il bilanciamento del propofol nel plasma/sito effetto è molto più veloce di quanto stimato con il modello Marsh non modificato. Inoltre, hanno verificato anche che il valore k_{e0} medio associato al modello Schnider corrisponde meglio al decorso temporale dell'effetto del farmaco rispetto alla concentrazione nel sito effetto.

Utilizzando il modello di Schnider, Struys et al hanno rilevato che il 95% della popolazione perdeva conoscenza con concentrazioni pari a 3,8 $\mu\text{g/ml}$ nel sito effetto, se veniva utilizzato solo il propofol, e con concentrazioni pari a 3,1 - 2,7 $\mu\text{g/ml}$ se il farmaco veniva utilizzato in combinazione con TCI (infusioni con controllo mirato) di Remifentanyl (modello Minto) con concentrazioni pari rispettivamente a 2ng/ml o 4ng/ml (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Altri ricercatori hanno riscontrato valori equivalenti per intervalli di dosaggio simili.

Per i pazienti con problemi di salute (ASA 3-4), è consigliabile titolare le concentrazioni target con cautela. In alcuni casi può essere preferibile iniziare con una concentrazione target più bassa e incrementarla appena il farmaco inizia a fare effetto.

Queste informazioni sono state acquisite da pubblicazioni mediche. Tuttavia, è sempre consigliabile leggere e comprendere il contenuto di tutte le pubblicazioni pertinenti prima di iniziare a usare il modello.

Al momento della pubblicazione di questo documento, non erano disponibili informazioni relative alle dosi consigliate per la somministrazione del propofol con il modello Schnider. È consigliabile selezionare l'opzione "Clinical Trial" (Studio clinico) disponibile nell'Editor di Alaris® PK fino a quando non verranno rese disponibili informazioni sulle dosi consigliate.

L'uso di concentrazioni target nel sito effetto non provoca l'attivazione degli allarmi software o hardware impostati per la concentrazione del farmaco 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'azzeramento 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 23, 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 23, 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 23, 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.

Nota:

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

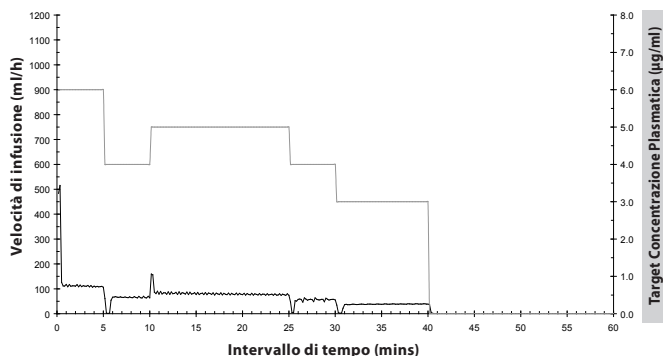
² Livello di confidenza del 95% / Popolazione pari al 95%.

Profili disponibili in modalità TCI - Propofol 1%, Siringa BD da 50ml

Target Plasma

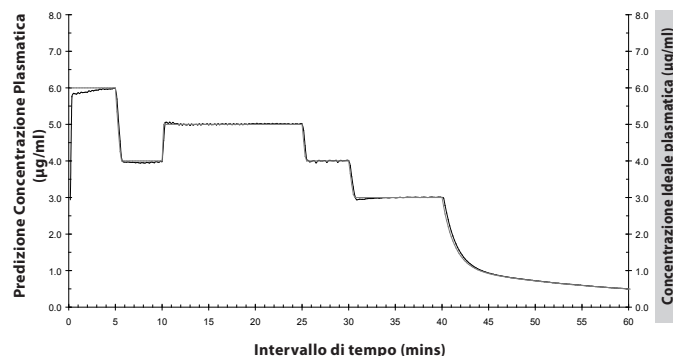
Velocità d'infusione vs Target Concentrazione Plasmatica

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 10 mg/ml
Accuratezza Volumetrica: +0,1%



Predizione vs Concentrazione Ideale Plasmatica

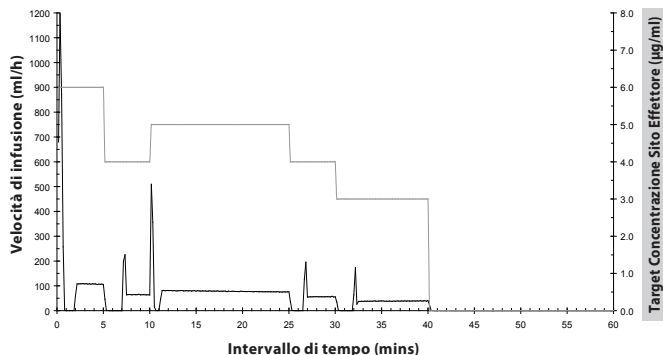
Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 10 mg/ml
Precisione Conc. Plasmatica: +0,4%



Target Effetto

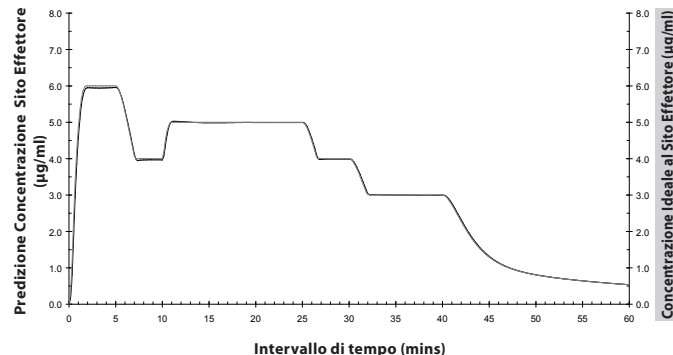
Velocità d'infusione vs Concentrazione sito Effettore

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 10 mg/ml
Accuratezza Volumetrica: +0,3%



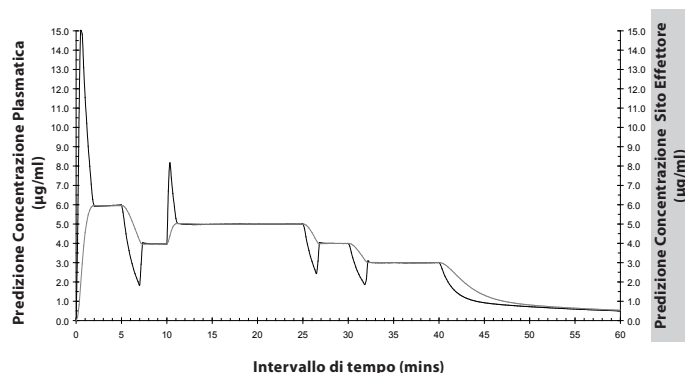
Predizione vs Concentrazione Ideale Sito Effettore

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 10 mg/ml
Precisione Conc. Al Sito Effettore: +0,3%



Predizione Concentrazione Plasmatica vs Predizione Concentrazione Sito Effettore

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 10 mg/ml

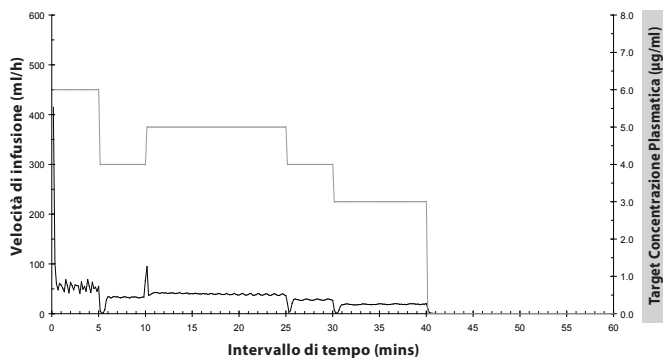


Profili disponibili in modalità TCI - Propofol 2%, Siringa BD da 50ml

Target Plasma

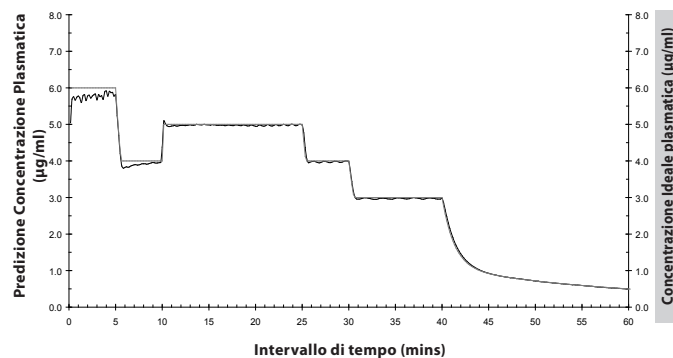
Velocità d'infusione vs Target Concentrazione Plasmatica

