

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

CUSTODIOL® Kardioplege Lösung / Organkonservierungslösung

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss CUSTODIOL® vorschriftsmäßig angewendet werden.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CUSTODIOL® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CUSTODIOL® beachten?
3. Wie ist CUSTODIOL® anzuwenden?
4. Welchen Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CUSTODIOL® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CUSTODIOL® und wofür wird es angewendet?

CUSTODIOL ist eine wässrige Lösung mit einem Gemisch aus Elektrolyten und Aminosäuren.

CUSTODIOL® wird verwendet:

- ausschließlich während Herzoperationen und bei Organentnahmen im Rahmen einer Transplantation
- bei künstlich hervorgerufenem und umkehrbarem Herzstillstand bei Operationen am offenen Herzen (Kardioplegie bei kardiochirurgischen Eingriffen)
- zum Schutz von Organen bei Eingriffen in Blutleere (Herz, Niere, Leber)
- zur Konservierung von Organtransplantaten (Herz, Leber, Niere, Pankreas), sowie
- zum Schutz von Venen- und Arterientransplantaten und
- zum Schutz von Organen bei Multiorgantransplantaten (die die Lunge ausschließen)

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CUSTODIOL® beachten?

Custodiol darf nur intraoperativ angewendet werden.

CUSTODIOL® darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstige Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Kinder und Jugendliche

Es sind keine klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt worden.

Anwendung von CUSTODIOL® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei folgenden Arzneimitteln, die insbesondere im Rahmen der Operation und auch häufig davor und danach eingesetzt werden, sind keine Wechselwirkungen bekannt:

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung der Herzschwäche (herzwirksame Glykoside)
- entwässernde Arzneimittel (Diuretika)
- Arzneimittel zur Behandlung der Angina pectoris Beschwerden (z.B. Schmerzen oder Engegefühl im Brustbereich).
- Arzneimittel, die bei Zuständen mit unzureichender Sauerstoffversorgung des Herzmuskels angewendet werden (wie Nitropräparate, Betarezeptorenblocker und Calciumantagonisten)
- blutdrucksenkende Arzneimittel (wie z.B. Betarezeptorenblocker und Calciumantagonisten)

CUSTODIOL® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CUSTODIOL® hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist CUSTODIOL® anzuwenden?

Der Behandlungsplan und die Dosierung müssen durch einen spezialisierten Arzt festgelegt werden. CUSTODIOL® soll nur von medizinischem Fachpersonal, also Arzt oder Krankenschwester bzw. Pfleger angewendet werden.

Wenn eine größere Menge CUSTODIOL® angewendet wurde, als vorgeschrieben

Wenn Sie befürchten, dass bei Ihnen zu viel CUSTODIOL® angewendet wurde, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die Aufnahme von größeren Mengen CUSTODIOL® in den Kreislauf kann zu Volumenüberlastung und Elektrolytstörungen (zu niedriger Blutspiegel an Calcium oder Natrium und zu hoher Blutspiegel an Magnesium oder Kalium) führen. Ihr Arzt wird in diesem Fall regelmäßige Laborkontrollen durchführen.

Hinweis für den Arzt: Informationen zur Überdosierung finden Sie am Ende der Gebrauchsinformation.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkung mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der Daten nicht abschätzbar):

Bei systemischer Anwendung von Custodiol kann es möglicherweise zu einer vorübergehenden Blutdrucksenkung während der Operation kommen. Sonstige Nebenwirkungen sind nicht bekannt bzw. nicht beschrieben worden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CUSTODIOL® aufzubewahren?

CUSTODIOL® muss im Kühlschrank (2° C – 8° C) gelagert werden. Durchstechflasche bzw. Kunststoffbeutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nur klare, farblose Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden. Nur zur einmaligen Entnahme. Unverbrauchte Reste sind zu verwerfen.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CUSTODIOL® enthält:

- Die Wirkstoffe sind:
Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Tryptophan, Mannitol, Calciumchlorid-Dihydrat, Kalium-hydrogen-2-oxopentandioat.

1000 ml CUSTODIOL[®] enthalten 15,0 mmol Natrium (Na⁺).

- Die sonstigen Bestandteile sind:
Wasser für Injektionszwecke und Kaliumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes).

Wie CUSTODIOL[®] aussieht und Inhalt der Packung:

CUSTODIOL[®] liegt als klare Lösung in folgenden Packungsgrößen vor:

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.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28, D-64625 Bensheim
Tel.: 06251 1083-0 - Fax: 06251 1083-146
www.koehler-chemie.de - info@koehler-chemie.de

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Januar 2017

Die folgenden Informationen sind für den Arzt bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Überdosierung

Die Aufnahme größerer Volumina CUSTODIOL[®] in den Systemkreislauf kann zu Volumenüberlastung und Elektrolytveränderungen (Hypocalcämie, Hyponatriämie, Hypermagnesiämie, Hyperkaliämie) führen. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte nach systemischer Applikation wird empfohlen.

