

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CUSTODIOL®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Lösung enthalten:

0,8766 g	Natriumchlorid	=	15,0	mmol
0,6710 g	Kaliumchlorid	=	9,00	mmol
0,8132 g	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	=	4,00	mmol
0,0022 g	Calciumchlorid-Dihydrat	=	0,015	mmol
27,9289 g	Histidin	=	180,0	mmol
3,7733 g	Histidinhydrochlorid-Monohydrat	=	18,0	mmol
0,4085 g	Tryptophan	=	2,00	mmol
5,4651 g	Mannitol	=	30,0	mmol
0,1461 g	2-Ketoglutar säure	=	1,00	mmol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Konservierung von Organen (Perfusion und Kardioplegie)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kardioplegie bei kardiochirurgischen Eingriffen, Schutz von Organen bei Eingriffen in Bluteleere (Herz, Niere, Leber), Konservierung von Organtransplantaten (Herz, Niere, Leber, Pankreas), Konservierung von Venen- und Arterientransplantaten und Multiorganprotektion (die die Lunge ausschließen).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

A. Herz

Für das Herz gelten die folgenden Dosierungsrichtwerte:

- Temperatur der Lösung 5°C–8°C
- Perfusionsvolumen:
1 ml Lösung/Minute und Gramm geschätztes Herzgewicht.

(Das normale Herzgewicht beträgt bei einem Erwachsenen rund 0,5 %, bei einem Säugling etwa 0,6 % des Körpergewichts).

- Perfusionsdruck (= Druck in der Aortenwurzel):

Beim Erwachsenen initial 140–150 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 100–110 mmHg; nach Eintritt des Herzstillstandes Reduktion auf 50–70 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 40–50 mm Hg.

Bei Säuglingen und Kleinkindern initial 110–120 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 80–90 mm Hg; nach Eintritt des Herzstillstandes Reduktion auf 40–50 cm Wassersäule, entsprechend 30–40 mm Hg. Bei Patienten mit ausgeprägter Koronarsklerose sollten eher höhere Drücke über längere Zeit aufrechterhalten werden.

- Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit etwa 6-8 Minuten. Um eine homogene Äquilibration des Myokards zu erreichen, sollte diese Zeit keinesfalls unterschritten werden.

- Perfusionstechnik:

Hydrostatische Perfusion unter Kontrolle der Zeit und der Höhe über dem Herzen oder Perfusion über eine Perfusionspumpe unter Kontrolle der Zeit und des Drucks in der Aortenwurzel.

- Kardioplegische Nachperfusion:

Ist nach Einschätzung des Operateurs eine Nachperfusion erforderlich, so ist zunächst unbedingt darauf zu achten, dass die Lösung – wie initial – 5°C–8°C kalt ist. Die Perfusionszeit je Nachperfusion sollte 2-3 Minuten betragen; der Perfusionsdruck sollte jeweils dem Druck in der letzten Minute der initialen kardioplegischen Koronarperfusion entsprechen.

Die Ischämietoleranz des Herzens bei gleichzeitiger systemischer Hypothermie (27°C–29°C) bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist bis zu einer Aortenabklemmzeit von 180 Minuten problemlos.

- Transplantation:

Soll das mit CUSTODIOL® perfundierte Herz transplantiert werden, so muss es zur Gewährleistung der Protektion bis zur Implantation in den Empfänger in CUSTODIOL® (2°C–4°C) gelagert werden.

B. Niere:

Für die Niere können folgende Dosierungsrichtwerte empfohlen werden:

- Temperatur der Lösung: 5°C–8°C

- Perfusionsvolumen:

1,5 ml CUSTODIOL® pro Minute und Gramm geschätztes Nierengewicht (das normale Gewicht der Niere eines Erwachsenen beträgt etwa 150 Gramm).

- Perfusionsdruck (A. renalis):

120–140 cm Wassersäule über Nierenhöhe entsprechend rund 90–110 mm Hg an der Spitze des Perfusionskatheters in der A. renalis.

- Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit 8–10 Minuten. Diese Zeit ist notwendig, um eine homogene Äquilibration des Extrazellularraumes der Niere (inkl. des Interstitiums und des tubulären Systems) zu erreichen, wobei diese Zeit keinesfalls unterschritten werden sollte.

- Flankierende Maßnahmen:

Wichtig im Sinne einer optimalen Ausschöpfung der protektiven Effizienz des CUSTODIOL® an der Niere ist die Sicherung einer ausgeprägten Diurese vor Beginn der Perfusion (pharmakologisch und/oder Hydrierung des Patienten).

- Perfusionstechnik:

Die hydrostatische Perfusion soll unter Kontrolle der Zeit und der Höhe über der Niere oder Perfusion über eine Pumpe unter Kontrolle der Zeit und des Drucks an der Spitze des Perfusionskatheters erfolgen.

- Transplantation:

Soll die mit CUSTODIOL[®] perfundierte Niere transplantiert werden, so muss sie zur Erhaltung der Protektion in 2°C–4°C kaltem CUSTODIOL[®] gelagert und transportiert werden. Eine Protektion kann dann sicher über 48 Stunden erfolgen.

C. Leber

Für die Leber können folgende Dosierungsrichtwerte empfohlen werden:

- Temperatur der Lösung: 5°C–8°C

- Perfusionsvolumen:

Werden Leber, Pankreas und Nieren zusammenhängend in einem so genannten Spenderorganismus protektioniert, ist eine Perfusionsmenge von 150-200 ml CUSTODIOL[®]/kg Körpergewicht erforderlich. Das entspricht bei dieser "Gesamtprotektion" einer Perfusionsmenge an kalter CUSTODIOL[®]-Lösung von 8-12 Liter bei einem ca. 70-80 kg schweren Menschen.

- Perfusionsdruck:

Schwerkraftperfusion (empfohlene Höhe des Behälters der CUSTODIOL[®]-Lösung 1 m über dem OP-Tisch-Niveau).

- Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit etwa 10–15 Minuten. Eine Perfusionszeit von 8 Minuten sollte nicht unterschritten werden.

- Flankierende Maßnahmen:

Bei einem Organspender sollte vor Beginn der Perfusion das Blut heparinisiert werden.

- Perfusionstechnik:

Über entsprechend vorbereitete Perfusionsschläuche (luftleeres System) wird die CUSTODIOL[®]-Lösung in die infrarenale Aorta oder eine Iliakalarterie des Organspenders eingeleitet. Gleichzeitig mit Beginn der Schwerkraftperfusion wird die Vena Cava im Abdomen des Organspenders eröffnet. Der Ausfluss der Lösung kann damit ungehindert erfolgen. Die Lösungsmenge wird insgesamt über die abdominale Aorta appliziert und alle Bauchorgane sind in die Protektion mit einbezogen. Die Gallenwege sollen innerhalb oder außerhalb des Organismus mit minimal 100 ml kalter CUSTODIOL[®]-Lösung gespült werden – meist unter Zuhilfenahme eines kleindimensionierten Katheters.

Wird nur die Leber bzw. nur ein Teil der Leber (z.B. bei der Lebendspende) ohne andere Organe entnommen, so verringert sich das perfundierte Volumen dementsprechend. Entscheidend ist die Perfusionszeit von nicht weniger als 8 Minuten, normalerweise 10-15 Minuten. In diesem Fall ist auf ausreichende Perfusion sowohl des arteriellen als auch des portalvenösen Schenkels zu achten.

- Transplantation:

Die chirurgisch entnommene Leber wird anschließend in kalter CUSTODIOL[®]-Lösung einliegend zur Transplantation verpackt bzw. verschickt. Das Organ muss hierbei völlig mit kalter CUSTODIOL[®]-Lösung bedeckt sein. Ein allgemeiner Konsens besteht darüber, dass kalte Ischämiezeiten von 12-15 Stunden in der Regel nicht überschritten werden sollten.