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 20 mg/ml
Accuratezza Volumetrica: -1,0%



Predizione vs Concentrazione Ideale Plasmatica

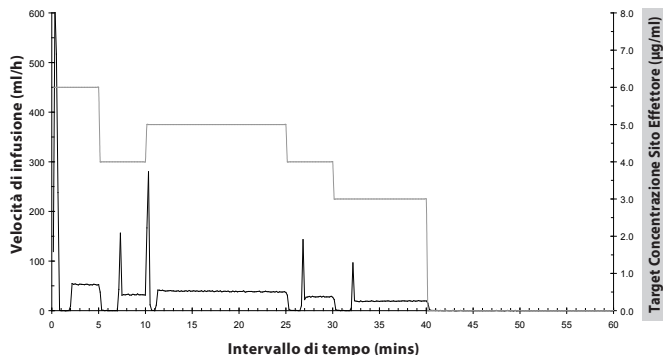
Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 20 mg/ml
Precisione Conc. Plasmatica: -0,6%



Target Effetto

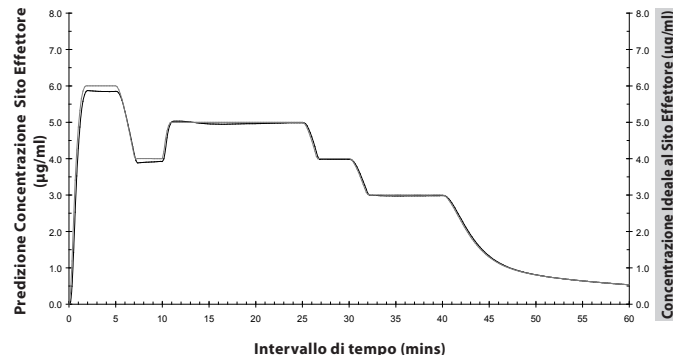
Velocità d'infusione vs Concentrazione sito Effettore

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 20 mg/ml
Accuratezza Volumetrica: -0,9%



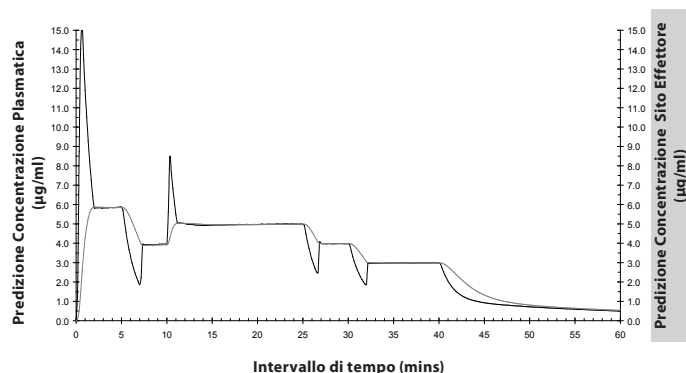
Predizione vs Concentrazione Ideale Sito Effettore

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 20 mg/ml
Precisione Conc. Al Sito Effettore: -0,8%



Predizione Concentrazione Plasmatica vs Predizione Concentrazione Sito Effettore

Età Paziente: 75 anni
Peso Paziente: 65 kg
Altezza Paziente: 175 cm
Sesso Paziente: Maschio
Concentrazione Farmaco: 20 mg/ml



Inleiding

Dit addendum dient samen met de Gebruiksaanwijzing Alaris PK te worden gebruikt. Doel van dit addendum is, extra gebruiksinformatie te verschaffen bij het gebruik van een geneesmiddelencombinatie op basis van het Propofol - Schnider model. Om deze combinatie geneesmiddel/model te gebruiken, moet een geschikte data set worden aangemaakt; zie Gebruiksaanwijzing Alaris® PK Editor.

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: Propofol

Model: Schnider model (t_{piek} 1,6 minuten)

Eenheid van bloedconcentratie: $\mu\text{g/ml}$

Concentratie geneesmiddel/infuusvloeistof: 10mg/ml of 20mg/ml

Max. bloedconcentratie: 15 $\mu\text{g/ml}$

$V_c = 4,27$ (liter)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{leeftijd} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{massa} - 77) - 0,0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0,0264 \times (\text{lengte} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{leeftijd} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} wordt berekend met t_{piek} op 1,6 minuten (GEEN vaste k_{e0})

Literatuurreferentie: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Referentie voor k_{41} : Schnider et Al. Anesthesiology 1999, 90:1502-16

Beperkingen van het model

Driecompartimenten-PK-model voor volwassenen, gecorrigeerd naar meerdere covariaten, voor Propofol uitgebreid met een tegelijkertijd ontwikkeld effect-compartmentenmodel. Er worden meerdere covariaten gedefinieerd, zoals leeftijd, gewicht, lengte, geslacht en Lean Body Mass (lbm, vetvrije lichaamsmassa). Het Schnider model heeft een kleiner centraal distributievolume dan het Propofol Marsh model. Door de inclusie van meerdere covarianten, zoals leeftijd, is volgens gedane publicaties een succesvol gebruik van dit model haalbaar bij oudere patiëntenpopulaties dan met Marsh.

De aan publicaties ontleende aanbevolen infuusconcentraties zijn 10 mg/ml of 20 mg/ml.

Aangezien zowel kinetische als dynamische (effectsite) delen tegelijkertijd voor dezelfde populatie zijn berekend, beschrijft dit model het tijdsverloop van de werking van het geneesmiddel nauwkeuriger (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al stelden in een chirurgisch heterogene populatie vast dat de plasma-effectsite-equilibratie van Propofol door niet-gemodificeerde Marsh sneller plaatsvindt dan voorspeld, en dat de gemiddelde k_{e0} -waarde geassocieerd met het Schnider model nauwer aansluit bij het tijdsverloop van de werking van het geneesmiddel versus de effectsiteconcentratie.

Met gebruikmaking van het Schnider model ontdekten Struys et al dat 95% van de populatie bij gebruik van alleen Propofol het bewustzijn verloor bij een effectsiteconcentratie van 3,8 $\mu\text{g/ml}$, en 3,1 - 2,7 $\mu\text{g/ml}$ in combinatie met TCI Remifentanyl (Minto model), respectievelijk 2 ng/ml of 4 ng/ml (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Anderen hebben gelijksoortige doseringen gepubliceerd.

Bij patiënten met een aangetaste gezondheid (ASA 3-4) moeten de targets zorgvuldig worden getitreerd. Het kan raadzaam zijn, met een lagere target te beginnen en deze na aanvang van de werking van het geneesmiddel te verhogen.

De bovenstaande informatie is aan publicaties ontleend en wij adviseren de gebruiker, de op dit model betrekking hebbende publicaties geheel te lezen en zich de inhoud ervan eigen te maken alvorens van het model gebruik te maken.

Bij publicatie van dit document is er voor Propofol in toedieningsmodus volgens het Schnider model nog geen informatie voor het voorschrijven aanbevolen. Aanbevolen wordt, de 'Clinical Trial' optie in de Alaris® PK Editor Software in te stellen totdat informatie voor het voorschrijven ter beschikking komt.

De voor de plasmaconcentraties ingestelde 'zachte' of 'harde' limietalarmen worden niet door effectsite-targeting getriggerd.

Profielen op basis van de TCI-modus

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 onderhoudstoedieningssnelheid (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 27, 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 27 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 27, 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;

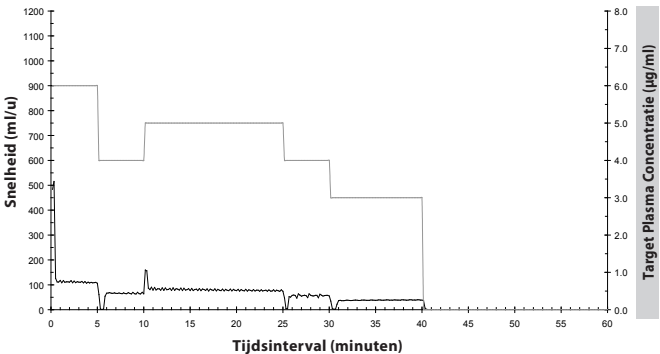
² 95% Betrouwbaarheid / 95% Populatie.