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

Bei unsachgemäßer Dauerperfusion mit nicht ausreichend gekühlter kardioplegischer Lösung (>20°C und >15 Minuten) kann ein sogenanntes Calciumparadox initiiert werden, das nach Wiederanschluss an den Kreislauf als Zerstörung der Herzmuskelzellen auftritt. Dieses Risiko entfällt bei Lösungen mit einem Natriumgehalt von < 20 mmol/l, wenn gleichzeitig der Calciumgehalt > 10 µmol/l ist und die Lösung kalt, d.h. <15°C und befristet, d.h. nicht länger als 20 Minuten kontinuierlich perfundiert wird.

Immersion eines ganzen Herzens in kalter CUSTODIOL[®] Lösung stellt dagegen auch über Stunden - z.B. für das Zeitintervall zwischen Entnahme des Organs beim Spender und Transplantation in einen Empfänger - prinzipiell kein Risiko im Sinne eines

Calciumparadoxes dar. Somit ist bei sachgemäßer Applikation ein Calciumparadox selbst unter extremen experimentellen Bedingungen praktisch ausgeschlossen.

Dosierung und Art der Anwendung

A. Herz:

Für das Herz gelten die folgenden Dosierungsrichtwerte:

- Lösungstemperatur: 5-8°C
- Perfusionsvolumen: 1ml Lösung/Minute und Gramm geschätztes Herzgewicht (das normale Herzgewicht beträgt beim Erwachsenen etwa 0,5%, beim Säugling etwa 0,6% des Körpergewichts).
- Perfusionsdruck (= Druck in der Aortenwurzel):
Beim Erwachsenen initial 140-150 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 100 – 110 mm Hg; 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 ausgeprägter Koronarsklerose sollten eher höhere Drücke über längere Zeit aufrechterhalten werden. Es ist darauf zu achten, dass das gesamte Perfusionsvolumen aus dem rechten Vorhof abgesaugt wird, um eine Volumenbelastung des Säuglings/Kleinkindes zu vermeiden.

- Perfusionszeit: Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit etwa 6 - 8 Minuten. Um eine homogene Äquilibration des Myokards zu erreichen, sollte diese Zeit keineswegs 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 solche erforderlich, so ist zunächst unbedingt darauf zu achten, dass die Lösung - wie initial - 5-8°C kalt ist. Die Perfusionszeit je Nachperfusion sollte 2-3 Minuten betragen und 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- 4°C) gelagert werden.

B. Niere:

Für die Niere können folgende Dosierungsrichtwerte empfohlen werden:

- Lösungstemperatur: 5-8 °C
- Perfusionsvolumen: 1,5 ml CUSTODIOL® pro Minute und Gramm geschätztes Nierengewicht (das normale Gewicht der Niere eines Erwachsenen ist etwa 150 g).
- 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 Nieren (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 CUSTODIOL® konservierte Niere transplantiert werden, so muss sie zur Erhaltung der Protektion in 2-4°C kaltem CUSTODIOL® gelagert und transportiert werden. Eine Protektion kann 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 sogenannten Spenderorganismus protektioniert, ist eine Perfusionsmenge von 150-200 ml CUSTODIOL® Lösung/kg Körpergewicht erforderlich. Das entspricht bei dieser "Gesamtprotektion" einer Perfusionsmenge an kalter CUSTODIOL von 8-12 Liter bei einem ca. 70-80 kg schweren Menschen.

- Perfusionsdruck:

Schwerkraftperfusion (empfohlene Höhe des Behälters der CUSTODIOL 1 m über 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 vollständig heparinisiert werden.

- Perfusionstechnik:

Über entsprechend vorbereitete Perfusionsschläuche (luftleeres System) wird die CUSTODIOL® 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 ausgiebig mit kalter CUSTODIOL® - meist unter Zuhilfenahme eines kleindimensionierten Katheters mit minimal 100 ml CUSTODIOL® gespült werden.

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 kaltem CUSTODIOL® einliegend zur Transplantation verpackt bzw. verschickt. Das Organ muss hierbei völlig mit kaltem CUSTODIOL® 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 Vorganges in kalter CUSTODIOL® gelagert sein. Sie wird unmittelbar nach Beendigung der sogenannten "bench procedure" autotransplantiert.

D. Pankreasprotektion

Für die Protektion der Pankreas gelten im Rahmen des sogenannten Spenderorganismus die unter Punkt C genannten Vorgaben. Das heißt, Temperatur der Lösung, Perfusionsvolumen, Perfusionsdruck und Perfusionszeiten 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® (etwa 50-100 ml) bei 5-8° 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 sogenannte Schwerkraftperfusion mit möglichst großlumigem Perfusionssystem verwendet. CUSTODIOL® 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 von kaltem CUSTODIOL® (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 sogenannte "triple bag technique" durchgesetzt hat.

Der Transport eines entnommenen Organs vom Spender zum Empfänger erfolgt nach Maßgabe des jeweiligen Operators in Europa zumeist in einem dafür vorgesehenen sterilen Beutel, wobei das Organ abhängig von der Größe (Herz/Niere) in eiskaltes CUSTODIOL® 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 einem zweiten Behälter, der ebenfalls mit CUSTODIOL® gefüllt ist, gelegt, um ein Versagen der Isolierung und 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® sollte so rasch wie möglich erfolgen.