Wird die Leber ex situ operiert (z.B. Tumor, ENUKLEATION) muss sie während des gesamten Vorgangs in kalter CUSTODIOL[®]-Lösung gelagert sein. Sie wird unmittelbar nach Beendigung dieser sogenannten "bench procedure" autotransplantiert.

D. Pankreasprotektion

Für die Protektion des Pankreas gelten im Rahmen des so genannten Spenderorganismus die unter Punkt C genannten Vorgaben. Das heisst, Temperatur der Lösung, Perfusionsvolumen, Perfusionsdruck und Perfusionszeit sollten analog beachtet werden.

E. Venen- und/oder Arterientransplantate

Das entnommene Venentransplantat (zumeist ein Teil der V. saphena magna) oder alternativ Arterientransplantat (zumeist ein Teil der A. thoracica interna) wird in kalter CUSTODIOL[®]-Lösung (etwa 50-100 ml) bei 5°C – 8°C gekühlt und gelagert. Nach Herausnahme aus der Lösung wird das Venen- oder Arterienstück implantiert.

F. Multiorganprotektion (die die Lunge ausschließen)

Die grundsätzliche Perfusionstechnik ist weitestgehend standardisiert und in den entsprechenden operativen Lehrbüchern dargelegt. Hinsichtlich der Perfusionstechnik wird weltweit grundsätzlich die so genannte Schwerkraftperfusion mit möglichst großlumigem Perfusionssystem verwendet. Die CUSTODIOL[®]-Lösung zeigt auch bei niedriger Temperatur eine ausgesprochen geringe Viskosität. Dies erlaubt die Applikation großer Volumina unter niedrigem Druck auch bei den für die Perfusion notwendigen niedrigen Temperaturen.

Die Zielgröße bei der Multiorganprotektion mit CUSTODIOL[®] ist nicht ein bestimmtes Volumen, sondern eine minimale Zeitvorgabe von ca. 8-10 Minuten. Dies hat zur Folge, dass durch die Applikation großer Volumina kalter CUSTODIOL[®]-Lösung (5°C–8°C) es innerhalb dieser Zeitpunkte zu einer raschen und ausreichenden Kühlung und somit Protektion der Organe kommt.

G. Transport eines Spenderorgans

Die Technik der hypothermen Lagerung ist von Klinik zu Klinik verschieden, wobei sich international mehrheitlich eine so genannte "triple bag technique" durchgesetzt hat.

Der Transport eines entnommenen Organs vom Spender zum Empfänger erfolgt nach Maßgabe des jeweiligen Operateurs in Europa zumeist in einem dafür vorgesehenen sterilen Beutel, wobei das Organ abhängig von der Größe (Herz/Niere) in eiskalte CUSTODIOL[®] Perfusionslösung gelegt wird. Das Organ muss von der Lösung vollständig bedeckt sein. Der Beutel wird z. B. mit einem Klebeband oder Ähnlichem fest verschlossen und wiederum in einen zweiten Behälter, der ebenfalls mit CUSTODIOL[®] Perfusionslösung gefüllt ist, gelegt, um ein Versagen der Isolierung oder Kühlung durch eingeschlossene Luft zu vermeiden. Dieses doppelt gesicherte Organ wird in einen sterilen Plastikbehälter gelegt und der Deckel wird sicher verschlossen. Der Plastikbehälter wird dann in einen Transportcontainer gestellt, in dem sich Eis für den Transport befinden soll. Informationen über den Spender, Kopien der Laboruntersuchungen und auch Blutproben des Spenders sollen beigelegt werden. Der Transport des Spenderorgans in CUSTODIOL[®] Perfusionslösung sollte so rasch wie möglich erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Bisher keine bekannt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CUSTODIOL[®] ist nicht zur intravenösen oder intraarteriellen Anwendung bestimmt, sondern nur zur selektiven Perfusion des stillgelegten Herzens oder der Niere, der Leber oder des Pankreas sowie darüber hinaus zur Oberflächenkühlung bzw. Konservierung des Spenderorgans auf dem Wege vom Spender zum Empfänger und zur Konservierung eines Venentransplantates. CUSTODIOL[®] darf somit nicht zur systemischen Infusion verwandt werden.

