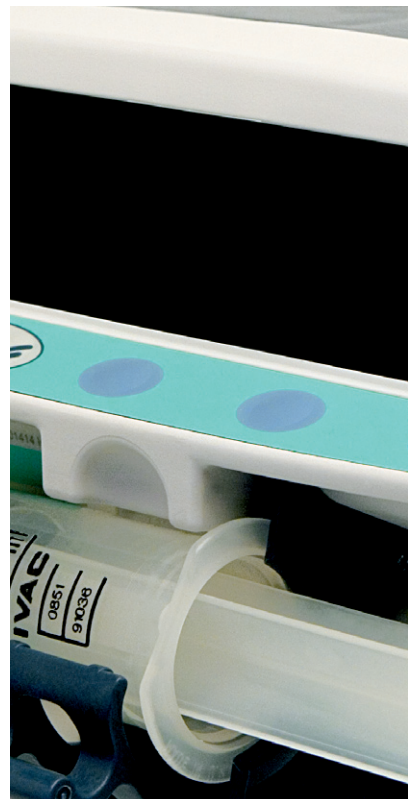


Alaris® PK Syringe Pump

Propofol-Paedfusor
Model



Contents

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

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 - Paedfusor 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 and memory registers 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, including the volume of propofol already administered, 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 significant cardiovascular instability. Therefore, in these circumstances, the pump should not be restarted in TCI mode.

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic parameters

Drug: Propofol

Model: Paedfusor

Ages 1 – 12 years:

$V1 = 458.4 \times \text{weight}$

$V2 = V1 \times k_{12} / k_{21}$

$V3 = V1 \times k_{13} / k_{31}$

$k_{10} = 0.1527 \times \text{weight}^{-0.3}$

$k_{12} = 0.114$

$k_{13} = 0.0419$

$k_{21} = 0.055$

$k_{31} = 0.0033$

Age ≥ 13 :

$V1 = 400.0 \times \text{weight}$

$k_{10} = 0.0678$

Other micro-constants as above

Age ≥ 14 :

$V1 = 342.0 \times \text{weight}$

$k_{10} = 0.0792$

Other micro-constants as above

Age ≥ 15 :

$V1 = 284.0 \times \text{weight}$

$k_{10} = 0.0954$

Other micro-constants as above

Age ≥ 16 :

$V1 = 228.57 \times \text{weight}$

$k_{10} = 0.119$

Other micro-constants as above

Model Restrictions

The Paedfusor model is a three-compartment PK model developed for use in children. It uses age and weight as covariates, and has been validated in one clinical study involving children undergoing cardiac surgery or cardiac catheterisation¹. We recommend that users read the publication carefully, in order to understand the limitations of the model and the publication.

Although the age range in the study was between 1 and 15 years, there were only 5 patients younger than 3 years, of which only 1 was younger than 2 years. The weight of the children in the study varied from 5 to 53kg, but only 3 children had a body weight of <10kg. Thus the model should not be used in children younger than 1 year, or who weigh less than 5kg. In children younger than 3 years, or who weigh less than 10kg, the model should only be used by consultant paediatric anaesthetists with extensive experience and a special interest in total intravenous anaesthesia in children.

It should be remembered that model accuracy in children with normal cardiac function may be different to that found in the study population. Also, children in the study received fentanyl or alfentanil, both of which exhibit pharmacokinetic interactions with propofol (causing greater propofol concentrations than would have been found if propofol alone had been administered).

As in adults, no single target concentration is likely to be sufficient for all patients. Thus it remains necessary to observe the patient responses closely and titrate the target concentration according to the clinical effect. In children who are unwell (ASA status 3 – 4), particularly those with hypotension or impaired hepatic function, target concentrations should be selected with care. To reduce the risk of cardio-vascular instability, lower initial target concentrations should be selected, and the target only be increased after careful assessment of the patient.

The recommended infusate concentration is 10 mg/ml (1%) or 20 mg/ml (2%). Note that the administration of 2% propofol from large syringes in small children, or at low target concentrations, may result in sub-optimal system accuracy (see below). At the release of this document, no prescribing information is recommended for TCI propofol administration in children. It is recommended that the 'Clinical Trial' option is set within the Alaris® PK Editor software until prescribing information for the Paedfusor model is available.

References:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

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 plasma (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

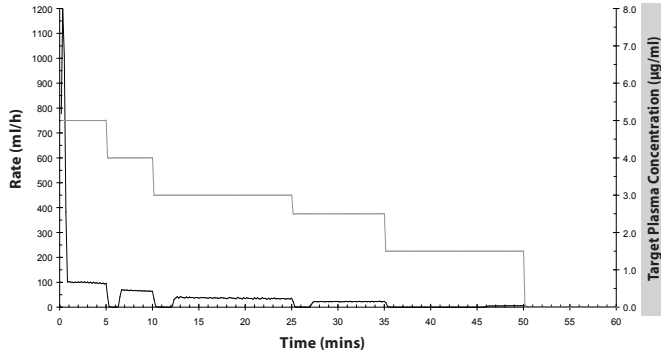
The Paedfusor model should only be used with Alaris® PK Syringe Pumps with software revision v3.2.12 and above. It should be noted, with revision v3.2.12, the minimum age and weight available is 3 years and 15kg respectively. Later versions allow settings down to 1 year and 5kg.

Profiles from TCI mode - BD 50ml Syringe

Target Plasma, Propofol 1%

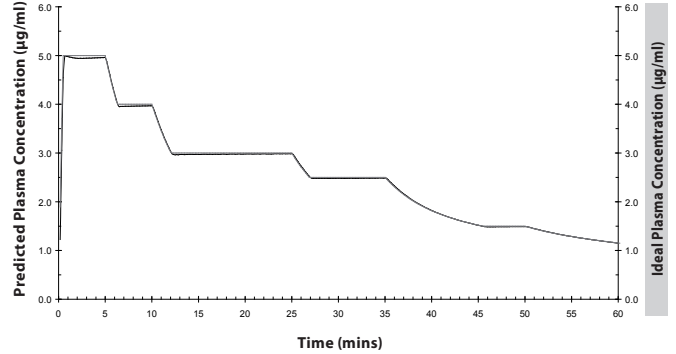
Infusion Rate vs Target Plasma Concentration

Patient age: 9 years
Patient Weight: 38 kg
Drug Concentration: 10 mg/ml
Volumetric accuracy: -0.50%



Predicted vs Ideal Plasma Concentration

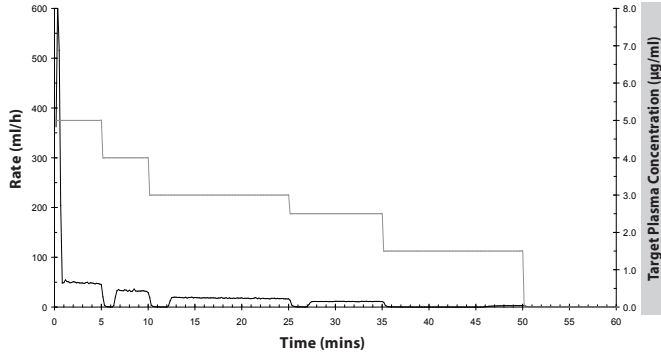
Patient age: 9 years
Patient Weight: 38 kg
Drug Concentration: 10 mg/ml
Plasma conc. accuracy: -0.48%



Target Plasma, Propofol 2%

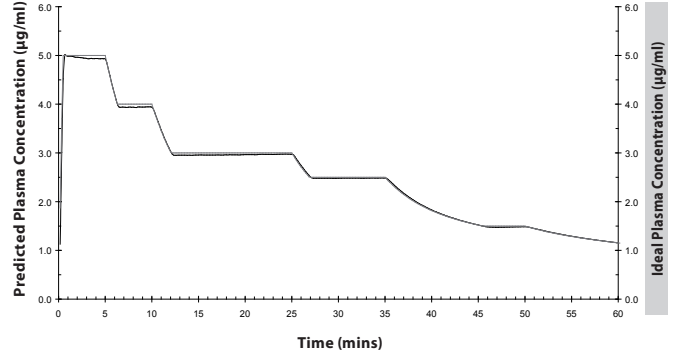
Infusion Rate vs Target Plasma Concentration

Patient age: 9 years
Patient Weight: 38 kg
Drug Concentration: 20 mg/ml
Volumetric accuracy: -0.61%



Predicted vs Ideal Plasma Concentration

Patient age: 9 years
Patient Weight: 38 kg
Drug Concentration: 20 mg/ml
Plasma conc. accuracy: -0.56%



Einführung

Diese Ergänzung muss zusammen mit der Gebrauchsanweisung der Alaris® PK Spritzenpumpe verwendet werden. Diese Ergänzung enthält zusätzliche Informationen für den Betrieb bei der Verwendung eines Medikamentschemas nach dem Propofol-Paedfusor-Modell. Um diese Substanz-Modell-Kombination zu verwenden, muss ein geeignetes Datenset erstellt werden (siehe Gebrauchsanweisung für die Alaris® PK Editor-Software).

TCI-Vorsichtsmaßnahmen

Beim ersten Start der Infusion werden die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modelle und Speichereinträge in 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, einschließlich des Volumens des bereits abgegebenen Propofols, verloren. Wenn unter diesen Bedingungen die Pumpe wieder eingeschaltet wird und die Infusion startet, obwohl der Patient noch erhebliche Restdosen des Wirkstoffs aufweist, kann dies zu einer Überinfusion und bedrohlicher kardiovaskulärer Instabilität führen. Daher sollte die Pumpe in entsprechenden Situationen nicht im TCI-Modus neu gestartet werden.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter

Wirkstoff: Propofol

Modell: Paedfusor

1 bis 12 Jahre:

$V1 = 458,4 \times \text{Gewicht}$

$V2 = V1 \times k12 / k21$

$V3 = V1 \times k13 / k31$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{Gewicht}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

13 Jahre und älter:

$V1 = 400,0 \times \text{Gewicht}$

$k_{10} = 0,0678$

Die anderen Mikrokonstanten wie oben

14 Jahre und älter:

$V1 = 342,0 \times \text{Gewicht}$

$k_{10} = 0,0792$

Die anderen Mikrokonstanten wie oben

15 Jahre und älter:

$V1 = 284,0 \times \text{Gewicht}$

$k_{10} = 0,0954$

Die anderen Mikrokonstanten wie oben

16 Jahre und älter:

$V1 = 228,57 \times \text{Gewicht}$

$k_{10} = 0,119$

Die anderen Mikrokonstanten wie oben

Einschränkungen des Modells

Das Paedfusor-Modell ist ein PK-Modell mit drei Kompartimenten, das für die Behandlung von Kindern entwickelt wurde. Es verwendet das Alter und das Gewicht als Kovarianzen und wurde in einer klinischen Studie mit Kindern getestet, die einer Herzoperation oder Herzkatheterisierung unterzogen werden¹. Es wird empfohlen, dass Benutzer dieses Dokument sorgfältig lesen, um sich mit den Einschränkungen des Modells vertraut zu machen.

Für die Studie ist zwar eine Altersspanne von 1 bis 15 Jahren angegeben, aber nur 5 Patienten waren jünger als 3 Jahre, von denen wiederum nur 1 Kind jünger als 2 Jahre war. Das Gewicht der untersuchten Kinder lag zwischen 5 und 53 kg, aber nur 3 Kinder hatten ein Körpergewicht von mehr als 10 kg. Daher sollte das Modell nicht bei Kindern eingesetzt werden, die jünger als 1 Jahr sind bzw. weniger als 5 kg wiegen. Bei Kindern, die jünger als 3 Jahre sind oder weniger als 10 kg wiegen, sollte das Modell nur von Fachärzten für die pädiatrische Anästhesie eingesetzt werden, die über umfangreiche Erfahrungen verfügen und deren Spezialgebiet die total intravenöse Anästhesie bei Kindern ist.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Genauigkeit des Modells bei Kindern mit normaler Herzfunktion von den in der Studie ermittelten Werten abweichen kann. Außerdem haben die Kinder in der Studie Fentanyl oder Alfentanil erhalten, die pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Propofol aufweisen (die Medikamente führen zu höheren Propofolkonzentrationen als bei der ausschließlichen Gabe von Propofol).

Wie bei Erwachsenen gilt auch hier, dass wahrscheinlich keine einzelne Zielkonzentration für alle Patienten ausreichend ist. Daher ist es notwendig, den Patienten genau zu beobachten und die Zielkonzentration anhand der klinischen Auswirkungen zu titrieren. Bei kranken Kindern (ASA-Status 3 bis 4), vor allem bei Kindern mit Hypotonie oder eingeschränkter Leberfunktion, müssen die Zielkonzentrationen sehr vorsichtig gewählt werden. Um das Risiko einer kardiovaskulären Instabilität zu verringern, sind geringere anfängliche Zielkonzentrationen zu wählen und die Zielkonzentration darf nur nach der sorgfältigen Beurteilung des Patienten erhöht werden.

Die empfohlene Infusatkonzentration liegt bei 10 mg/ml (1 %) oder 20 mg/ml (2 %). Beachten Sie, dass die Gabe von 2 % Propofol aus großen Spritzen bei kleinen Kindern oder geringen Zielkonzentrationen zu einer suboptimalen Systemgenauigkeit führen kann (siehe unten). Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Dokuments standen noch keine Empfehlungen für die Verabreichung von TCI-Propofol bei Kindern zur Verfügung. Es wird empfohlen, in der Alaris® PK Editor-Software die Option „Clinical Trial Indicator“ auszuwählen, bis Gebrauchsinformationen für das Paedfusor-Modell verfügbar sind.

Quellenangabe:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

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 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 nach Erhöhung der Zielkonzentration (Plasma oder Wirkort) durch Titration, gibt die Pumpe zunächst eine Bolusdosis in einer typisch kurzen Infusion mit hoher Rate. Nach Abgabe des Bolus wechselt die Pumpe automatisch zu einer geringeren Erhaltungsrates (im Plasma-Zielmodus) oder wartet für einen bestimmten Zeitraum, bevor sie zu einer geringeren Erhaltungsrates wechselt (im Wirkort-Zielmodus). Sobald die Erhaltungsphase erreicht ist, führt jede Reduzierung der Zielkonzentration (Plasma oder Wirkort) typischerweise zu einer Infusionsrate von Null, bis die vorgesehene Plasma- oder Wirkort-Konzentration den neuen Zielwert reduziert.

Die Alaris® PK Spritzenpumpe aktualisiert das pharmakokinetische Modell und steuert die Plasma- oder Wirkort-Konzentrationsvorhersage und die Infusionsrate alle 10 Sekunden. Das Diagramm der Infusionsrate auf Seite 9 entstand bei Messungen gemäß dem Protokoll der Norm IEC60601-2-241¹ 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 physischen Systems in Betracht ziehen, die beim Erreichen der Plasma- oder Wirkort-Zielkonzentration eine Rolle spielen:

Limitierung der Flussrate durch den Pumpenmechanismus;

Limitierung der Flussrate durch die Spritze;

Einschränkungen durch den Patienten bzw. die Wirkstoffdosis gemäß der Gebrauchsinformationen zur Sicherheit der Applikation;

Unterschiedliche Patientenantworten beim Erreichen der Zielkonzentration (Plasma oder Wirkort).

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 auf Seite 9 zeigt die Alaris® PK Spritzenpumpe im TCI-Modus über einen Zeitraum von einer Stunde eine mittlere volumetrische Genauigkeit von mehr als $\pm 5\%$ ².

Durch die Messung des Volumens des Flussraten-Profiles der Alaris® PK Spritzenpumpe und die Einbettung in ein umgekehrtes pharmakokinetisches Modell kann die vorgesehene Plasma- oder Wirkort-Konzentration aus der Flussrate errechnet werden. Auf Seite 9 finden Sie die entsprechenden Darstellungen der typischen Systemleistung im Vergleich zur Veränderung der Plasma- oder Wirkort-Zielkonzentration für ein typisches, idealisiertes Profil. Für dasselbe Zielprofil ergibt sich aus der volumetrischen Ungenauigkeit des Systems (Pumpe und Spritze) eine Abweichung der vorgesehenen Plasma- oder Wirkort-Konzentration (aus dem gesammelten Volumen zurückgerechnet) von der erwarteten idealen Plasma- oder Wirkort-Konzentration. Die Alaris® PK Spritzenpumpe erreicht die vorhergesagte Plasma- oder Wirkort-Konzentration mit einer Abweichung von $\pm 5\%$ 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. Im Allgemeinen kommt es zu einem größeren volumetrischen Fehler bei geringen Induktions- und Erhaltungsrates, z. B. mit großvolumigen Spritzen und hohen Wirkstoffkonzentrationen, bei geringem Patientengewicht und bei niedriger Zielkonzentration ((Plasma oder Wirkort). In Situationen, in denen die Systemgenauigkeit besonders wichtig ist, werden Erhaltungsrates unter 1,0 ml/h nicht empfohlen. Spritzengrößen, Wirkstoffkonzentrationen/-verdünnungen und Zielkonzentrationen ((Plasma oder Wirkort) sollten entsprechend gewählt werden, um Erhaltungsrates 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

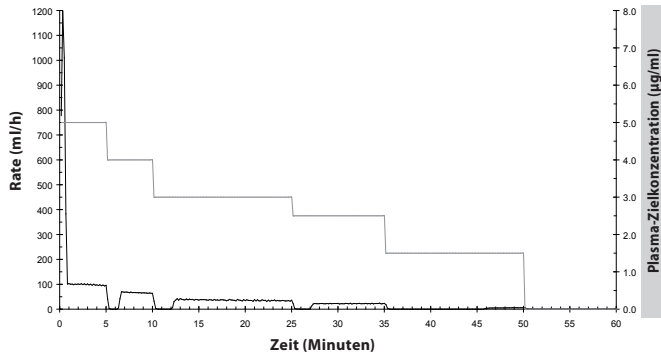
Das Paedfusor-Modell darf nur mit Alaris® PK Spritzenpumpen mit der Software-Version 3.2.12 oder höher verwendet werden. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Version 3.2.12 das verfügbare Mindestalter 3 Jahre und das Mindestgewicht 15 kg beträgt. Neuere Versionen lassen Einstellungen bis zu 1 Jahr bzw. 5 kg zu.

Profile im TCI-Modus - BD 50-ml-Spritze

Plasma-Zielkonzentration, Propofol 1 %

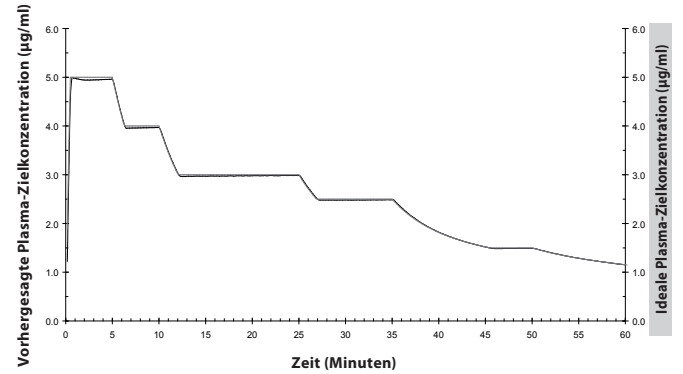
Infusionsrate vs. Plasma-Zielkonzentration

Patientenalter: 9 Jahre
Patientengewicht: 38 kg
Wirkstoffkonzentration: 10 mg/ml
Volumetrische Genauigkeit: -0,50%



Vorgesehene vs. ideale Plasmakonzentration

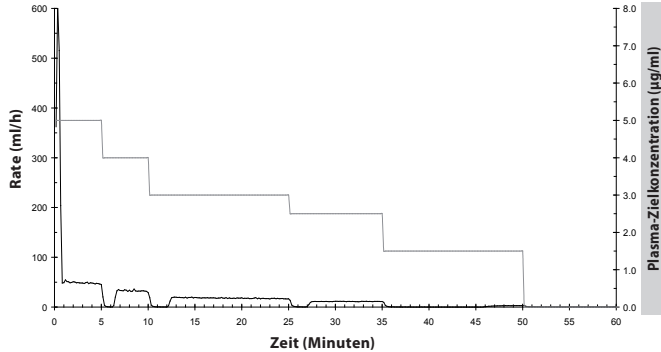
Patientenalter: 9 Jahre
Patientengewicht: 38 kg
Wirkstoffkonzentration: 10 mg/ml
Genauigkeit der Plasmakonzentration: -0,48%



Plasma-Zielkonzentration, Propofol 2 %

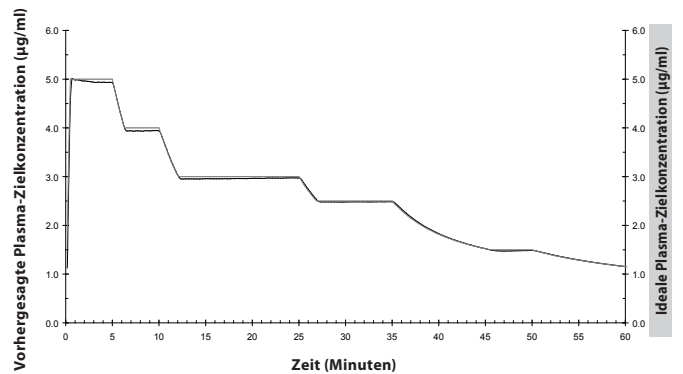
Infusionsrate vs. Plasma-Zielkonzentration

Patientenalter: 9 Jahre
Patientengewicht: 38 kg
Wirkstoffkonzentration: 20 mg/ml
Volumetrische Genauigkeit: -0,61%



Vorgesehene vs. ideale Plasmakonzentration

Patientenalter: 9 Jahre
Patientengewicht: 38 kg
Wirkstoffkonzentration: 20 mg/ml
Genauigkeit der Plasmakonzentration: -0,56%



Introducción

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

Precauciones relativas a la TCI

Al iniciar por primera vez la infusión, los modelos farmacocinéticos / farmacodinámicos y los registros de memoria de la bomba de jeringa Alaris® PK se ajustarán a cero. Por consiguiente, si por cualquier razón se apaga la bomba durante el procedimiento quirúrgico, se perderá toda la información del modelo farmacocinético / farmacodinámico, incluido el volumen de Propofol que se haya administrado. En tales circunstancias, encender la bomba y reiniciar la infusión mientras el paciente contiene una dosis de fármaco residual significativa puede ocasionar una sobreinfusión y una inestabilidad cardiovascular significativa. Por tanto, en estas circunstancias, la bomba no debe reiniciarse en modo TCI.

Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

Fármaco: Propofol

Modelo: Paedfusor

De 1 a 12 años:

$V1 = 458,4 \times \text{peso}$

$V2 = V1 \times k12 / k21$

$V3 = V1 \times k13 / k31$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{peso}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

Edad ≥ 13 :

$V1 = 400,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0678$

Para otras microconstantes consultar las cantidades arriba mencionadas

Edad ≥ 14 :

$V1 = 342,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0792$

Para otras microconstantes consultar las cantidades arriba mencionadas

Edad ≥ 15 :

$V1 = 284,0 \times \text{weight}$

$k_{10} = 0,0954$

Para otras microconstantes consultar las cantidades arriba mencionadas

Edad ≥ 16 :

$V1 = 228,57 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,119$

Para otras microconstantes consultar las cantidades arriba mencionadas

Restricciones del modelo

El Paedfusor es un modelo PK de tres compartimentos desarrollado para su utilización en niños. Emplea la edad y el peso como covariables, y ha sido validado en un estudio clínico con niños que debían someterse a cirugía cardíaca o cateterización cardíaca¹. Recomendamos leer la publicación cuidadosamente para conocer las limitaciones del modelo y la publicación.

Aunque las edades comprendidas del estudio variaban entre 1 y 15 años, sólo 5 pacientes tenían menos de 3 años, de los que, a su vez, sólo uno tenía menos de 2 años. El peso de los niños oscilaba entre los 5 y los 53 kg, pero sólo 3 niños presentaban un peso corporal de <10 kg. Por tanto, este modelo no debe utilizarse en niños menores de 1 año o que pesen menos de 5 kg. En niños menores de 3 años o que pesen menos de 10 kg, el modelo sólo deberían utilizarlo especialistas en anestesia pediátrica con amplia experiencia y un interés específico en anestesia intravenosa total en niños.

Debe recordarse que la precisión del modelo en niños con función cardíaca normal puede diferir de la obtenida con la población del estudio. Por otro lado, los niños del estudio recibieron Fentanilo o Alfentanilo, que presentan interacciones farmacocinéticas con el Propofol (ocasionando concentraciones más altas de dicho fármaco que en los casos en los que se administra sólo Propofol).