Profielen op basis van de TCI-modus - Propofol 1%, BD 50ml Spuit

Target Plasma

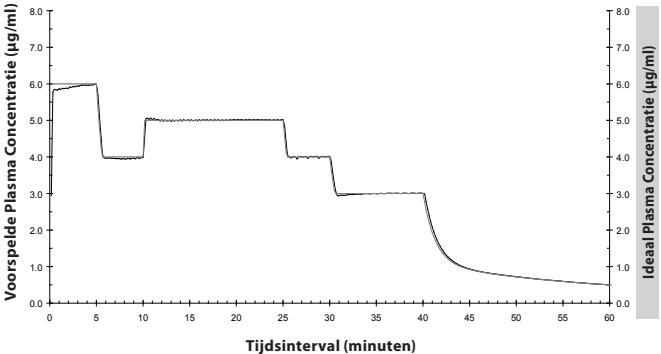
Infuussnelheid vs Target Plasma Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 10 mg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: +0,1%



Voorspelde vs Ideaal Plasma Concentratie

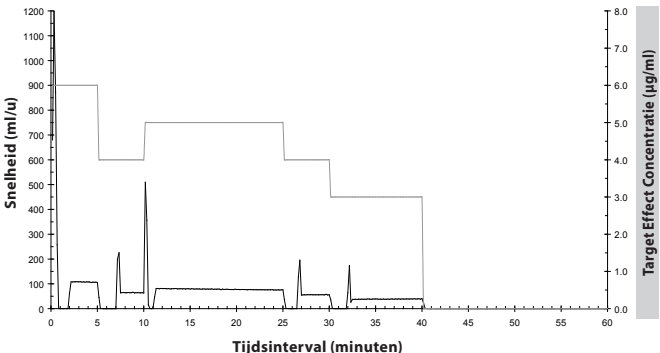
Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 10 mg/ml
Plasma conc. nauwkeurigheid: +0,4%



Target Effect

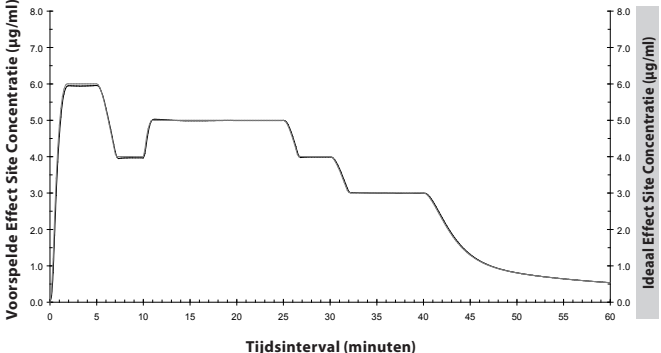
Infuussnelheid vs Target Effect Site Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 10 mg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: +0,3%



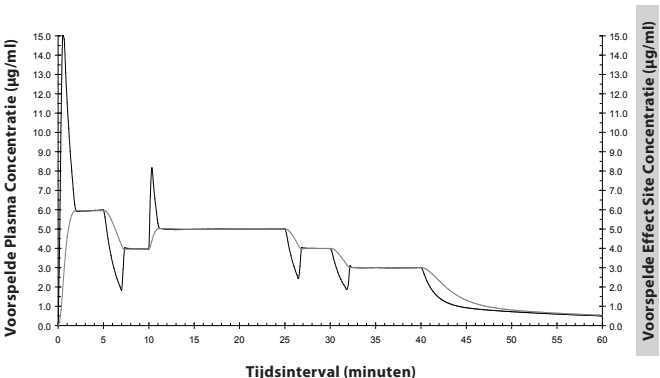
Voorspelde vs Ideaal Effect Site Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 10 mg/ml
Effect site conc. nauwkeurigheid: +0,3%



Voorspelde Plasma vs Voorspelde Effect Site Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 10 mg/ml

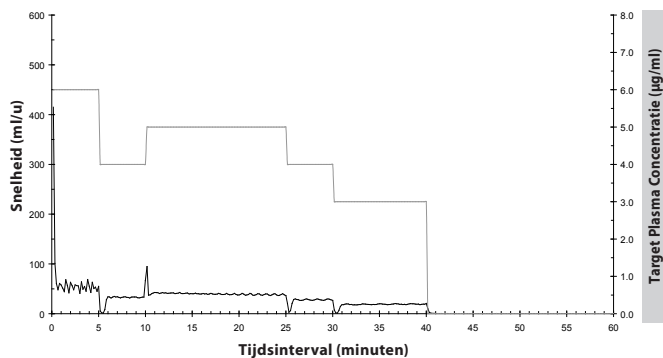


Profielen op basis van de TCI-modus - Propofol 2%, BD 50ml Spuit

Target Plasma

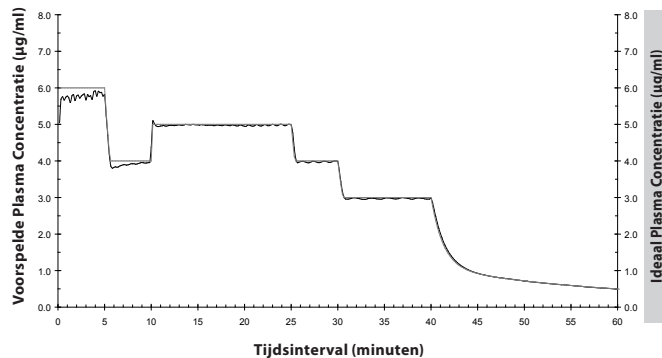
Infuussnelheid vs Target Plasma Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 20 mg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: -1,0%



Voorspelde vs Ideaal Plasma Concentratie

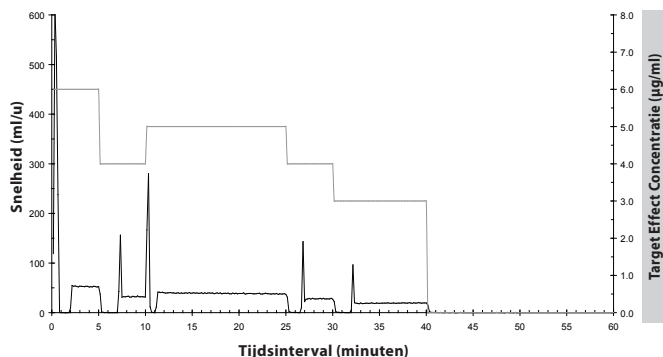
Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 20 mg/ml
Plasma conc. nauwkeurigheid: -0,6%



Target Effect

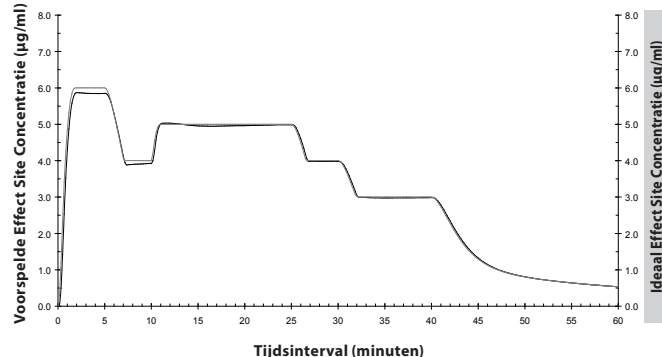
Infuussnelheid vs Target Effect Site Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 20 mg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: -0,9%



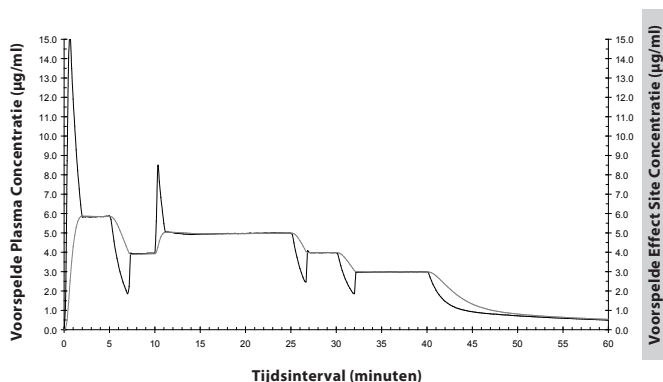
Voorspelde vs Ideaal Effect Site Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 20 mg/ml
Effect site conc. nauwkeurigheid: -0,8%



Voorspelde Plasma vs Voorspelde Effect Site Concentratie

Leeftijd patiënt: 75 jaar
Gewicht patiënt: 65 kg
Lengte patiënt: 175 cm
Sexe patiënt: Man
Medicijn concentratie: 20 mg/ml



Innledning

Dette tillegg må leses i tillegg til bruksanvisningen for Alaris® PK. Formålet med dette vedlegget er å tilby ekstra informasjon ved bruk av Propofol - Schnider modellen. Før denne medikament-/modellkombinasjonen kan brukes, må det opprettes et egnet datasett. Se bruksanvisningen for Alaris® PK Editor.

TCI-forholdsregler

Når infusjonen startes opp 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: Propofol Modell: Schnider-modellen (t_{peak} 1,6 minutter)

Blodkonsentrasjonshet: µg/ml

Infusatets medikamentkonsentrasjon: 10mg/ml eller 20mg/ml

Maks. blodkonsentrasjon: 15 µg/ml

$V_c = 4,27$ (liter)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{alder} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{masse} - 77) - 0,0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0,0264 \times (\text{høyde} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{alder} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} beregnes ved å sette t_{peak} lik 1,6 minutter (IKKE fast k_{e0} verdi).

Referanse fra litteraturen: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Referanse for k_{41} : Schnider et al. Anesthesiology 1999, 90, 1502-16)

Modellbegrensninger

Multiple kovarianter justert for voksne i tre-compartment PK-modell for Propofol utvidet med en samtidig utviklet effektcompartmentmodell. Multiple kovarianter er definert som Alder, Vekt, Høyde, Kjønn og LBM (Lean Body Mass). Schnider-modellen har et mindre sentralt distribusjonsvolum enn Propofol Marsh modellen. Gjennom å inkludere multiple kovarianter, medregnet alder, er det publisert vellykket bruk av denne modellen for eldre pasientpopulasjoner enn med Marsh.

Anbefalte væskekonsentrasjoner basert på publisering er 10mg/ml eller 20mg/ml.

Ettersom både kinetiske og dynamiske (effektsted-) deler ble beregnet samtidig fra samme populasjon, beskriver denne modellen medikamenteffektens tidsløp mer nøyaktig (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al bekreftet i en heterogen kirurgisk populasjon at utjevning av Propofol-plasma og effektsted skjer raskere enn forutsagt med den ikke-modifiserte Marsh-modellen, og at gjennomsnittlig k_{e0} -verdi knyttet til Schnider-modellen stemmer bedre overens med medikamenteffektens tidsløp kontra effektstedkonsentrasjon.

Ved å bruke Schnider-modellen fant Struys et al at 95 % av populasjonen mistet bevisstheten ved en effektstedkonsentrasjon på 3,8 µg/ml ved bruk av Propofol alene, og 3,1-2,7 µg/ml i kombinasjon med TCI Remifentanil (Minto-modellen) med henholdsvis 2 ng/ml eller 4 ng/ml (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Andre har publisert lignende doseringsintervaller.

Hos pasienter med svekket helse (ASA 3-4) bør målene titreres med forsiktighet. Det kan anbefales å starte med et lavere mål og øke etter inntreden av medikamenteffekten.

Informasjonen ovenfor er hentet fra publikasjoner, og vi anbefaler full lesing og forståelse av de relevante publikasjonene om denne modellen før bruk.

Ved utgivelse av dette dokumentet er ingen doseringsinformasjon anbefalt for Propofol i administrasjonsmodus ved bruk av Schnider-modellen. Det anbefales at alternativet 'Clinical Trial' er valgt i Alaris® PK Editor-programvaren inntil doseringsbeskrivelser er tilgjengelig.

Bruk av effektstedet som mål vil ikke utløse myke- eller harde grensealarmer som er satt for plasmakonsentrasjoner.

Profiler fra 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 for 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 30, 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 30, 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 30 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 den forutsagte plasma- (eller effekt-) konsentrasjonen til innenfor $\pm 5\%^2$ 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 medikamentkonsentrasjoner 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 sprøytekonsentrasjoner, 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, medikament-konsentrasjoner/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,

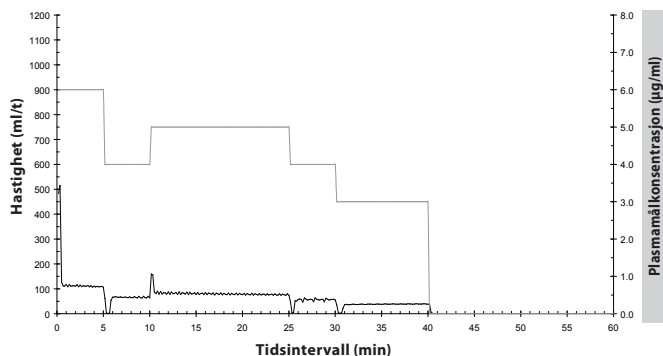
² 95 % sikkerhet / 95 % populasjon.

Profil fra TCI-modus - Propofol 1%, BD 50ml Sprøyte

Plasmamål

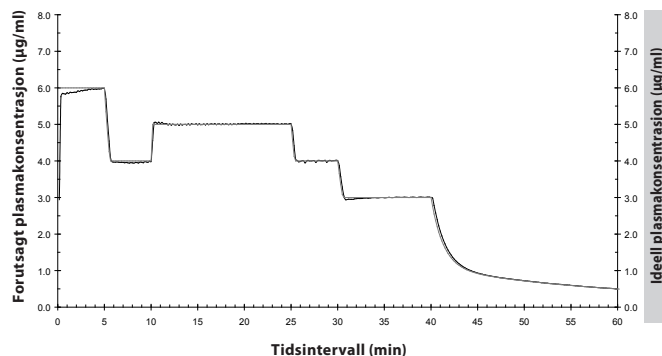
Infusjonshastighet kontra plasmamålkonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 10 mg/ml
Volumetrisk nøyaktighet: +0,1%



Forutsagt kontra ideell plasmakonsentrasjon

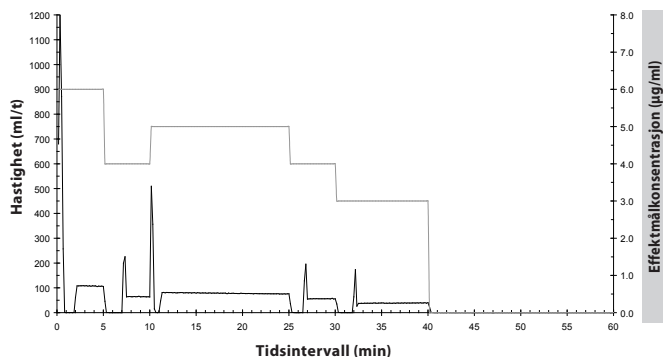
Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 10 mg/ml
Nøyaktighet for plasmakonsentrasjon: +0,4%



Effekt mål

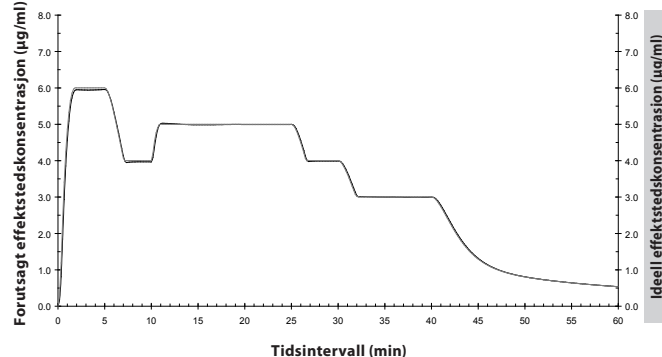
Infusjonshastighet kontra effektsteds målkonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 10 mg/ml
Volumetrisk nøyaktighet: +0,3%



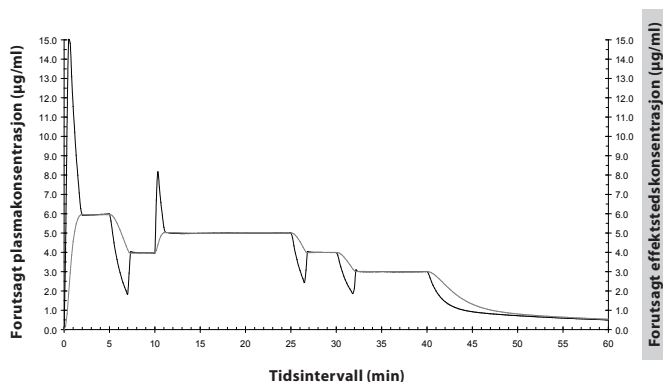
Forutsagt kontra ideell effektstedskonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 10 mg/ml
Nøyaktighet for effektstedskonsentrasjon: +0,3%



Forutsagt plasma- kontra forutsagt effektstedskonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 10 mg/ml

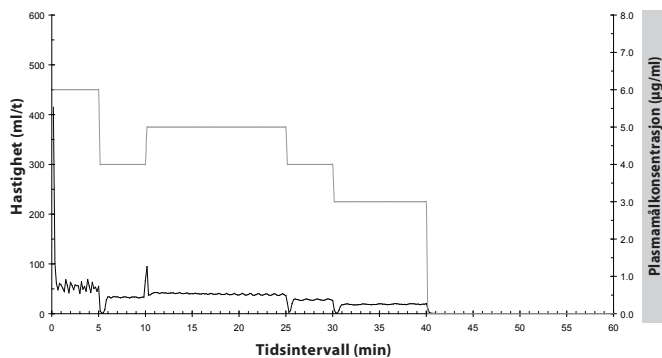


Profiler fra TCI-modus - Propofol 1%, BD 50ml Sprøyte

Plasmamål

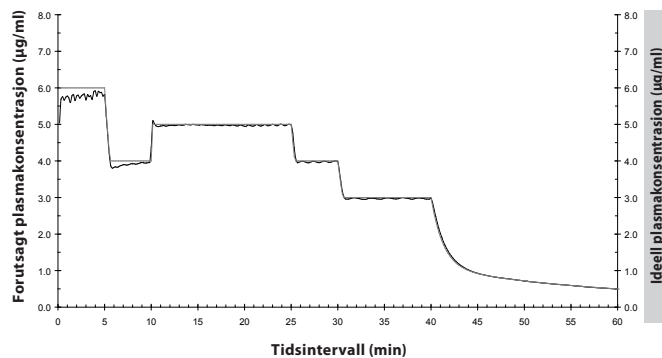
Infusjonshastighet kontra plasmamålkonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 20 mg/ml
Volumetrisk nøyaktighet: -1,0%



Forutsagt kontra ideell plasmakonsentrasjon

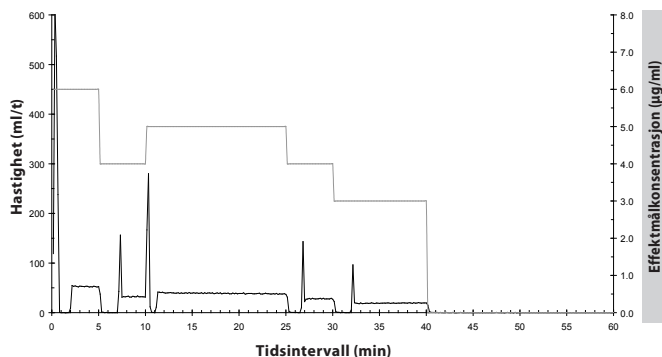
Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 20 mg/ml
Nøyaktighet for plasmakonsentrasjon: -0,6%



Effekt mål

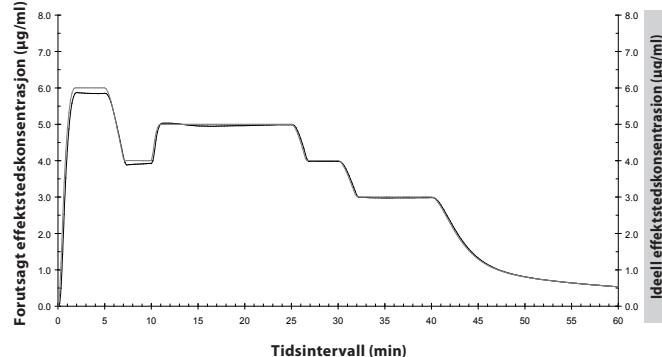
Infusjonshastighet kontra effektsteds målkonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 20 mg/ml
Volumetrisk nøyaktighet: -0,9%



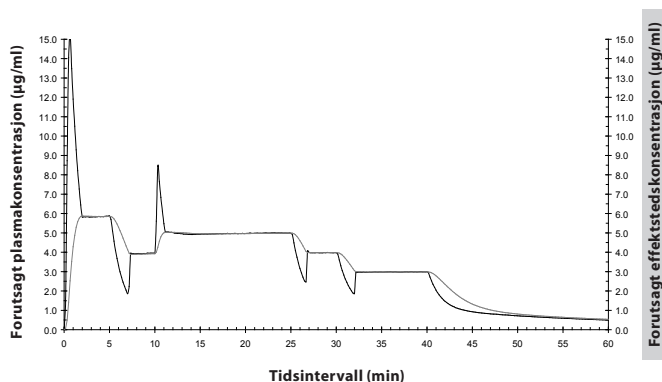
Forutsagt kontra ideell effektstedskonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 20 mg/ml
Nøyaktighet for effektstedskonsentrasjon: -0,8%



Forutsagt plasma- kontra forutsagt effektstedskonsentrasjon

Pasientens alder: 75 år
Pasientens vekt: 65 kg
Pasientens høyde: 175 cm
Pasientens kjønn: Mann
Medikamentkonsentrasjon: 20 mg/ml



Introdução

Esta adenda deve ser utilizada em conjunto com as Instruções de utilização do Alaris® PK. O objectivo desta adenda consiste em fornecer material adicional para o funcionamento aquando da utilização de uma configuração de medicamentos baseada numa combinação Propofol - modelo Schnider. Para utilizar esta combinação medicamento / modelo é necessária uma base de dados adequada, ver as Instruções de utilização do Alaris® PK Editor.

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: Propofol Modelo: modelo Schnider (t_{pico} 1,6 minutos)

Unidade de concentração sanguínea: $\mu\text{g/ml}$

Concentração do medicamento infusado: 10mg/ml ou 20mg/ml

Concentração sanguínea máx: 15 $\mu\text{g/ml}$

$V_c = 4,27$ (litros)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{idade} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{massa} - 77) - 0,0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0,0264 \times (\text{altura} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{idade} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} é calculado utilizando t_{pico} a 1,6 minutos (k_{e0} NÃO definido)

Bibliografia da literatura: Schnider et al.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Bibliografia para k_{41} : Schnider et al. Anesthesiology 1999, 90:1502-16

Restrições do modelo

Modelo PK com três compartimentos, para adulto e com ajuste de múltiplas covariáveis para o Propofol, ampliado com modelo de compartimento de efeito desenvolvido em simultâneo. As covariáveis múltiplas são definidas como Idade, Peso, Altura, Género e Massa corporal magra. O modelo Schnider possui um volume de distribuição central inferior ao do modelo Marsh para o Propofol. Devido à inclusão de covariáveis múltiplas, incluindo a idade, procedeu-se à publicação da utilização bem sucedida deste modelo para populações de doentes mais idosas relativamente ao modelo Marsh.

As concentrações recomendadas do infusado com base na publicação são 10mg/ml ou 20mg/ml.

Uma vez que tanto a parte cinética como dinâmica (local de efeito) foram calculadas simultaneamente a partir da mesma população, este modelo descreve de forma mais precisa o ciclo de tempo de efeito do medicamento (Le Port et al, Anesthesiology 2004, A491). Le Port et al confirmaram numa população cirúrgica heterogénea que o equilíbrio Concentração plasmática - Local de efeito do Propofol é mais rápido do que o previsto pelo modelo Marsh não modificado e que o valor médio de k_{e0} associado ao modelo Schnider estabelece uma melhor comparação do ciclo de tempo de efeito do medicamento versus a concentração no local de efeito.

Utilizando o modelo Schnider, Struys et al descobriram que 95% da população perdeu a consciência numa concentração no local de efeito de 3,8 $\mu\text{g/ml}$ quando se utilizou apenas o Propofol e de 3,1 - 2,7 $\mu\text{g/ml}$ em conjunto com 2ng/ml ou 4ng/ml de Remifentanil por TCI (modelo Minto), respectivamente (Struys et al, Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Foram publicados intervalos de doses semelhantes por outros autores.

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.

As informações acima são extraídas de publicações e recomendamos uma leitura e compreensão na íntegra das publicações relevantes relativamente a este modelo antes da respectiva utilização.

Aquando da publicação deste documento, não existem quaisquer informações de prescrição para o Propofol no modo de administração utilizando o modelo Schnider. Recomenda-se que a opção 'Clinical Trial' (Ensaio clínico) seja 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 35, 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 35, 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 35, 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;

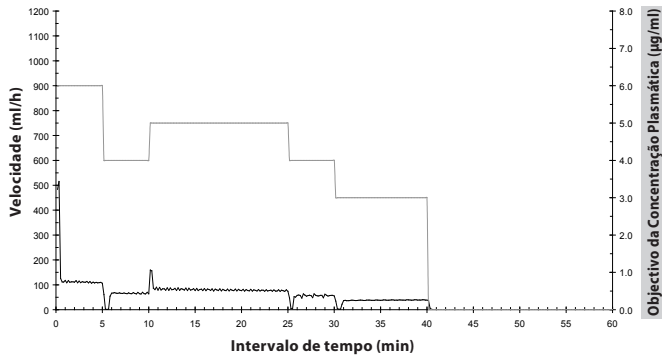
² 95% de Confiança / 95% da População.

Perfis do modo TCI - Propofol 1%, Seringa BD 50ml

Objectivo Plasmático

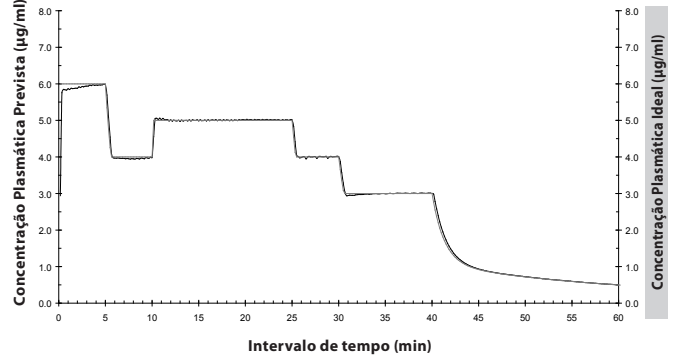
Débito da Infusão vs Objectivo da Concentração Plasmática

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 10 mg/ml
Precisão volumétrica: +0,1%



Concentração Plasmática Ideal vs Prevista

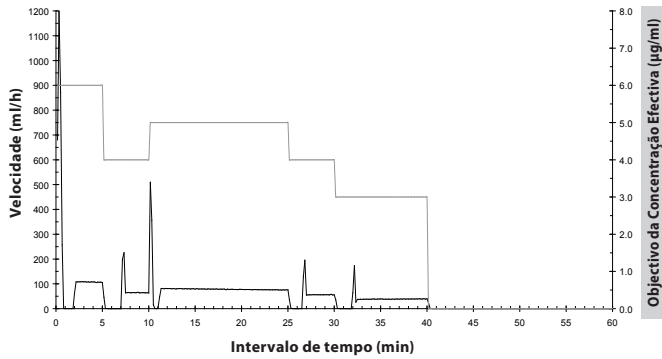
Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 10 mg/ml
Concentração Plasmática Precisa: +0,4%



Objectivo Efectivo

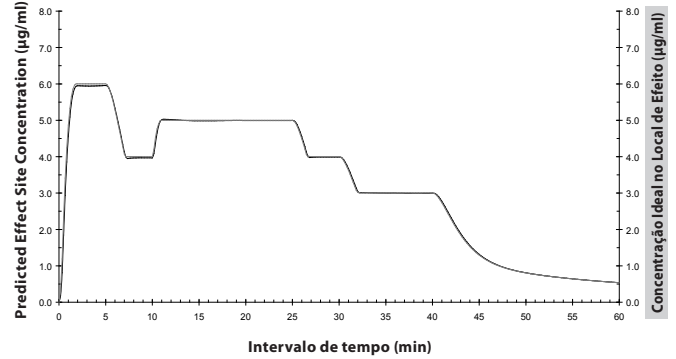
Débito da Infusão vs Objectivo da Concentração no Local de Efeito

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 10 mg/ml
Precisão volumétrica: +0,3%



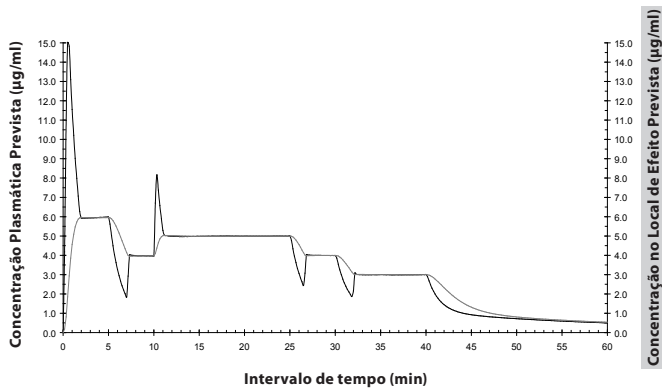
Concentração Ideal no Local de Efeito vs Prevista

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 10 mg/ml
Concentração no Local de Efeito Precisa: +0,3%



Plasma Previsto vs Concentração Prevista no Local de Efeito

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 10 mg/ml

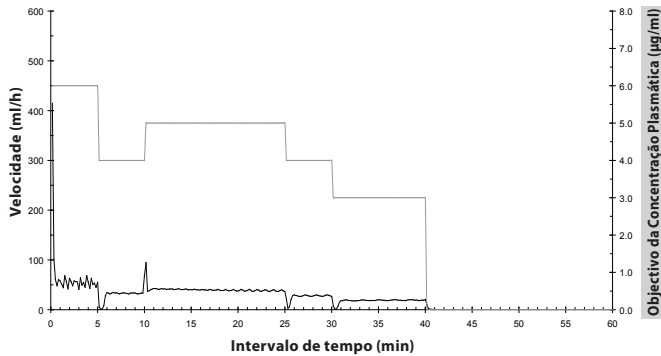


Perfis do modo TCI - Propofol 2%, Seringa BD 50ml

Objectivo Plasmático

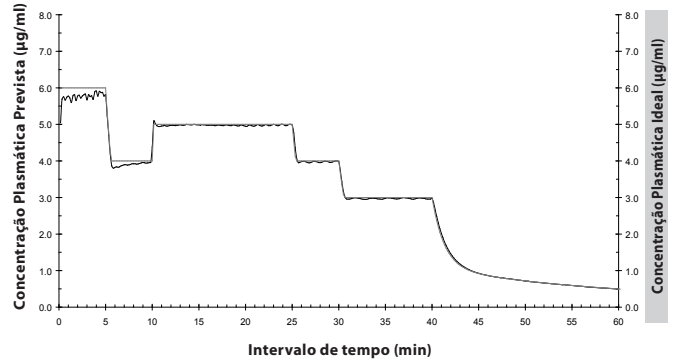
Débito da Infusão vs Objectivo da Concentração Plasmática

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 20 mg/ml
Precisão volumétrica: -1,0%



Concentração Plasmática Ideal vs Prevista

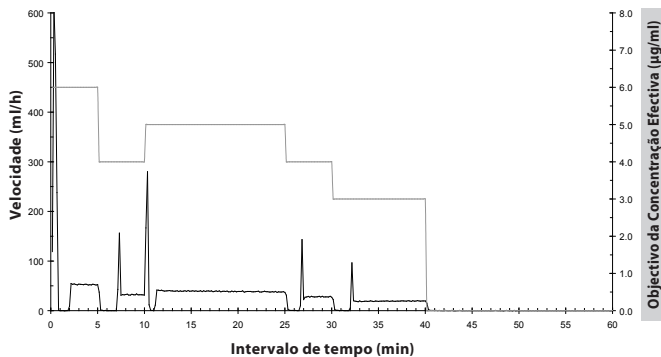
Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 20 mg/ml
Concentração Plasmática Precisa: -0,6%



Objectivo Efectivo

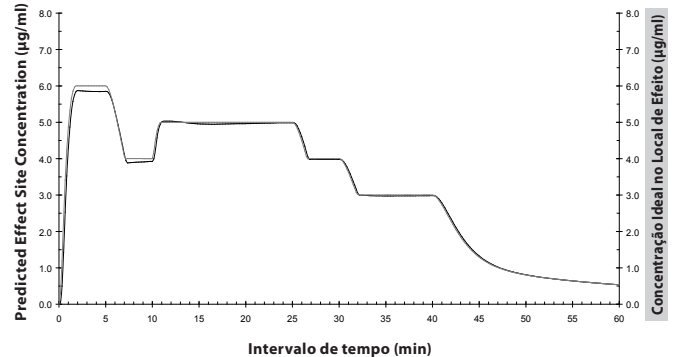
Débito da Infusão vs Objectivo da Concentração no Local de Efeito

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 20 mg/ml
Precisão volumétrica: -0,9%



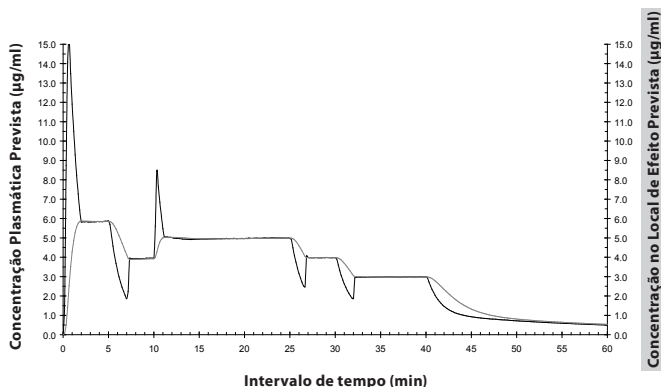
Concentração Ideal no Local de Efeito vs Prevista

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 20 mg/ml
Concentração no Local de Efeito Precisa: -0,8%



Plasma Previsto vs Concentração Prevista no Local de Efeito

Idade do doente: 75 anos
Peso do doente: 65 kg
Altura do doente: 175 cm
Género do doente: Masculino
Concentração do Farmaco: 20 mg/ml



Introduktion

Detta tillägg ska användas tillsammans med bruksanvisningen Alaris® PK. Syftet med det här tillägget är att förse extra material för operation, när en läkemedelskonfiguration används, vilken bygger på Propofol - modell Schnider. Om du använder den här kombinationen av läkemedel och modell, måste du skapa en lämplig datainställning, se bruksanvisningen Alaris® PK Editor.

TCI försiktighetsåtgärder

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

Farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar

Läkemedel: Propofol

Modell: Schnider-modellen (t_{topp} 1,6 minuter)

Enhet av blodkoncentration: $\mu\text{g/ml}$

Drogkoncentration: 10 mg/ml eller 20 mg/ml

Max blodkoncentration: 15 $\mu\text{g/ml}$

$V_c = 4,27$ (liter)

$V_2 = 18,9 - 0,391 \times (\text{ålder} - 53)$

$V_3 = 238$

$cl_1 = 1,89 + 0,0456 \times (\text{massa} - 77) - 0,0681 \times (\text{lbm} - 59) + 0,0264 \times (\text{längd} - 177)$

$cl_2 = 1,29 - 0,024 \times (\text{ålder} - 53)$

$cl_3 = 0,836$

$k_{10} = cl_1/V_c$

$k_{12} = cl_2/V_c$

$k_{13} = cl_3/V_c$

$k_{21} = cl_2/V_2$

$k_{31} = cl_3/V_3$

k_{41} är beräknad med en t_{topp} på 1,6 minuter (Ej fast ke_0 värde).

Litteraturhänvisningar: Schnider o.a.: Anaesthesiology 1998, 88:1170-1182

Hänvisning för k_{41} : Schnider o.a. Anesthesiology 1999, 90:1502-16

Modellrestriktioner

Flera variabler, vilka har justerat den vuxna PK-modellen för Propofol i tre kompartment. Dessa har samtidigt utökats med en utvecklad effektkompartimentmodell. Flera variabler definierade som ålder, vikt, längd, kön och "lean body mass" (smal kropp). Schnider-modellen har en mindre central distributionsvolym än Propofol Marsh-modellen. Tack vare inkludandet av flera variabler, inklusive ålder, har en framgångsrik användning av den här modellen publicerats för äldre patientpopulationer än vad Marsh har gjort.

Rekommenderade infusatkoncentrationer från publikationen är 10 mg/ml eller 20 mg/ml.

Eftersom både kinetiska och dynamiska (verkningsställen) delar beräknades samtidigt från samma population, beskriver den här modellen tidsförloppet för drogeffekten mer exakt (Le Port o.a., Anesthesiology 2004, A491). Le Port o.a. bekräftade i en heterogen kirurgisk population att jämvikten mellan Propofolplasma och verkningsställe är snabbare än vad som kunde förutsägas genom icke-modifierad Marsh, vilket innebär att det genomsnittliga k_{e0} -värde som förknippas med Schnider-modellen bättre motsvarar tidsförloppet för drogeffekten jämfört med koncentrationen för verkningsstället.

Genom att använda Schnider-modellen fann Struys o.a. att 95 % av populationen förlorade medvetandet vid en koncentration på verkningsstället som motsvarade 3,8 $\mu\text{g/ml}$ vid användning av enbart Propofol och 3,1 - 2,7 $\mu\text{g/ml}$ i kombination med TCI Remifentanil (Minto-modell) 2 ng/ml eller 4 ng/ml respektive (Struys o.a., Anesthesiology 2003, 99, 802-12).

Andra har publicerat liknande doseringsområden.

Mål bör titreras med omsorg för patienter med svag hälsa, (ASA 3-4). Vi rekommenderar att du börjar med ett lägre mål och ökar allt eftersom läkemedlet börjar verka.

Informationen ovan har hämtats från publikationer och vi rekommenderar att du läser och sätter dig in i tillämpliga publikationer om denna modell, innan du använder den.

Vid publicering av detta dokument rekommenderas ingen information om ordination av droger för Propofol i administreringsläge med hjälp av Schnider-modellen. Vi rekommenderar att du ställer in valet "Kliniskt försök" i programvaran Alaris® PK Editor tills det finns information om ordination om droger.

En inriktning på verkningsstället utlöser inte de mjuka eller hårda larm som har ställts in för plasmakoncentrationerna.

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) minskat till 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 39, 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 39, 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 39, 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 $\pm 5\%^2$ 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.

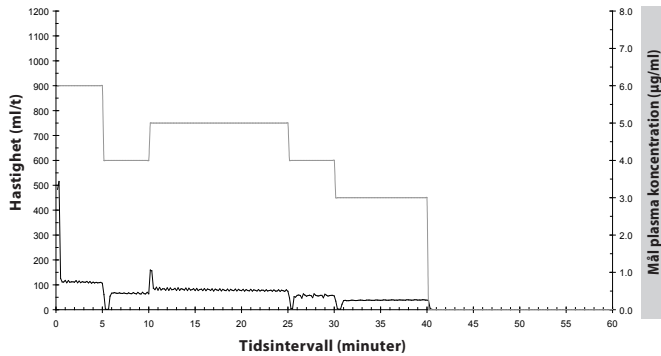
² 95 % konfidens/ 95 % befolkning.

Profiler från TCI-läge - Propofol 1%, BD 50ml Spruta

Plasma mål

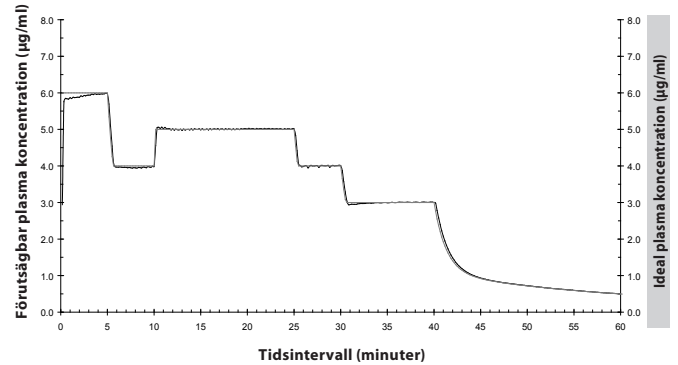
Infusionshastighet kontra mål plasma koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 10 mg/ml
Volymetrisk noggrannhet: +0,1%



Förutsägbar kontra ideal plasma koncentration

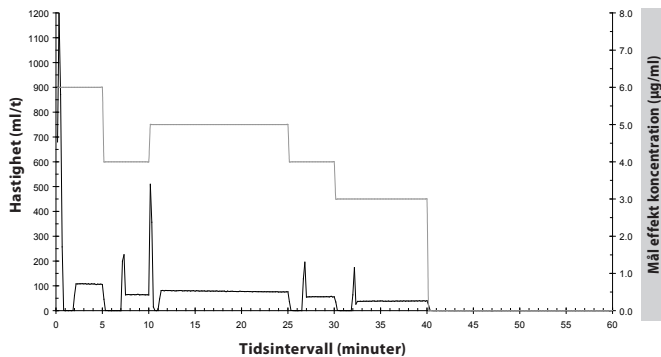
Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 10 mg/ml
Noggrannhet plasma konc.: +0,4%



Effekt mål

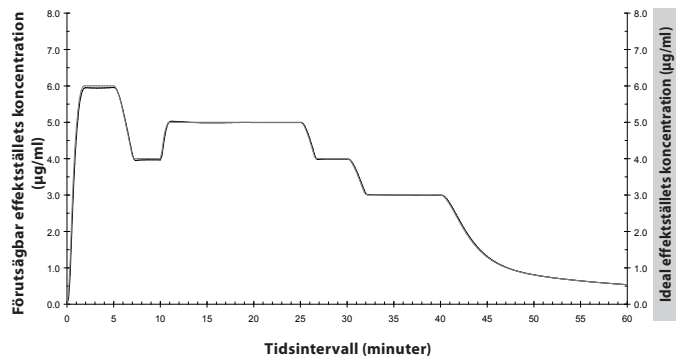
Infusionshastighet kontra effektställets mål koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 10 mg/ml
Volymetrisk noggrannhet: +0,3%



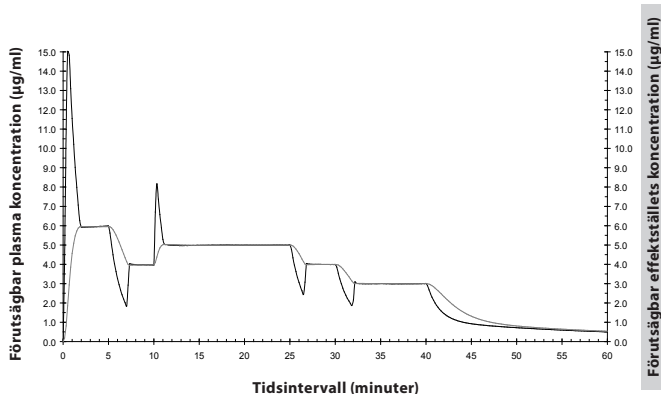
Förutsägbar kontra ideal effektställets koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 10 mg/ml
Noggrannhet effektställe konc.: +0,3%



Förutsägbar plasma kontra förutsägbar effektställets koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 10 mg/ml

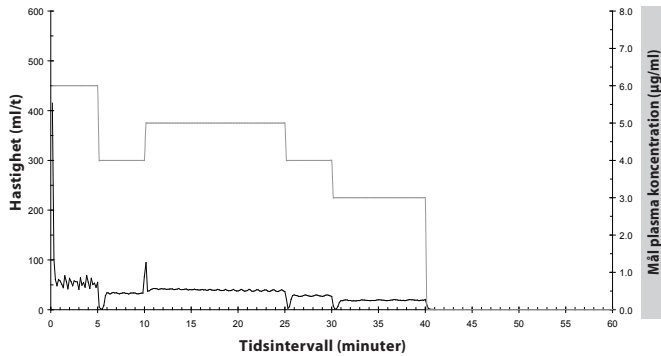


Profiler från TCI-läge - Propofol 2%, BD 50ml Spruta

Plasma mål

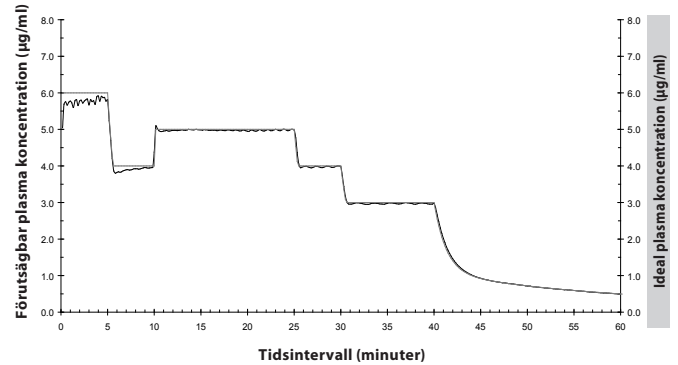
Infusionshastighet kontra mål plasma koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 20 mg/ml
Volymetrisk noggrannhet: -1,0%



Förutsägbar kontra ideal plasma koncentration

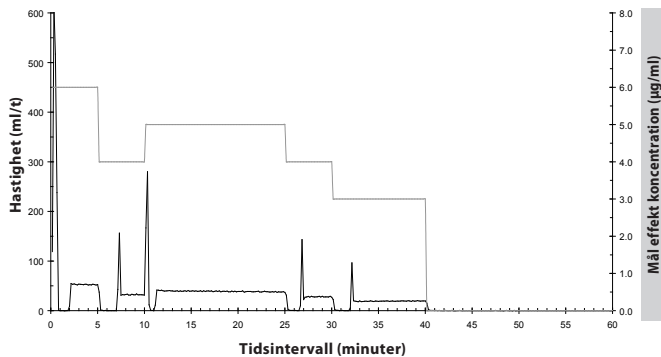
Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 20 mg/ml
Noggrannhet plasma konc.: -0,6%



Effekt mål

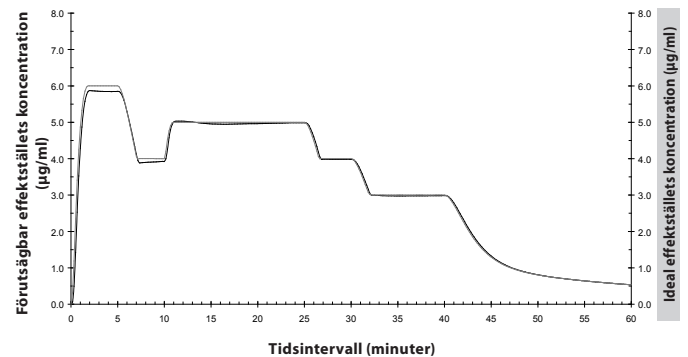
Infusionshastighet kontra effektställets mål koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 20 mg/ml
Volymetrisk noggrannhet: -0,9%



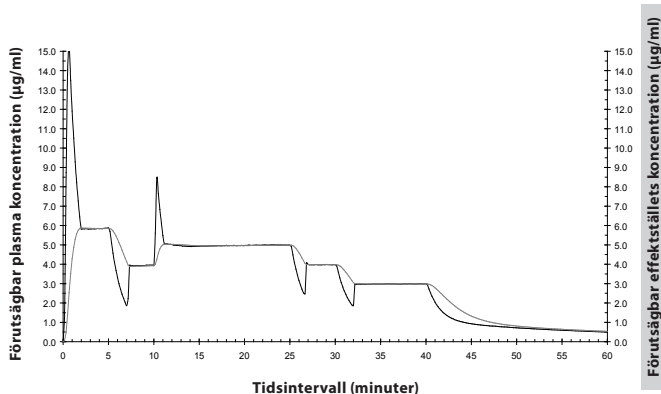
Förutsägbar kontra ideal effektställets koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 20 mg/ml
Noggrannhet effektställe konc.: -0,8%



Förutsägbar plasma kontra förutsägbar effektställets koncentration

Patientens ålder: 75 år
Patientens vikt: 65 kg
Patientens längd: 175 cm
Patientens kön: Man
Drog koncentration: 20 mg/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

1000DF00445 Issue 1