Sicherheitshalber sollte bei einer Notoperation am Herzen während der Schwangerschaft die kardioplegische Lösung aus dem rechten Vorhof und Ventrikel des Herzens nach Beendigung der Operation abgesaugt werden.

Je nach Art der zugrunde liegenden Operation, der angewandten Methode, der Dauer des Eingriffs und der Größe des Patienten können bis zu 3 l der kardioplegischen Lösung in den Gesamtkreislauf gelangen. Hieraus kann ein Absinken der Serumspiegel für Calcium und Natrium resultieren. Entsprechende Laborkontrollen sind deshalb durchzuführen.

CUSTODIOL[®] ist nicht zur Auffüllung des Kreislaufvolumens oder zur Substitution von Aminosäuren oder Elektrolyten geeignet.

Die Inaktivierung des Herzens bedingt seine Empfindlichkeit gegen Überdehnung. Daher muss eine Entlastung des linken Ventrikels bei Einleitung der Kardioplegie erfolgen. Für Erwachsenenherzen kann folgende Empfehlung ausgesprochen werden: Die auf 5°C – 8°C abgekühlte Lösung wird durch hydrostatischen Druck (Höhe der Perfusionsflasche anfangs 140 cm über Herzhöhe = 100 mm Hg) oder mit einer volumenkonstanten Pumpe in die Koronararterien perfundiert. Nach Herzstillstand (innerhalb der ersten Minute nach Beginn der Perfusion) sollte die Perfusionsflasche auf etwa 50-70 cm über Herzhöhe gesenkt werden, entsprechend 40-50 mm Hg. Bei Patienten mit ausgeprägten Koronarstenosen ist über eine etwas längere Zeit ein höherer Perfusionsdruck (ca. 50 mm Hg) erforderlich. Die Gesamteinlaufzeit sollte 6-8 Minuten betragen, um eine homogene Äquilibration zu gewährleisten. Auch für kleine Herzen sollte zur Äquilibration die Perfusionsrate 1 ml/Minute/g geschätztes Herzgewicht bei einem Perfusionsdruck von 40-50 mm Hg und einer Perfusiondauer von 6-8 Minuten betragen. Jede nach Einschätzung des Operateurs notwendige Nachperfusion muss – ebenso wie die Erstperfusion – unbedingt mit kalter Lösung (Temperatur 5°C – 8°C) unter Beachtung der empfohlenen Werte vorgenommen werden.

Die Aufhebung der Kardioplegie erfolgt durch Wiedereröffnung der Aorta. Es ist ratsam, das durch die Kardioplegie sehr schlaffe Myokard anfangs mit geringem Blutdruck (arterieller Mitteldruck von 40 mm Hg für ca. 2 Minuten) zu perfundieren. Der zunehmenden Aktivität des Myokards entsprechend, kann dann der Perfusionsdruck normalisiert werden. Häufig kehrt die Herzaktivität mit Spontanrhythmus wieder, anderen Falles genügt in der Regel eine einmalige Defibrillation.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, wie Glykosiden, Diuretika, Nitropräparaten, Antihypertonika, Betarezeptorenblockern und Calciumantagonisten, die insbesondere häufig perioperativ eingesetzt werden, sind nicht bekannt. CUSTODIOL[®] darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Nicht bekannt.

4.9 Überdosierung

Die Aufnahme größerer Volumina in den Systemkreislauf kann zu Volumenüberlastung und Elektrolytstörungen (Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie) führen. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte wird empfohlen.

Die komplette Inaktivierung macht das Myokard gegen eine Überdehnung empfindlich. Auf eine genügende Ventrikeldrainage ist deshalb zu achten. Die empfohlenen Perfusionsvolumina und Drücke sollten nicht überschritten werden. Besondere Vorsicht ist bei Kinder- und Säuglingsherzen geboten.