Al igual que ocurre en los adultos, ninguna concentración objetivo única parece ser suficiente para todos los pacientes, por lo que sigue siendo necesario observar muy de cerca la respuesta del mismo y ajustar la concentración objetivo según el efecto clínico. En niños enfermos (ASA 3 – 4), en especial aquéllos que padecen hipotensión o presentan una función hepática deficiente, deben seleccionarse con cuidado las concentraciones objetivo. Se deben seleccionar concentraciones objetivo iniciales más bajas con el fin de reducir el riesgo de inestabilidad cardiovascular, aumentándolas sólo después de evaluar cuidadosamente al paciente.

La concentración recomendada del infusado es de 10 mg/ml (1%) o de 20 mg/ml (2%). Tenga en cuenta que la administración de un 2% de Propofol con jeringas grandes en niños pequeños o en concentraciones objetivo bajas puede hacer que el sistema no dé los resultados de precisión esperados (consulte la información más abajo). En el momento de publicación de este documento, no existe información relativa a la prescripción para la administración de Propofol por TCI en niños. Se recomienda configurar la opción "Clinical Trial Indicator" en el software del Editor Alaris® PK hasta que se disponga de la información sobre la prescripción para el modelo Paedfusor.

Bibliografía:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

Perfiles del modo TCI

Cuando se pretende alcanzar una concentración objetivo en modo TCI, la bomba de jeringa Alaris® PK calculará de forma automática el perfil de flujo mediante el modelo farmacocinético/farmacodinámico específico del fármaco seleccionado. Esta sección del Manual del usuario pretende ayudar a los usuarios a comprender el perfil de la infusión y la exactitud de funcionamiento obtenida mediante la bomba TCI.

Antes de comenzar el ajuste se muestran el bolo de inducción y el flujo de 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 periodo 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 que dirige la predicción de la concentración plasmática (o de efecto) y el flujo de infusión cada 10 segundos. El gráfico del flujo de infusión, que se muestra en la página 3, se midió con arreglo al protocolo descrito en el estándar IEC60601-2-24¹, reduciéndose el periodo de muestreo de datos de 30 a 10 segundos.

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

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

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

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

La variación de la respuesta de cada paciente a la hora de alcanzar la concentración plasmática o de efecto;

El tope de flujo específico del modelo.

Se puede realizar una verdadera evaluación del funcionamiento de la bomba de jeringa Alaris® PK si se calcula el error volumétrico, es decir, la diferencia entre el volumen infundido real y el volumen infundido estimado. En el caso de los gráficos de funcionamiento mostrados en la página 3, en un periodo de una hora, la bomba de jeringa Alaris® PK presenta una exactitud volumétrica media en modo TCI mejor del $\pm 5\%^2$.

Si medimos el volumen a partir del perfil de flujo administrado con la bomba de jeringa Alaris® PK e introducimos posteriormente este volumen en un modelo farmacocinético inverso, se puede calcular la concentración plasmática (o de efecto) predicha a partir del flujo. Esto se ilustra en la página 3, 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) estimada (retro-calculada 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 encuentre dentro del $\pm 5\%^2$ de la calculada por el modelo farmacocinético durante un periodo de una hora. Las inexactitudes del flujo y los retrasos durante el arranque pueden disminuir la exactitud de la concentración plasmática (o de efecto) predicha, especialmente en los casos en los que se empleen elevadas concentraciones del fármaco en la jeringa junto con tamaños grandes de jeringa y bajas concentraciones plasmáticas (o de efecto) objetivo, dado que el movimiento del émbolo de la jeringa (proporcional a la exactitud del flujo) disminuirá acusadamente con el tiempo.

Nota: Para una concentración del fármaco específica, el error volumétrico es proporcional al error del flujo de dosis. El conocimiento de la exactitud del sistema en distintos intervalos de tiempo puede ser de interés 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 bajas concentraciones objetivo (plasmáticas o de efecto). Para aplicaciones en las que es especialmente importante la exactitud del sistema, no se recomiendan flujos de mantenimiento inferiores a 1,0 ml/h; el tamaño de la jeringa, las concentraciones o diluciones de fármaco y las concentraciones objetivo (plasmáticas o de efecto) deben seleccionarse adecuadamente para garantizar que el flujo de mantenimiento es superior a este límite.

Nota:

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

² 95% confianza / 95% población.

Perfiles del modo TCI

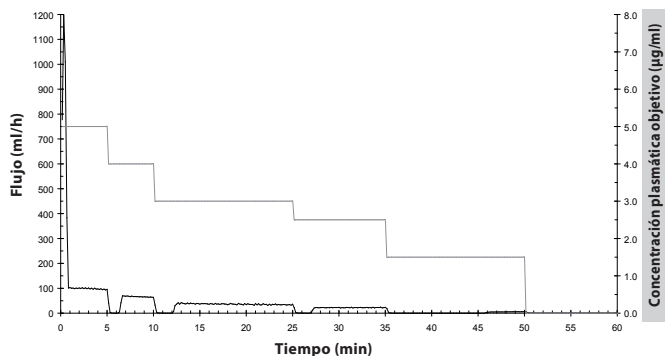
El modelo Paedfusor sólo debe utilizarse con las bombas de jeringa Alaris® PK con las versiones de software v3.2.12 y posteriores. Debe tenerse en cuenta que, con la versión v3.2.12, la edad mínima y el peso disponibles son 3 años y 15 kg respectivamente. Las versiones posteriores permiten ajustes para 1 año y 5 kg.

Perfiles del modo TCI - jeringa de 50 ml BD

Concentración plasmática objetivo, Propofol 1%

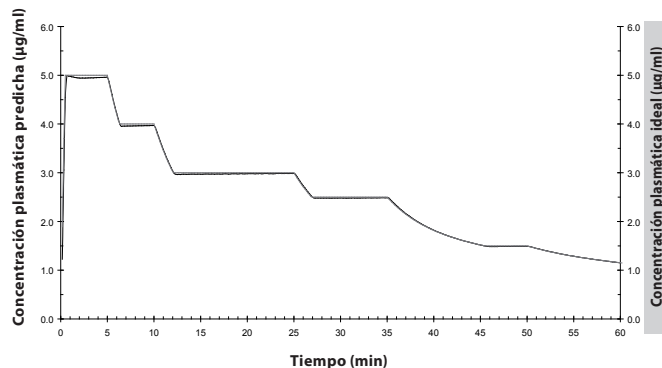
Flujo de infusión vs concentración plasmática objetivo

Edad del paciente: 9 años
Peso del paciente: 38 kg
Concentración del fármaco: 10 mg/ml
Exactitud volumétrica: -0,50%



Concentración plasmática estimada vs ideal

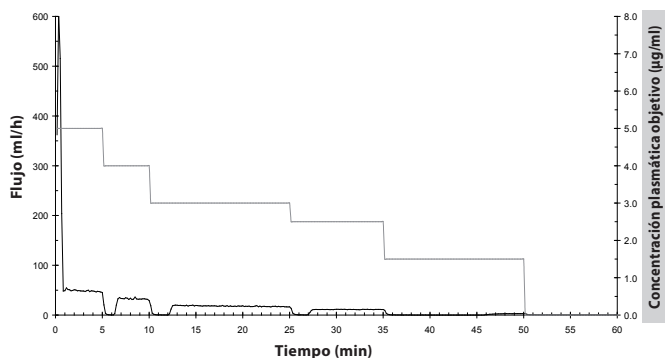
Edad del paciente: 9 años
Peso del paciente: 38 kg
Concentración del fármaco: 10 mg/ml
Exactitud de la concentración plasmática: -0,48%



Concentración plasmática objetivo, Propofol 2%

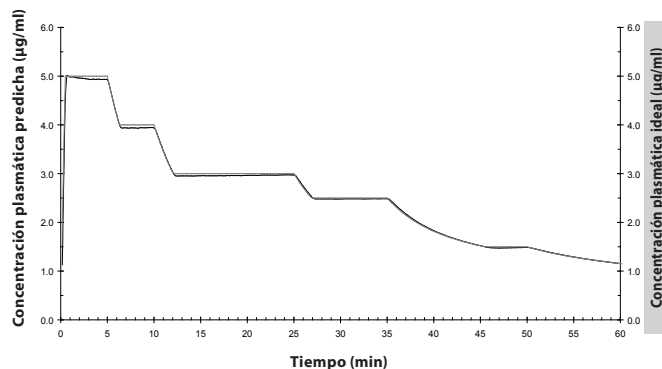
Flujo de infusión vs concentración plasmática objetivo

Edad del paciente: 9 años
Peso del paciente: 38 kg
Concentración del fármaco: 20 mg/ml
Exactitud volumétrica: -0,61%



Concentración plasmática estimada vs ideal

Edad del paciente: 9 años
Peso del paciente: 38 kg
Concentración del fármaco: 20 mg/ml
Exactitud de la concentración plasmática: -0,56%



Introduction

Cet addendum doit être utilisé avec le mode d'emploi du pousse-seringue Alaris® PK. L'objet de cet addendum est de fournir des informations supplémentaires lors de l'utilisation du pousse seringue PK dans une configuration Propofol - modèle pharmacocinétique Paedfusor. Pour utiliser cette configuration modèle / médicament, vous devez créer un data set spécifique ; voir le mode d'emploi du logiciel Alaris® PK Editor.

Précautions d'usage en mode AIVOC

Lors de la mise en route d'une perfusion, les modèles pharmacocinétiques / pharmacodynamiques et les données en mémoire 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 intervention chirurgicale, toutes les informations relatives aux modèles pharmacocinétiques / pharmacodynamiques seront perdues, notamment le volume de propofol déjà administré. 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 et une instabilité cardiovasculaire significative. Aussi, dans ce cas, le pousse-seringue ne doit pas être redémarré en mode AIVOC.

Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Médicament : Propofol

Modèle : Paedfusor

Âges 1 à 12 ans :

$V1 = 458,4 \times \text{poids}$

$V2 = V1 \times k_{12} / k_{21}$

$V3 = V1 \times k_{13} / k_{31}$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{poids}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

Âge ≥ 13 :

$V1 = 400,0 \times \text{poids}$

$k_{10} = 0,0678$

Autres micro-constantes indiquées ci-dessus

Âge ≥ 14 :

$V1 = 342,0 \times \text{poids}$

$k_{10} = 0,0792$

Autres micro-constantes indiquées ci-dessus

Âge ≥ 15 :

$V1 = 284,0 \times \text{poids}$

$k_{10} = 0,0954$

Autres micro-constantes indiquées ci-dessus

Âge ≥ 16 :

$V1 = 228,57 \times \text{poids}$

$k_{10} = 0,119$

Autres micro-constantes indiquées ci-dessus

Limitations du modèle

Paedfusor est un modèle tricompartimental conçu pour une utilisation pédiatrique. Ses covariables sont l'âge et le poids ; il a été validé au cours d'une étude clinique sur des enfants subissant une chirurgie cardiaque ou la pose d'un cathéter intra cardiaque¹. Nous recommandons aux utilisateurs de lire attentivement la publication afin de comprendre les limitations du modèle ainsi que la publication.

Bien que les enfants ayant participé à l'étude étaient âgés de 1 à 15 ans, seuls 5 patients avaient moins de 3 ans et un seul moins de 2 ans. Le poids des enfants inclus dans l'étude était compris entre 5 et 53 kg, mais seuls 3 enfants pesaient moins de 10 kg. Le modèle ne doit donc pas être utilisé chez des enfants de moins d'un an ou pesant moins de 5 kg. Chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 10 kg, le modèle ne doit être utilisé que par un médecin anesthésiste consultant en pédiatrie très expérimenté et spécialiste de l'anesthésie intraveineuse totale chez l'enfant.

Il convient ne pas oublier que la précision du modèle chez l'enfant ayant une fonction cardiaque normale peut être différente de celle observée dans la population de l'étude. De même, les enfants de l'étude avaient une perfusion complémentaire de fentanyl ou d'alfentanil, ces deux médicaments ayant des interactions pharmacocinétiques avec le propofol (donnant lieu à des concentrations de propofol plus élevées que celles observées lorsque le propofol est administré seul).

Comme chez l'adulte, il n'est pas possible de fixer une concentration cible unique convenant à tous les patients. Il est donc nécessaire d'observer attentivement la réponse du patient et de titrer la concentration cible en fonction de l'effet clinique. Chez les enfants en santé précaire (niveau ASA 3 – 4), en particulier ceux souffrant d'hypotension ou d'insuffisance hépatique, les concentrations cibles doivent être choisies avec précaution. Pour réduire le risque d'instabilité cardiovasculaire, il est conseillé de commencer par une cible plus basse et d'augmenter après une observation précise du patient.

La concentration du médicament recommandée est de 10 mg/ml (1 %) ou de 20 mg/ml (2 %). L'administration de propofol à 2 % avec des seringues de volume élevé à de jeunes enfants ou à des concentrations cibles faibles, risque de diminuer la précision du système (voir ci-dessous). À la diffusion de ce document, aucune information de prescription n'est recommandée pour l'administration de propofol en mode AIVOC chez les enfants. Nous vous recommandons d'activer l'option « Clinical Trial Indicator » dans le logiciel Alaris® PK Editor jusqu'à ce que des informations de prescription soient disponibles pour le modèle Paedfusor.

Références :

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

Profils en mode AIVOC

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 du mode d'emploi est destinée à aider les utilisateurs à comprendre la perfusion par profil et la précision de performance obtenue à partir du pousse-seringue 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 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 généralement 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 déterminée 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) entraîne généralement l'arrêt du débit de perfusion, donc une réduction de la concentration plasmatique (ou au site effet) jusqu'à ce que la nouvelle concentration cible soit atteinte.

Toutes les dix secondes, le pousse-seringue Alaris® PK recalcule les données du modèle pharmacocinétique et actualise la prévision de la concentration plasmatique (ou au site effet) et le débit de perfusion. Les débits de perfusion du graphique indiqué sur la page 15 ont été mesurés conformément au protocole décrit dans la norme IEC60601-2-24¹, avec une période d'échantillonnage des données réduite de 30 à 10 secondes.

Le pousse-seringue exécute les algorithmes de calcul du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de telle sorte que la cible de concentration (plasmatique ou au site effet) choisie soit atteinte aussi rapidement et précisément que possible. Cependant, l'utilisateur doit tenir compte des limitations physiques inhérentes au système pour atteindre la concentration (plasmatique ou au site effet) cible, ceci comprend :

- La limite de débit possible avec le mécanisme de pousse-seringue ;
- La limite de débit autorisée 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 maximum, spécifique au modèle.

Une bonne évaluation de la performance du pousse-seringue Alaris® PK peut être réalisée si l'erreur volumétrique est calculée (calcul de la différence entre le volume perfusé mesuré et le volume perfusé prévu). Pour les graphiques de performance indiqués page 15, évaluée sur une période d'une heure, le pousse-seringue Alaris® PK présente, en mode AIVOC, une précision volumétrique 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 15, indiquant la performance du système par rapport aux changements de concentration plasmatique (ou au site effet) cible d'un profil type idéal. Pour un profil de concentration donné, l'écart de la concentration plasmatique (ou au site effet) prédite (recalculé à partir du volume prélevé) et la concentration plasmatique (ou au site effet) idéale voulue provient de l'imprécision volumétrique 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 déplacement 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 volumétrique est proportionnelle à l'erreur du 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 du débit de perfusion pourrait avoir un impact clinique qui ne peut pas être déterminé à partir des profils de performance présentés sur les figures ci-dessous. En général, l'erreur volumétrique augmente avec des débits d'induction et d'entretien réduits, comme cela peut se produire avec des seringues de volume élevé, des concentrations élevées, des patients d'un poids faible 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 des médicaments et les concentrations cibles (plasmatique ou au site effet) en conséquence, afin d'éviter que le débit d'entretien ne soit pas en dessous de cette limite inférieure.

Remarque :

¹ IEC60601-2-24 : Exigences particulières pour la sécurité des dispositifs de perfusions ;

² 95 % Confiance / 95 % Population.

Profils en mode AIVOC

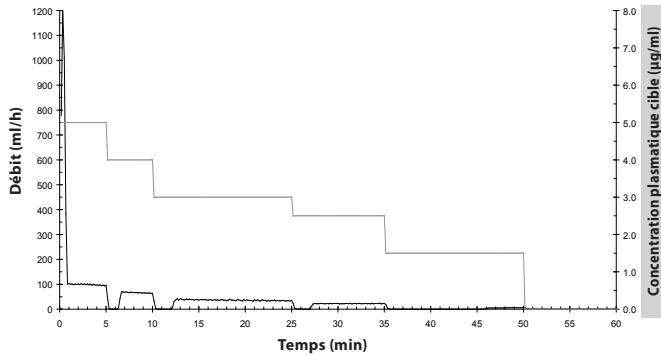
Le modèle Paedfusor ne doit être utilisé qu'avec le pousse-seringue Alaris® PK et la version v3.2.12 du logiciel ou toute version ultérieure. Avec la version v3.2.12, l'âge et le poids minimum sont respectivement de 3 ans et de 15 kg. Dans les versions ultérieures, les programmations possibles sont 1 an et 5 kg.

Profils en mode AIVOC - BD Seringue 50 ml

Cible plasmatique, Propofol 1%

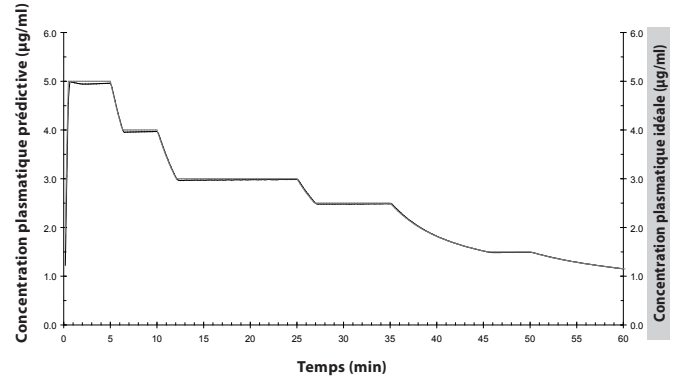
Débit de perfusion comparé à la concentration plasmatique cible

Âge patient : 9 ans
Poids patient : 38 kg
Concentration du médicament : 10 mg/ml
Précision volumétrique : -0,50%



Concentration prévue par rapport à la concentration plasmatique idéale

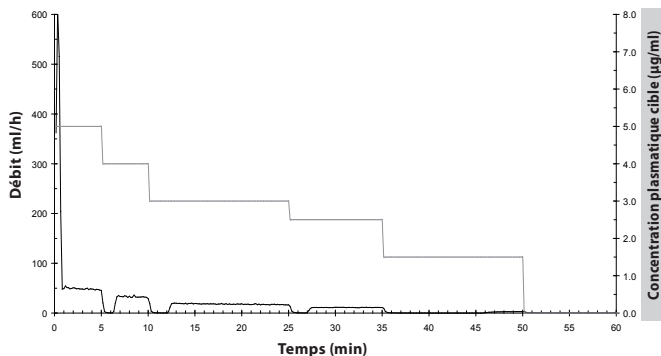
Âge patient : 9 ans
Poids patient : 38 kg
Concentration du médicament : 10 mg/ml
Précision concentration plasmatique : -0,48%



Cible plasmatique, Propofol 2%

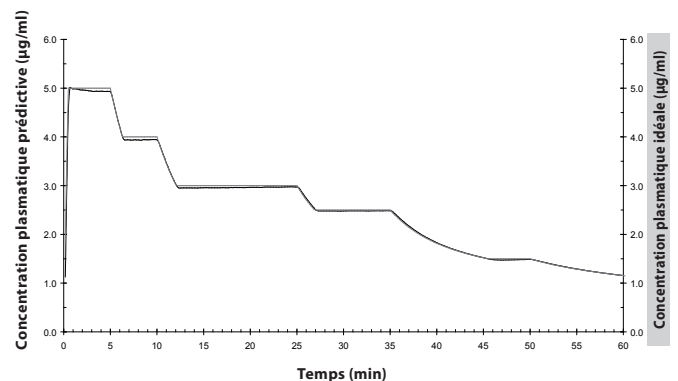
Débit de perfusion comparé à la concentration plasmatique cible

Âge patient : 9 ans
Poids patient : 38 kg
Concentration du médicament : 20 mg/ml
Précision volumétrique : -0,61%



Concentration prévue par rapport à la concentration plasmatique idéale

Âge patient : 9 ans
Poids patient : 38 kg
Concentration du médicament : 20 mg/ml
Précision concentration plasmatique : -0,56%



Introduzione

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

Precauzioni per l'uso del modello TCI

Quando si avvia l'infusione, i modelli farmacocinetici/farmacodinamici e i registri di memoria delle pompe a siringa Alaris® PK sono reimpostati a zero. Pertanto, se per qualsiasi motivo la pompa viene spenta mentre l'infusione è in corso, tutti i dati farmacocinetici/farmacodinamici vengono cancellati, incluso il volume di propofol già somministrato. In queste condizioni, il riavvio della pompa e il proseguimento dell'infusione mentre il paziente ha in circolo una significativa dose residua di farmaco, può provocare una sovrainfusione e una significativa instabilità cardiovascolare. Quindi, in tali situazioni, la pompa non dovrebbe essere riavviata in modalità TCI.

Parametri farmacocinetici e farmacodinamici

Farmaco: Propofol

Modello: Paedfusor

Età da 1 a 12 anni:

$V1 = 458,4 \times \text{peso}$

$V2 = V1 \times k_{12} / k_{21}$

$V3 = V1 \times k_{13} / k_{31}$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{peso}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

Età ≥ 13 :

$V1 = 400,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0678$

Altre micro-costanti come specificato in precedenza

Età ≥ 14 :

$V1 = 342,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0792$

Altre micro-costanti come specificato in precedenza

Età ≥ 15 :

$V1 = 284,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0954$

Altre micro-costanti come specificato in precedenza

Età ≥ 16 :

$V1 = 228,57 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,119$

Altre micro-costanti come specificato in precedenza

Limiti del modello

Il modello Paedfusor è un modello PK a tre compartimenti, sviluppato per l'uso pediatrico. Utilizza l'età e il peso come covarianti ed è stato convalidato in uno studio clinico che ha interessato pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia cardiaca o cateterizzazione cardiaca¹. Si raccomanda agli utenti di leggere con attenzione la pubblicazione, per comprendere le limitazioni del modello e della pubblicazione stessa.

Anche se l'intervallo di età dei pazienti coinvolti nello studio era compreso fra 1 e 15 anni, i pazienti con meno di 3 anni erano solo 5, di cui uno solo con meno di 2 anni. Il peso dei pazienti pediatrici coinvolti nello studio variava da 5 a 53kg, ma solo in 3 pazienti il peso era <10kg. Il modello non dovrebbe quindi essere utilizzato con pazienti di età inferiore a un anno o con peso inferiore a 5kg. Nei pazienti di età inferiore a 3 anni, o con peso inferiore a 10kg, il modello dovrebbe essere utilizzato con la consulenza di anestesisti pediatrici esperti, specializzati in anestesia totale endovenosa pediatrica.

Ricordare che la precisione del modello nei bambini con funzionalità cardiaca normale potrebbe essere diversa da quella riscontrata nella popolazione oggetto dello studio. Inoltre, i bambini su cui è stato svolto lo studio avevano ricevuto fentanyl o alfentanil, che provocano entrambi interazioni farmacocinetiche con il propofol (producendo concentrazioni di propofol maggiori di quelle che si sarebbero riscontrate con una somministrazione di solo propofol).

Come avviene con gli adulti, è improbabile che una singola concentrazione di target sia sufficiente per tutti i pazienti. Risulta quindi necessario osservare attentamente le risposte del paziente e titolare la concentrazione target in funzione dell'effetto clinico. In pazienti pediatrici malati (stato ASA 3 – 4), in particolare con ipotensione o ridotta funzionalità epatica, le concentrazioni target dovrebbero essere selezionate con attenzione. Per ridurre il rischio di instabilità cardiovascolare, si dovrebbero selezionare concentrazioni iniziali inferiori, aumentando il target solo dopo un'attenta valutazione delle condizioni del paziente.

Le concentrazioni di soluzione infusionale consigliate sono 10 mg/ml (1%) o 20 mg/ml (2%). Si noti che la somministrazione di propofol al 2% con siringhe di grande volume in pazienti piccoli, oppure con concentrazioni target ridotte, potrebbe comportare una precisione non ottimale del sistema (vedere di seguito). Al momento della pubblicazione di questo documento, non erano disponibili informazioni relative alle dosi consigliate per la somministrazione del propofol a pazienti pediatrici in modalità TCI. Viene raccomandata la selezione dell'opzione 'Clinical Trial Indicator', disponibile nell'Editor software di Alaris® PK, fino a quando non verranno rese disponibili informazioni sulle dosi consigliate per il modello Paedfusor.

Bibliografia:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

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 il modello farmacocinetico/farmacodinamico specifico 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 a velocità elevata. 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 si riduce al nuovo valore target.

La pompa a siringa Alaris® PK aggiorna il modello farmacocinetico controllando la concentrazione stimata nel plasma (o nel sito effetto) e la velocità di infusione ogni 10 secondi. Il grafico relativo alla velocità di infusione, a pagina 3, 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 (nel plasma o nel sito effetto), è talvolta necessario tenere conto dei limiti fisici del dispositivo, che possono comprendere:

- La velocità di erogazione consentita dal meccanismo della pompa di infusione;
- La velocità di flusso erogabile in base alle dimensioni della siringa;
- I limiti paziente/dose, indicati nelle informazioni di prescrizione, 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 massima specifica del modello.

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 delle prestazioni mostrati a pagina 3, riferiti ad un intervallo di un'ora, dimostrano che in modalità TCI la pompa a siringa Alaris® PK ha una precisione volumetrica media migliore del $\pm 5\%$ ².

Misurando il volume in funzione della velocità di flusso della pompa a siringa Alaris® PK e applicando il risultato ottenuto a 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 3, mostrano le prestazioni tipiche che si ottengono dalla pompa variando la concentrazione target nel plasma (o nel sito effetto) in 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 ideale nel plasma (o nel sito effetto) deriva dall'imprecisione volumetrica del sistema (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 e i ritardi all'avvio possono ridurre la capacità della pompa di calcolare in modo preciso la concentrazione stimata nel plasma (o nel sito effetto), soprattutto se si utilizzano concentrazioni elevate di farmaci, siringhe di grandi dimensioni e basse concentrazioni target nel plasma (o nel sito effetto), poiché il movimento dello stantuffo della siringa nel tempo (proporzionale alla precisione della velocità di flusso) sarà significativamente ridotto.

Nota: per una concentrazione nota del farmaco, l'errore volumetrico è proporzionale all'errore della velocità di somministrazione. Conoscere la precisione del dispositivo riferita a intervalli di tempo diversi può essere utile per valutare l'impatto dell'eventuale somministrazione di farmaci con emivita breve. In questi 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 e/o concentrazioni elevate oppure se il peso del paziente e/o la concentrazione target (nel plasma o nel sito effetto) sono ridotti. 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 sia maggiore del limite inferiore precedentemente 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

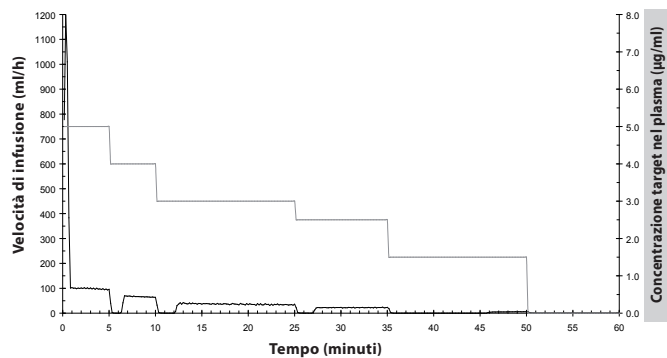
Il modello Paedfusor dovrebbe essere utilizzato solo con le pompe a siringa Alaris® PK con software v3.2.12 e revisioni successive. Si noti che, con la revisione v3.2.12, i valori minimi di età e peso disponibili sono rispettivamente 3 anni e 15kg. Le versioni successive consentono impostazioni minori, rispettivamente di 1 anno e 5kg.

Profili in modalità TCI - Siringa BD da 50ml

Target nel plasma, Propofol 1%

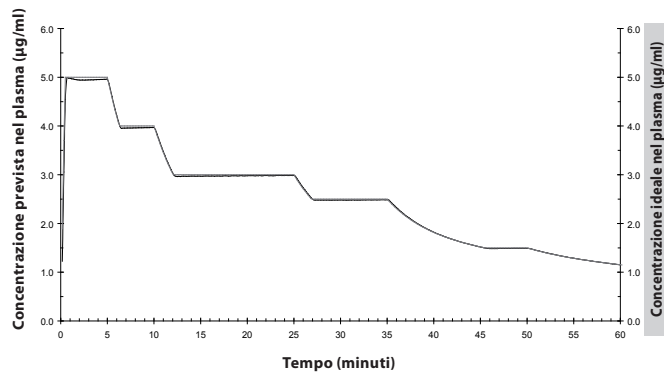
Confronto velocità di infusione/concentrazione target nel plasma

Età del paziente: 9 anni
Peso del paziente: 38 kg
Concentrazione del farmaco: 10 mg/ml
Precisione volumetrica: -0,50%



Confronto tra concentrazione nel plasma stimata e ideale

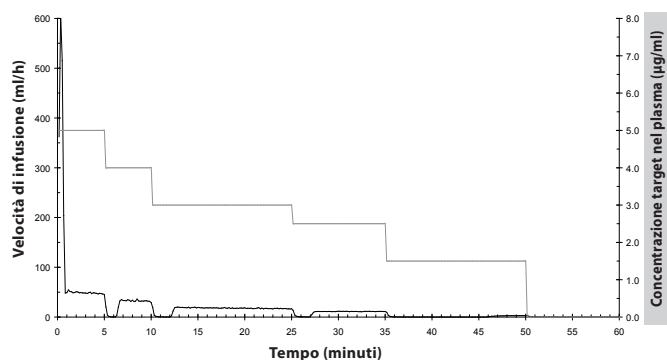
Età del paziente: 9 anni
Peso del paziente: 38 kg
Concentrazione del farmaco: 10 mg/ml
Precisione della concentrazione nel plasma: -0,48%



Target nel plasma, Propofol 2%

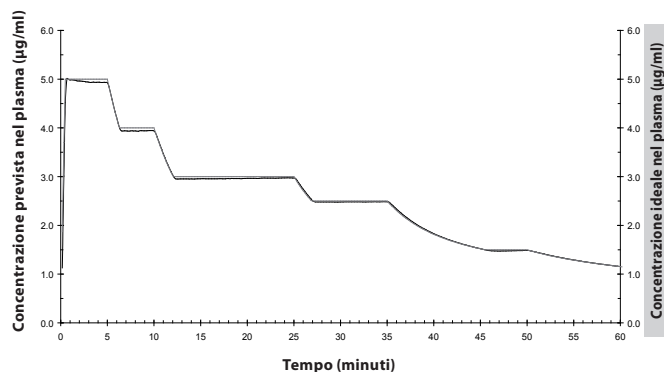
Confronto velocità di infusione/concentrazione target nel plasma

Età del paziente: 9 anni
Peso del paziente: 38 kg
Concentrazione del farmaco: 20 mg/ml
Precisione volumetrica: -0,61%



Confronto tra concentrazione nel plasma stimata e ideale

Età del paziente: 9 anni
Peso del paziente: 38 kg
Concentrazione del farmaco: 20 mg/ml
Precisione della concentrazione nel plasma: -0,56%



Inleiding

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

TCI Voorzorgsmaatregelen

Bij het opstarten van de infusie worden de farmacokinetische / farmacodynamische modellen en geheugenregisters in de Alaris® PK spuitpomp gereset naar nul. Daarom zullen alle actuele farmacokinetische / farmacodynamische modelgegevens, inclusief het volume van reeds toegediende propofol, verloren gaan als de pomp wordt uitgeschakeld tijdens de chirurgische procedure. Onder dergelijke omstandigheden kan het inschakelen van de pomp en het opnieuw opstarten van de infusie terwijl er al een aanzienlijke resthoeveelheid geneesmiddel in de patiënt aanwezig is, leiden tot overinfusie en significante cardiovasculaire instabiliteit. De pomp mag daarom onder dergelijke omstandigheden niet opnieuw in TCI modus worden opgestart.

Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

Geneesmiddel: Propofol

Model: Paedfusor

Leeftijd 1 -12 jaar:

$V1 = 458,4 \times \text{gewicht}$

$V2 = V1 \times k12 / k21$

$V3 = V1 \times k13 / k31$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{gewicht}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

Leeftijd ≥ 13 :

$V1 = 400,0 \times \text{gewicht}$

$k_{10} = 0,0678$

Overige microconstanten zoals hierboven

Leeftijd ≥ 14 :

$V1 = 342,0 \times \text{gewicht}$

$k_{10} = 0,0792$

Overige microconstanten zoals hierboven

Leeftijd ≥ 15 :

$V1 = 284,0 \times \text{gewicht}$

$k_{10} = 0,0954$

Overige microconstanten zoals hierboven

Leeftijd ≥ 16 :

$V1 = 228,57 \times \text{gewicht}$

$k_{10} = 0,119$

Overige microconstanten zoals hierboven

Beperkingen van het model

Het Paedfusor-model is een driecompartimenten-PK-model dat ontwikkeld is voor gebruik bij kinderen. Het model gebruikt leeftijd en gewicht als covariaten en het is gevalideerd in een klinische studie onder kinderen die hartchirurgie of hartkatheterisatie ondergingen¹. Wij adviseren de gebruiker de publicatie zorgvuldig te lezen, zodat men de beperkingen van het model en de publicatie begrijpt.

Hoewel de leeftijd in de studie tussen de 1 en 15 jaar lag, waren er slechts 5 patiënten jonger dan 3 jaar, waarvan 1 jonger dan 2 jaar. Het gewicht van de kinderen in de studie varieerde van 5 tot 53 kilogram, maar slechts 3 kinderen hadden een lichaamsgewicht van <10 kg. Het model kan derhalve niet worden gebruikt voor kinderen jonger dan 1 jaar, of voor kinderen die minder wegen dan 5 kg. Bij kinderen onder de 3 jaar, of met een gewicht van minder dan 10 kg, dient het model uitsluitend gebruikt te worden door pediatrie anesthesisten met een uitgebreide ervaring en een speciale belangstelling voor volledige intraveneuze anesthesie bij kinderen.

De modelnauwkeurigheid kan bij kinderen met een normale hartfunctie anders zijn dan die in de studiepopulatie werd gezien. De kinderen in de studie ontvingen bovendien fentanyl of alfentanil, die beide farmacokinetische wisselwerking vertonen met propofol (waardoor de propofolconcentraties hoger waren dan wanneer er alleen propofol was toegediend).

Net als bij volwassenen is er geen bepaalde doelconcentratie die voor alle patiënten voldoende is. Het blijft daarom noodzakelijk de reacties van de patiënt zorgvuldig te observeren en de doelconcentratie te titreren afhankelijk van het klinische effect. Bij zieke kinderen (ASA status 3 - 4), met name bij kinderen met hypotensie of een gestoorde leverfunctie, dienen de doelconcentraties uiterst zorgvuldig bepaald te worden. Om het risico op cardiovasculaire instabiliteit te beperken, dienen aanvankelijk lage doelconcentraties gebruikt te worden, die pas na zorgvuldige beoordeling van de patiënt verhoogd kunnen worden.

De aanbevolen infuusconcentratie is 10 mg/ml (1%) of 20 mg/ml (2%). De toediening van 2% propofol met grote spuiten bij kleine kinderen, of bij lage targetconcentraties kan leiden tot een suboptimale systeem nauwkeurigheid (zie hieronder). Bij het ter perse gaan van dit document bestaat er geen voorschriftinformatie advies voor TCI-propofoltoediening bij kinderen. Aanbevolen wordt de "Clinical Trial Indicator"-optie in de Alaris® PK Editor software in te stellen totdat informatie voor het voorschrijven ter beschikking komt voor het Paedfusor-model.

Literatuurverwijzingen:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

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 de 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 (of effectsite) de nieuwe doelwaarde bereikt.

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

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

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

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

Door het volume van het door de Alaris® PK spuitpomp geleverde flowsnelheidsprofiel te meten en de uitkomst vervolgens in een omgekeerd farmacokinetisch model in te voeren, kan de voorspelde plasma- (of effect-) concentratie uit de flowsnelheid worden berekend. Dit wordt geïllustreerd op pagina 21, waar de kenmerkende prestatie van het systeem is afgezet tegen de wijzigingen in de targetplasma- (of effect-) concentratie voor een gangbaar, geïdealiseerd profiel. Voor datzelfde beoogde profiel is de afwijking van de voorspelde plasma- (of effect-) concentratie (terugberekend uit het verkregen volume) ten opzichte van de verwachte ideale plasma- (of effect-) concentratie 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 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 doelconcentraties (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 prestatieprofielen 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 target- (plasma- of effect-) concentraties. Als de systeemnauwkeurigheid van belang is, wordt het gebruik van onderhoudssnelheden van minder dan 1,0 ml/u niet aanbevolen; spuitmaten, geneesmiddelconcentraties/oplossingen en target- (plasma- of effect-) concentraties dienen zodanig te worden geselecteerd dat de onderhoudssnelheid hoger is dan deze ondergrens.

Opmerking:

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

² 95% Betrouwbaarheid / 95% Populatie.

Profielen op basis van de TCI-modus

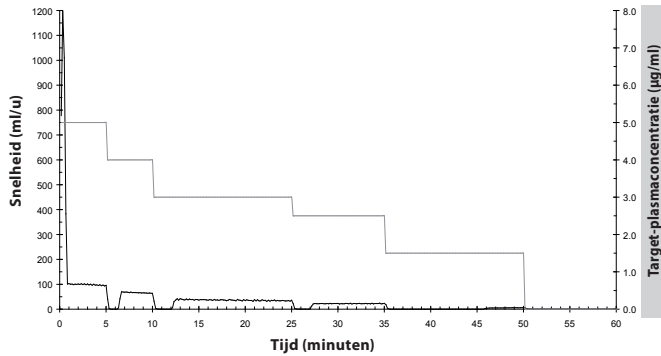
Het Paedfusor-model dient uitsluitend gebruikt te worden bij de Alaris® PK spuitpomp met software-revisie v3.2.12 en hoger. De minimumleeftijd en het minimumgewicht bij revisie v3.2.12 is respectievelijk 3 jaar en 15 kg. Latere versies maken instellingen tot 1 jaar en 5 kg mogelijk.

Profielen van TCI modus - BD 50 ml spuit

Targetplasma, Propofol 1%

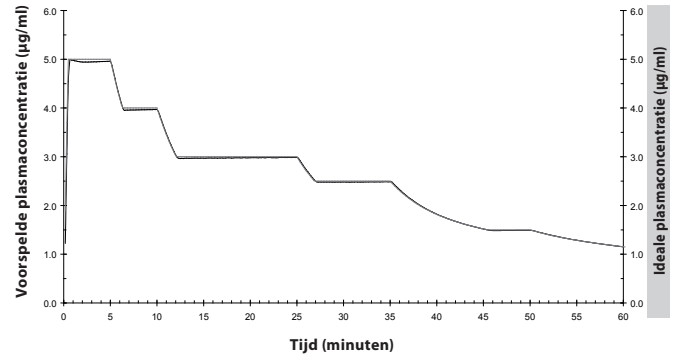
Infuussnelheid versus targetplasmaconcentratie.

Leeftijd patiënt: 9 jaar
Gewicht patiënt: 38 kg
Concentratie geneesmiddel: 10 mg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: -0,50%



Voorspelde versus ideale plasmaconcentratie

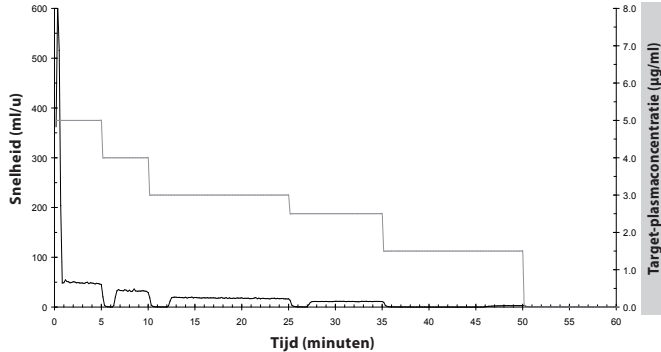
Leeftijd patiënt: 9 jaar
Gewicht patiënt: 38 kg
Concentratie geneesmiddel: 10 mg/ml
Nauwkeurigheid plasmaconc.: -0,48%



Targetplasma, Propofol 2%

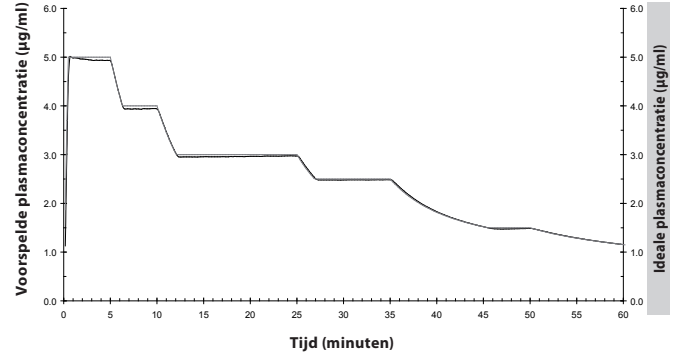
Infuussnelheid versus target-plasmaconcentratie

Leeftijd patiënt: 9 jaar
Gewicht patiënt: 38 kg
Concentratie geneesmiddel: 20 mg/ml
Volumetrische nauwkeurigheid: -0,61%



Voorspelde versus ideale plasmaconcentratie

Leeftijd patiënt: 9 jaar
Gewicht patiënt: 38 kg
Concentratie geneesmiddel: 20 mg/ml
Nauwkeurigheid plasmaconc.: -0,56%



Innledning

Dette tillegget må leses sammen med bruksanvisningen for Alaris® PK Sprøytepumpe. Formålet med dette tillegget er å tilby ekstra materiale ved bruk av en medikamentkonfigurasjon basert på modellen Propofol – Paedfusor. Før denne medikament-/modellkombinasjonen kan brukes, må det opprettes et egnet datasett. Se bruksanvisningen for Alaris® PK Editor-programvaren.

TCI-forholdsregler

Når infusjonen startes opp, blir de farmakokinetiske/farmakodynamiske modellene og minneregistrene i Alaris® PK Sprøytepumpe tilbakestilt til null. Hvis pumpen av en eller annen grunn slås av under den kirurgiske prosedyren, vil derfor all aktuell farmakokinetisk/farmakodynamisk modellinformasjon, inkludert propofolvolumet som allerede er administrert, gå tapt. Under slike omstendigheter kan det å slå på pumpen og starte infusjonen på nytt mens pasienten har en restdose av medikamentet, føre til en overinfusjon og betydelig kardiovaskulær instabilitet. Derfor må ikke pumpen startes igjen i TCI-modus under slike forhold.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske parametere

Medikament: Propofol

Modell: Paedfusor

Alder 1 – 12 år:

$V1 = 458,4 \times \text{vekt}$

$V2 = V1 \times k_{12} / k_{21}$

$V3 = V1 \times k_{13} / k_{31}$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{vekt}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

Alder ≥ 13 :

$V1 = 400,0 \times \text{vekt}$

$k_{10} = 0,0678$

Andre mikrokonstanter som ovenfor

Alder ≥ 14 :

$V1 = 342,0 \times \text{vekt}$

$k_{10} = 0,0792$

Andre mikrokonstanter som ovenfor

Alder ≥ 15 :

$V1 = 284,0 \times \text{vekt}$

$k_{10} = 0,0954$

Andre mikrokonstanter som ovenfor

Alder ≥ 16 :

$V1 = 228,57 \times \text{vekt}$

$k_{10} = 0,119$

Andre mikrokonstanter som ovenfor

Modellbegrensninger

Paedfusor-modellen er en 3 - compartment PK modell som er utviklet for bruk hos barn. Den bruker alder og vekt som kovarianter, og har vært validert i én klinisk studie med barn som ble behandlet med hjertekirurgi eller hjertekateterisering¹. Vi anbefaler at brukerne leser publikasjonen grundig for å forstå begrensningene for modellen og publikasjonen.

Aldersområdet i studien var mellom 1 og 15 år, men det var bare 5 pasienter som var yngre enn 3 år, og av disse var det bare 1 som var yngre enn 2 år. Vekten til barna i studien varierte fra 5 til 53 kg, men bare 3 barn hadde en kroppsvekt på > 10 kg. Modellen må derfor ikke brukes for barn som er yngre enn 1 år, eller som veier mindre enn 5 kg. Hos barn som er yngre enn 3 år, eller som veier mindre enn 10 kg, bør modellen bare brukes av pediatrike anestesileger som har bred erfaring og er spesielt interessert i total intravenøs anestesi hos barn.

Det må tas i betraktning at modellnøyaktighet hos barn med normal hjertefunksjon kan være forskjellig fra den som ble funnet i studiepopulasjonen. I tillegg fikk barna i studien fentanyl eller alfentanil, som begge viser farmakokinetiske interaksjoner med propofol (fører til større propofolkonsentrasjoner enn det som ville blitt funnet hvis propofol ble administrert alene).

Som hos voksne, er det lite trolig at én målkonsentrasjon kan passe for alle pasienter. Det er derfor nødvendig å observere pasientresponsen nøye, og titrere målkonsentrasjonen i samsvar med den kliniske effekten. Hos syke barn (ASA-status 3–4), særlig hos dem med hypotensjon eller nedsatt leverfunksjon, må målkonsentrasjonene velges med forsiktighet. For å redusere risikoen for kardiovaskulær instabilitet bør det velges lavere målkonsentrasjoner ved oppstart, og målkonsentrasjonene bør bare økes etter grundig vurdering av pasienten.

Den anbefalte infusatkonsentrasjonen er 10 mg/ml (1 %) eller 20 mg/ml (2 %). Vær oppmerksom på at administrasjon av 2 % propofol fra store sprøyter hos små barn, eller ved lave målkonsentrasjoner, kan føre til suboptimal systemnøyaktighet (se nedenfor). Ved utgivelsen av dette dokumentet er ingen forskrivningsinformasjon anbefalt for administrasjon av TCI-propofol hos barn. Det anbefales at alternativet "Clinical Trial Indicator" aktiveres i Alaris® PK Editor-programvaren til forskrivningsinformasjon for Paedfusor-modellen er tilgjengelig.

Referanser:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

Profiler fra TCI-modus

Ved målinfusjon i TCI-modus vil Alaris® PK Sprøytepumpe automatisk beregne infusjonshastighetsprofilen fra den spesifikke farmakokinetiske/farmakodynamiske modellen for det valgte medikamentet. Denne delen av bruksanvisningen er ment å hjelpe brukerne 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 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), vanligvis resultere i at infusjonshastigheten reduseres til null inntil ny innstilt målkonsentrasjon (plasma eller effekt) nås.

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

Pumpen løser de farmakokinetiske/farmakodynamiske algoritmene slik at målkonsentrasjonen (plasma eller effekt) oppnås så raskt og nøyaktig som mulig. Brukeren kan imidlertid ha behov for å ta i betraktning begrensningene på det fysiske systemet når det gjelder å oppnå målkonsentrasjonen (plasma eller effekt). Dette inkluderer:

- Begrensningen av infusjonshastigheten som tillates av infusjonspumpemekanismen
- Begrensningen av infusjonshastigheten tillatt av sprøytestørrelsen
- Pasient/medikamentdosebegrensning ut fra forskrivningsinformasjonen for å sikre trygg levering
- Variasjonen i den enkelte pasientens reaksjon for å oppnå plasmakonsentrasjonen (eller effekt)
- Den modellspesifikke hastighetsbegrensningen

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

Ved å måle volumet fra infusjonshastighetsprofilen som leveres fra Alaris® PK Sprøytepumpe, og så introdusere denne i en motsatt farmakokinetisk modell, kan den forutsatte konsentrasjonen (plasma eller effekt) beregnes fra infusjonshastigheten. Disse er illustrert på side 24, og viser systemets typiske ytelse mot endringer i målkonsentrasjonen (plasma eller effekt) for en typisk, idealisert profil. For samme målprofil er avviket av den forutsatte konsentrasjonen (plasma eller effekt) (bakoverberegnet fra innhentet volum) fra den forventede ideelle konsentrasjonen (plasma eller effekt) resultatet av systemets volumetriske uøyaktighet (pumpe og sprøyte). Alaris® PK Sprøytepumpe vil spore den forutsatte konsentrasjonen (plasma eller effekt) til innen $\pm 5\%$ av den som er beregnet gjennom den farmakokinetiske modellen over en periode på én time. Uøyaktigheter i infusjonshastighet og oppstartsforsinkelser kan redusere nøyaktigheten til den beregnede konsentrasjonen (plasma eller effekt), spesielt der høye sprøytemedikamentkonsentrasjoner brukes sammen med store sprøyter og lav målkonsentrasjon (plasma eller effekt), 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, som kan skje ved bruk av store sprøyter, høye sprøytekoncentrasjoner, lav pasientvekt og lave målkonsentrasjoner (plasma eller effekt). For bruk der systemnøyaktighet er viktig, anbefales ikke vedlikeholdshastigheter som er lavere enn 1,0 ml/t, og sprøytestørrelser, medikamentkonsentrasjoner/fortynninger og målkonsentrasjoner (plasma eller effekt) skal velges deretter for å sikre at vedlikeholdshastigheten overstiger denne nedre grensen.

Merk:

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

² 95 % sikkerhet / 95 % populasjon.

Profiler fra TCI-modus

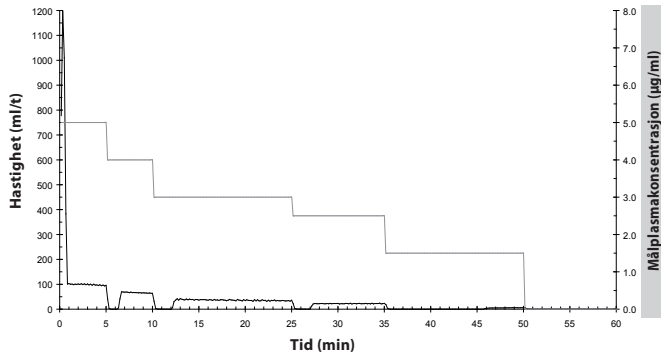
Paedfusor-modellen må bare brukes sammen med Alaris® PK Sprøytepumper med programvarerevisjon v3.2.12 og nyere. Vær oppmerksom på at med revisjon v3.2.12 er minimumsalder og -vekt tilgjengelig med henholdsvis 3 år og 15 kg. Nyere versjoner tillater innstillinger ned til 1 år og 5 kg.

Profiler fra TCI-modus – BD 50 ml sprøyte

Målplasma, propofol 1 %

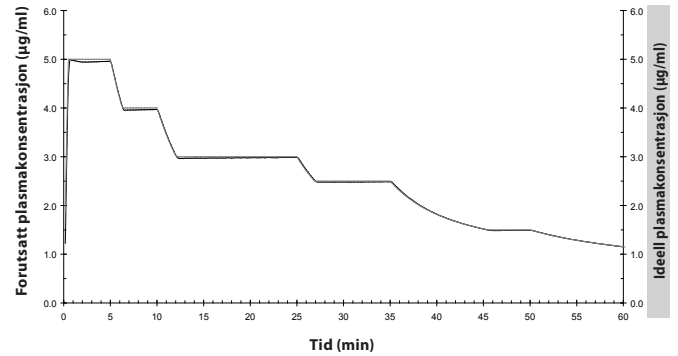
Infusjonshastighet kontra målplasmakonsentrasjon

Pasientens alder: 9 år
Pasientens vekt: 38 kg
Medikamentkonsentrasjon: 10 mg/ml
Volumetrisk nøyaktighet: -0,50 %



Forutsatt kontra ideell plasmakonsentrasjon

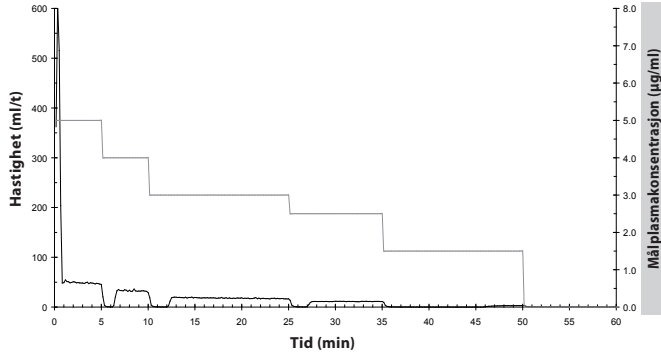
Pasientens alder: 9 år
Pasientens vekt: 38 kg
Medikamentkonsentrasjon: 10 mg/ml
Plasmakonsentrasjonsnøyaktighet: -0,48 %



Målplasma, propofol 2%

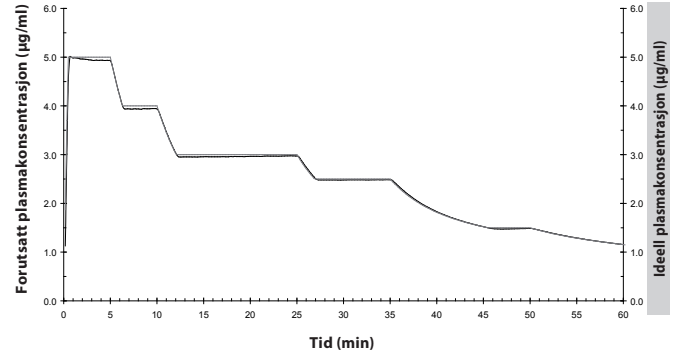
Infusjonshastighet kontra målplasmakonsentrasjon

Pasientens alder: 9 år
Pasientens vekt: 38 kg
Medikamentkonsentrasjon: 20 mg/ml
Volumetrisk nøyaktighet: -0,61 %



Forutsatt kontra ideell plasmakonsentrasjon

Pasientens alder: 9 år
Pasientens vekt: 38 kg
Medikamentkonsentrasjon: 20 mg/ml
Plasmakonsentrasjonsnøyaktighet: -0,56 %



Introdução

Esta adenda deve ser utilizada em conjunto com as Instruções de Utilização da Bomba de Seringa Alaris® PK. O objectivo desta adenda consiste em fornecer material adicional para o funcionamento aquando da utilização de uma configuração de medicamentos baseada numa combinação Propofol – modelo Paedfusor. Para utilizar esta combinação de medicamento / modelo, é necessário criar uma base de dados adequada; consultar as Instruções de Utilização do Software Alaris® PK Editor Software.

Precauções com o TCI

No início da infusão, os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e registos de memória 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, incluindo o volume de propofol já administrado, serão perdidas. Nestas circunstâncias, o facto de se 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 e numa significativa instabilidade cardiovascular. Por conseguinte, nestas circunstâncias, a bomba não deve ser reiniciada no modo TCI.

Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos

Medicamento: Propofol

Modelo: Paedfusor

Idades entre 1 e 12 anos:

$V1 = 458,4 \times \text{peso}$

$V2 = V1 \times k12 / k21$

$V3 = V1 \times k13 / k31$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{peso}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

Idade ≥ 13 :

$V1 = 400,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0678$

Outras micro-constantes como acima

Idade ≥ 14 :

$V1 = 342,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0792$

Outras micro-constantes como acima

Idade ≥ 15 :

$V1 = 284,0 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,0954$

Outras micro-constantes como acima

Idade ≥ 16 :

$V1 = 228,57 \times \text{peso}$

$k_{10} = 0,119$

Outras micro-constantes como acima

Restrições do modelo

O modelo Paedfusor consiste num modelo PK com três compartimentos desenvolvido para a utilização em crianças. Este modelo utiliza a idade e o peso como covariáveis e foi validado num estudo clínico que envolveu crianças que estavam a ser submetidas a cirurgias cardíacas ou a cateterização cardíaca¹. Recomendamos que os utilizadores leiam atentamente a publicação, de modo a compreenderem as limitações do modelo e a publicação.

Embora o intervalo de idade no estudo fosse entre 1 e 15 anos de idade, apenas 5 dos doentes tinham menos de 3 anos de idade, dos quais apenas 1 tinha menos de 2 anos. O peso das crianças que participaram no estudo oscilou entre os 5 e 53 kg, mas apenas 3 crianças tinham um peso corporal inferior a 10Kg. Deste modo, o modelo não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 1 ano ou com um peso inferior a 5 kg. Em crianças com menos de 3 anos de idade ou com um peso inferior a 10 kg, o modelo só deve ser utilizado por anestesistas pediátricos especialistas com uma vasta experiência e um interesse especial pela anestesia intravenosa total em crianças.

Deve lembrar-se que a precisão do modelo em crianças com uma função cardíaca normal pode ser diferente da presente na população do estudo. Além de que, as crianças que participaram no estudo receberam fentanil ou alfentanil, exibindo ambas as substâncias interações farmacocinéticas com o propofol (originando concentrações mais elevadas de propofol em relação às que seriam encontradas se o propofol fosse administrado isoladamente).

Tal como nos adultos, é pouco provável que uma única concentração-alvo seja suficiente para todos os doentes. Deste modo, continua a ser necessário vigiar atentamente as reacções do doente e ajustar a concentração-alvo de acordo com o efeito clínico. Em crianças cujo estado de saúde é precário (estado ASA 3 – 4), particularmente os que apresentam hipotensão ou uma função hepática debilitada, as concentrações-alvo devem ser cuidadosamente seleccionadas. Para reduzir o risco de instabilidade cardiovascular, devem ser inicialmente seleccionadas concentrações-alvo mais reduzidas, podendo posteriormente ser aumentadas apenas após uma cuidadosa avaliação do doente.

A concentração recomendada do infusado é 10 mg/ml (1%) ou 20 mg/ml (2%). Note que a administração de 2% de propofol a partir de seringas de grande dimensão em crianças pequenas ou em reduzidas concentrações-alvo, podem resultar numa precisão do sistema inferior à ideal (ver em baixo). Aquando da publicação deste documento, não existem quaisquer informações de prescrição para a administração de propofol por TCI em crianças. Recomenda-se que a opção 'Clinical Trial Indicator' seja definida no Alaris® PK Editor Software até que estejam disponíveis informações relativamente à prescrição para o modelo Paedfusor.

Bibliografia:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

Perfis para o modo TCI

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

² 95% de Confiança / 95% da População.

Perfis para o modo TCI

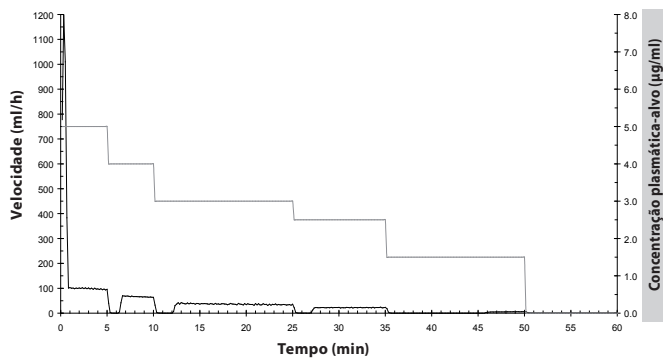
O modelo Paedfusor deve apenas ser utilizado com as Bombas de seringa Alaris® PK com a revisão de software v3.2.12 e superior. Deve fazer-se menção que, com a revisão v3.2.12, a idade e peso mínimos disponíveis é de 3 anos e 15 kg respectivamente. As versões posteriores permitem definições até 1 ano de idade e 5 kg de peso.

Perfis para o modo TCI – Seringa BD 50ml

Plasma-alvo, Propofol 1%

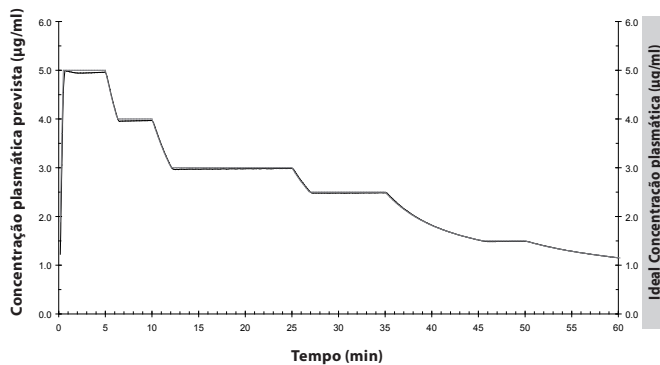
Velocidade de infusão vs Concentração plasmática-alvo

Idade do doente: 9 anos
Peso do doente: 38 kg
Concentração do medicamento: 10 mg/ml
Precisão volumétrica: -0,50%



Concentração plasmática prevista vs Concentração plasmática ideal

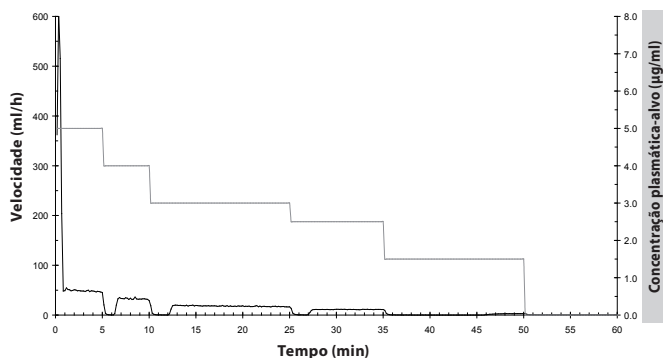
Idade do doente: 9 anos
Peso do doente: 38 kg
Concentração do medicamento: 10 mg/ml
Precisão da concentração plasmática: -0,48%



Plasma-alvo, Propofol 2%

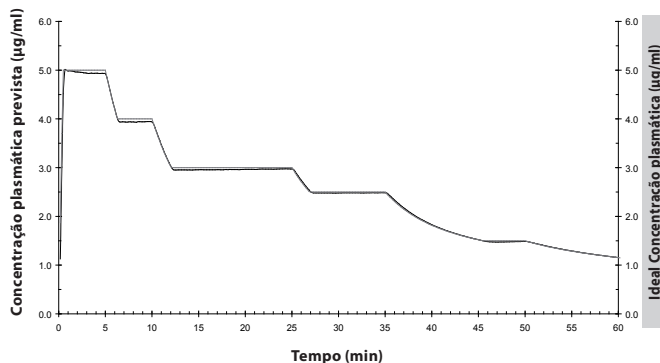
Velocidade de infusão vs Concentração plasmática-alvo

Idade do doente: 9 anos
Peso do doente: 38 kg
Concentração do medicamento: 20 mg/ml
Precisão volumétrica: -0,61%



Concentração plasmática prevista vs Concentração plasmática ideal

Idade do doente: 9 anos
Peso do doente: 38 kg
Concentração do medicamento: 20 mg/ml
Precisão da concentração plasmática: -0,56%



Inledning

Detta tillägg ska användas tillsammans med bruksanvisningen för Alaris® PK sprutpump. Syftet med det här tillägget är att tillhandahålla ytterligare information om användning när en läkemedelskonfiguration som bygger på Propofol – modell Paedfusor används. För att kunna använda den här kombinationen av läkemedel och modell, måste du skapa en lämplig datainställning. Se bruksanvisningen för Alaris® PK Editor.

TCI försiktighetsåtgärder

När du startar infusionen nollställs farmakokinetik-/farmakodynamikmodellerna och minnesregistren i Alaris® PK sprutpump. Det innebär att om pumpen av någon anledning stängs av under det kirurgiska ingreppet försvinner all aktuell information om farmakokinetik-/farmakodynamikmodellerna, inklusive den redan administrerade propofolvolymen. Om du i en sådan situation sätter på pumpen och startar om infusionen när patienten erhållit en avsevärd kvarvarande drogdos, kan överinfusion inträffa och betydande kardiovaskulär instabilitet uppstå. Av denna anledning får pumpen inte startas om i TCI-läge under dessa omständigheter.

Farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar

Läkemedel: Propofol

Modell: Paedfusor

Ålder 1 - 12 år:

$V1 = 458,4 \times \text{vikt}$

$V2 = V1 \times k12 / k21$

$V3 = V1 \times k13 / k31$

$k_{10} = 0,1527 \times \text{vikt}^{-0,3}$

$k_{12} = 0,114$

$k_{13} = 0,0419$

$k_{21} = 0,055$

$k_{31} = 0,0033$

Ålder ≥ 13 :

$V1 = 400,0 \times \text{vikt}$

$k_{10} = 0,0678$

Andra mikro-konstanter som ovan

Ålder ≥ 14 :

$V1 = 342,0 \times \text{vikt}$

$k_{10} = 0,0792$

Andra mikro-konstanter som ovan

Ålder ≥ 15 :

$V1 = 284,0 \times \text{vikt}$

$k_{10} = 0,0954$

Andra mikro-konstanter som ovan

Ålder ≥ 16 :

$V1 = 228,57 \times \text{vikt}$

$k_{10} = 0,119$

Andra mikro-konstanter som ovan

Modellrestriktioner

Modellen Paedfusor är en PK-modell med tre kompartiment som utvecklats särskilt för barn. Den använder ålder och vikt som kovariater och har validerats i en klinisk studie av barn under hjärtoperationer eller hjärkateterisering¹. Vi rekommenderar att användarna läser publikationen noggrant så att de är införstådda med modellens och publikationens begränsningar.

Trots att studien omfattade åldrar mellan 1 och 15 år, var endast 5 patienter yngre än 3 år och av dessa var endast 1 yngre än 2 år. Barnen i studien vägde mellan 5 och 53 kg, men endast 3 barn hade en kroppsvikt på <10 kg. Modellen bör därför inte användas på barn som är yngre än 1 år och som väger mindre än 5 kg. För barn som är yngre än 3 år eller väger mindre än 10 kg, ska modellen endast användas av överläkare specialiserade inom pediatrik anesthesi med omfattande erfarenhet och särskilt intresse av total intravenös anesthesi av barn.

Man bör ha i åtanke att modellens noggrannhet hos barn med normal hjärtfunktion kan skilja sig från den som observerats i studiepopulationen. Barn i studien fick också fentanyl eller alfentanil, vilka båda uppvisar farmakokinetiska interaktioner med propofol (orsakar högre propofolkoncentrationer än vad som varit fallet om enbart propofol hade administrerats).

På samma sätt som för vuxna patienter är det inte sannolikt att en och samma målkoncentration är tillräcklig för alla patienter. Det är därför nödvändigt att noggrant observera patientens respons och titrera målkoncentrationen i enlighet med den kliniska effekten. För barn som inte är friska (ASA-status 3 - 4), särskilt om de har hypotoni eller nedsatt leverfunktion, måste målkoncentrationerna väljas omsorgsfullt. För att minska risken för kardiovaskulär instabilitet bör lägre inledande målkoncentrationer väljas. Målkoncentrationen bör därefter endast ökas efter noggrann bedömning av patienten.

Den rekommenderade infusatkoncentrationen är 10 mg/ml (1 %) eller 20 mg/ml (2 %). Observera att administration av 2 % propofol från stora sprutor till små barn eller vid låga målkoncentrationer kan resultera i suboptimal systemnoggrannhet (se nedan). Vid publiceringen av detta dokument fanns ingen rekommenderad ordinationsinformation för administrering av TCI-propofol till barn. Vi rekommenderar att du ställer in valet "Clinical Trial Indicator" i programvaran Alaris® PK Editor tills information om ordination av droger är tillgänglig för Paedfusor-modellen.

Litteraturhänvisningar:

- 1 Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC: Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterisation *British Journal of Anaesthesia* **91** (4): 507-13 (2003)
- 2 Absalom et al: 'Paedfusor' pharmacokinetic dataset *British Journal of Anaesthesia* **95** (1): 110-13 (2005)

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 av målkoncentrationen (plasma eller effekt) i normalfallet till att infusionshastigheten minskar till noll tills den förutsagda plasmakoncentrationen (eller effektkoncentrationen) minskar det nya målvärdet.

Alaris® PK sprutpump uppdaterar var tionde sekund den farmakokinetiska modell som driver den förutsagda plasma- eller effektkoncentrationen och infusionshastigheten. Den graf över infusionshastighet som visas på sidan 3, uppmättes enligt det protokoll som beskrivs i standarden IEC60601-2-24¹, där dataprovprioden 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 beträffande hur plasma- (eller effekt-)koncentrationen uppnås;
- Modellens specifika maxhastighet.

En rättvisande 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 3, har Alaris® PK sprutpump under 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 härrör från Alaris® PK sprutpump och sedan för in denna i en omvänd farmakokinetisk modell, kan den förutsagda plasmakoncentrationen (eller effektkoncentrationen) beräknas utifrån flödeshastigheten. Detta illustreras på sidan 3, vilket visar systemets vanliga funktion kontra ändringar i målplasmakoncentrationen för en typisk, idealisk profil. För samma målprofil härrör skillnaden mellan den förutsagda plasmakoncentrationen (tillbakaräknad från den volym som samlats) och den förväntade idealplasmakoncentrationen från den volymetriska inexacthet som finns i systemet (pump och spruta). Alaris® PK sprutpump spårar den förutsagda 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 noggrannheten för den förutsagda 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 systemets noggrannhet 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) koncentrationer. För tillämpningar 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(plasma eller effekt) 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

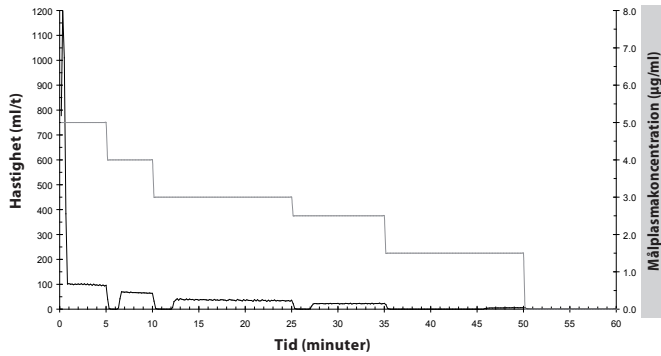
Paedfusor-modellen ska endast användas med Alaris® PK sprutpumpar med programversion v3.2.12 och senare. Observera att med version v3.2.12 är minimiinställningarna för ålder och vikt 3 år respektive 15 kg. I senare versioner tilläts inställningar ned till 1 kg och 5 år.

Profiler från TCI-läge - BD 50 ml spruta

Målplasma, propofol 1 %

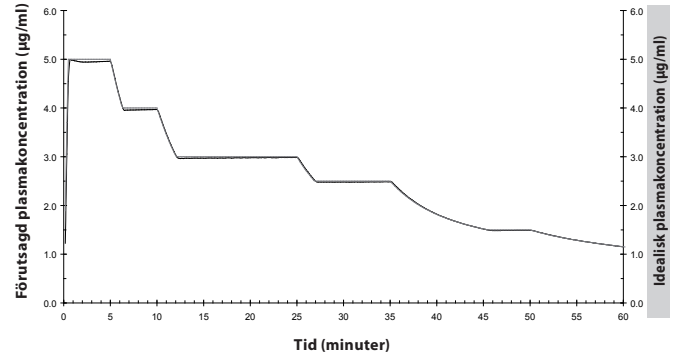
Infusionshastighet kontra målplasmakonzentration

Patientens ålder: 9 år
Patientens vikt: 38 kg
Drogkoncentration: 10 mg/ml
Volymetrisk noggrannhet: -0.50%



Förutsagd kontra idealisk plasmakonzentration

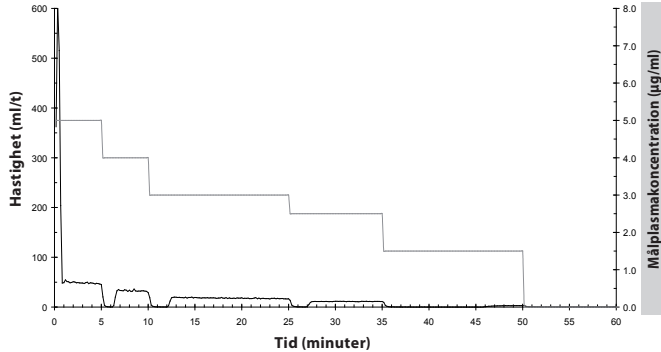
Patientens ålder: 9 år
Patientens vikt: 38 kg
Drogkoncentration: 10 mg/ml
Plasmakonc. noggrannhet: -0.48%



Målplasma, propofol 2 %

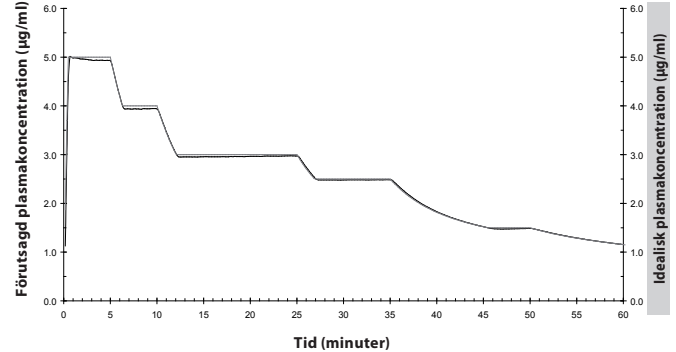
Infusionshastighet kontra målplasmakonzentration

Patientens ålder: 9 år
Patientens vikt: 38 kg
Drogkoncentration: 20 mg/ml
Volymetrisk noggrannhet: -0.61%



Förutsagd kontra idealisk plasmakonzentration

Patientens ålder: 9 år
Patientens vikt: 38 kg
Drogkoncentration: 20 mg/ml
Plasmakonc. noggrannhet: -0.56%



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

1000DF00447 Issue 1