Bei der Perfusion mit nicht ausreichend gekühlter kardioplegischer Lösung kann ein so genanntes „Calcium-Paradox“ eintreten, das sich nach Wiederanschluss an den Kreislauf in einer Destruktion von Herzmuskelzellen manifestiert. Die Lösung darf deshalb nur gekühlt verwendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Spüllösungen

ATC-Code: B05CX10

CUSTODIOL[®] verlängert die Ischämietoleranz in den zu protektionierenden Organen im Wesentlichen durch zwei Wirkprinzipien:

1. Die Elektrolytzusammensetzung von CUSTODIOL[®] verhindert die Auslösung Energieverbrauchender Aktivierungsprozesse. Dadurch wird der Energiebedarf der Organe auf ein Minimum herabgesetzt.

2. Die anaerobe Energiegewinnung wird durch die zunehmende Hemmung der Glykolyse aufgrund des pH-Abfalls durch die anfallende Milchsäure limitiert. Der Puffer Histidin/Histidin-HCl verlangsamt den pH-Abfall im Gewebe während der Organischämie. Dadurch wird der Wirkungsgrad der anaeroben glykolytischen Energiebereitstellung erhöht.

2-Ketoglutarat ist ein Substrat zur aeroben Energiegewinnung.

Tryptophan wird eine membranprotektive Wirkung zugeschrieben.

Mannitol soll die Entstehung eines Zellödems verhindern. Die Gesamtosmolarität der Lösung liegt geringfügig über der normalen Osmolarität des Plasmas und des Intrazellulärraumes.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Je nach Art und Dauer des Eingriffs, der Operationsmethode und der Größe des Patienten kann das Volumen, das in den Gesamtkreislauf gelangt, zwischen 0,1 und 3,0 Liter betragen.

2-Ketoglutarat wird hauptsächlich über den Zitronensäurezyklus abgebaut. Histidin und Tryptophan werden überwiegend in der Leber verstoffwechselt, z.T. auch renal ausgeschieden.

Mannitol wird unverändert über die Niere eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Aufnahme größerer Volumina in den Systemkreislauf kann zur Volumenüberlastung und Störung im Elektrolythaushalt (Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) führen.

Die Plasmaspiegel der beiden Aminosäuren Tryptophan und Histidin können während der ersten 24 Stunden erhöht sein. Bisher wurden keine negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Kaliumhydroxidlösung

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate

Nur klare, farblose Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Vor Ablauf der Haltbarkeitsdauer kann das Arzneimittel dann nicht mehr verwendet werden, wenn die Lösung übermäßig gelb gefärbt ist, d.h. der Farbton G5 (*Ph. Eur.*) erreicht oder die Lösung stärker als G5 gefärbt ist.

Das Fertigarzneimittel CUSTODIOL[®] soll nach Ablauf des auf der Packung aufgedruckten Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für CUSTODIOL[®] gilt:

Im Kühlschrank (2°C - 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahren.

Die Lösung muss zum Transport gekühlt (2°C - 15°C) werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500	ml Flaschen
1000	ml Flaschen
1000	ml Beutel
2000	ml Beutel
5000	ml Beutel
10 x 500	ml Flaschen
6 x 1000	ml Flaschen
6 x 1000	ml Beutel
4 x 2000	ml Beutel
2 x 5000	ml Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verbrauchte Reste des Arzneimittels CUSTODIOL[®] sind mit Wasser verdünnt dem Abwasser zuzuführen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH

Werner-von-Siemens-Str. 22 - 28

D-64625 Bensheim / Germany

Phone : +49 (0)6251 – 1083-396

Fax : +49 (0)6251 – 1083-175

www.koehler-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

43815.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Tag der Zulassung: 13. November 2001 / Datum der Verlängerung: 11.05.2006 (Antragstellung)

10. STAND DER INFORMATION

05/2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig