

1. LEGEMIDLETS NAVN

Corhum oppløsning til kardioplegi

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1000 ml oppløsning inneholder:

	g	mmol
Natriumklorid	0,8766	15,0
Kaliumklorid	0,6710	9,0
Magnesiumkloridheksahydrat	0,8132	4,0
L-Histidinhydrokloridmonohydrat	3,7733	18,0
L-Histidin	27,9289	180,0
Tryptofan	0,4085	2,0
Mannitol	5,4651	30,0
Ketoglutarsyre	0,1461	1,0
Kalsiumkloriddihydrat	0,0022	0,015

Hjelpestoffer med kjent effekt

1000 ml Corhum inneholder 15,0 mmol natrium og 9,0 mmol kalium.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Oppløsning til kardioplegi.

Klar, fargeløs til lett strågul oppløsning

pH: 7,02 – 7,20 ved 25 °C.

Osmolalitet: 279-341 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kardioplegi under hjertekirurgi

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Følgende retningslinjer gjelder for hjertet:

- Temperatur på oppløsningen 5-8 °C

- Perfusjonsvolum: 1 ml oppløsning per minutt og per gram beregnet hjertevekt (for voksne er normal hjertevekt omtrent 0,5 % av kroppsvekten og for nyfødte omtrent 0,6 % av kroppsvekten).

- Perfusjonstrykk (= trykk i aortaroten): hos voksne plasserer du først beholderen 140-150 cm over hjertenivået, tilsvarende 100-110 mm Hg. Etter at hjertestans har inntruffet reduserer du trykket ved å senke beholderen til 50-70 cm over hjertenivået, tilsvarende 40-50 mm Hg.

- Perfusjonstid: med denne doseringen og trykkg regime, vil perfusjonstiden være omtrent 6-8 minutter. For å sikre homogen balansering av myokardiet må denne tiden aldri forkortes.

- Perfusjonsteknikk: hydrostatisk perfusjon må overvåkes omhyggelig slik at man tilfredsstiller den påkrevde høyden og tiden. Eventuelt kan man bruke en perfusjonspumpe og overvåke tiden og trykket i aortaroten.

- Kardioplegisk reperfusjon: hvis kirurgen anser at en reperfusjon er nødvendig må man sørge for at oppløsningen kjøles ned til en temperatur på 5- 8 °C som for den innledende perfusjonen. Perfusjonstiden til hver reperfusjon skal være 2-3 minutter og i alle tilfeller skal perfusjonstrykket tilsvare trykket i løpet av de siste få minuttene av den innledende kardioplegiske koronar perfusjonen. Under systemisk hypotermi (27-29 °C), burde ikke iskemitoleransen til hjertet under bruk av hjerte-lunge-maskinen forårsake noen problemer opptil aorta-klemmetider på 180 minutter.

Pediatrisk populasjon

For nyfødte og barn plasserer du først beholderen 110-120 cm over hjertenivået, tilsvarende 80-90 mm Hg. Etter at hjertestans har inntruffet reduser trykket ved å senke beholderen til 40-50 cm over hjertenivået, tilsvarende 30-40 mm Hg.

Pasienter med alvorlig koronar sklerose

Hos pasienter med alvorlig koronar sklerose må et noe høyere trykk opprettholdes over lengre perioder.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Corhum er ikke laget for intravenøs eller intraarteriell administrasjon, men bare for selektiv perfusjon av det stansede hjertet.

Derfor må Corhum ikke brukes som systemisk infusjon. Av sikkerhetshensyn må den kardioplegiske oppløsningen ved hasteoperasjoner på hjertet under graviditet, suges fra høyre atrium og ventrikkel etter at operasjonen er gjennomført. Avhengig av typen hjertelidelse, teknikken som brukes, varigheten av operasjonen og pasientens vekt, vil opptil 3 liter med kardioplegisk oppløsning gå inn den systemiske sirkulasjonen. Dette kan føre til en reduksjon av serumnivåene av kalsium og natrium. I slike tilfeller må det derfor gjennomføres passende laboratoriekontroller.

Corhum er ikke egnet for etterfylling av sirkulasjonsvolumet eller for utskifting av elektrolytter eller aminosyrer. Inaktivering av hjertet påvirker dets ømfintlighet for overstrekkning. Dekomprimering av den venstre ventrikkelen behøves dermed ved igangsettingen av kardioplegi. For voksne hjerter anbefales det å perfusere oppløsningen, kjølt ned til 5 °C – 8 °C, gjennom koronararteriene enten ved hydrostatisk trykk (innledende høyde på oppløsningsbeholderen over hjertenivået = 140 cm, tilsvarende 100 mm Hg) eller med en konstant volumpumpe. Etter at hjertestans har inntruffet (innen de første minuttene etter å ha satt i gang perfusjonen), senkes oppløsningsbeholderen til 50-70 cm over hjertenivået, tilsvarende 40-50 mm Hg.

Hos pasienter med alvorlig koronar sklerose (omtrent 50 mm Hg) må et noe høyere trykk opprettholdes over lengre perioder. Den totale infusjonstiden skal være 6-8 minutter, slik at man sikrer homogen balansering. På lignende måte, for å sikre homogen balansering i små hjerter, behøves det en perfusjonsrate på 1 ml/minutt/g av beregnet hjertevekt og et trykk på 40-50 mm Hg i 6-8 minutter. Avhengig av kirurgens vurdering, må all eventuell ytterligere perfusjon (om nødvendig) - på samme måte som den innledende perfusjonen - alltid gjennomføres med anbefalt volum og ved en temperatur på 5 °C – 8 °C.

Kardioplegi avsluttes med gjenåpning av aorta. Etter kardioplegi vil myokardiet være ekstremt slapt, så det anbefales derfor å først perfusere ved lavt blodtrykk (gjennomsnittlig arterietrykk på 40 mm Hg i omtrent 2 minutter). Perfusjonstrykket kan økes opp til normalt nivå sammen med den økende aktiviteten av myokardiet. Hjerteaktiviteten returnerer ofte spontant til den normale, hvis dette ikke er tilfelle er vanligvis en enkelt defibrillering tilstrekkelig.

Bruk kun klare og fargeløse til lett strågule oppløsninger i uskadde beholdere.

Gulfargede oppløsninger som skyldes forekomst av nedbrytingsprodukter av tryptofan må ikke brukes.

Komplett inaktivering av myokardiet gjør det ømfintlig for overstrekkning. En passende ventrikkeldrenasje er derfor nødvendig. Ikke overstig anbefalte perfusjonsvolumer og -trykk. Særlig aktsomhet må utvises ved håndtering av hjerter til nyfødte og barn. Feilaktig perfusjon med kardioplegisk oppløsning som ikke er tilstrekkelig avkjølt ($>20\text{ }^{\circ}\text{C}$ og >15 minutter) kan føre til såkalt "kalsiumparadoks" og føre til ødeleggelse av myokardiale celler når organet er implantert.

Denne risikoen gjelder ikke for oppløsninger med et natriuminnhold $<20\text{ mmol/l}$, hvis kalsiuminnholdet er $>10\text{ }\mu\text{mol/l}$ og oppløsningen er kald, dvs. $<15\text{ }^{\circ}\text{C}$ og tiden er begrenset, det vil si kontinuerlig perfusert i maksimalt 20 minutter. Nedsenkning av et helt hjerte i Corhum kardioplegisk oppløsning fører på den andre siden ikke til noen risiko for kalsiumparadoks selv når varigheten er flere timer - f.eks. for tidsintervallet fra organet fjernes fra en donor til det transplanteres til en mottaker. Dermed, når legemidlet brukes korrekt, er kalsiumparadoks praktisk talt umulig, selv under ekstreme eksperimentelle forhold.

Corhum inneholder $15,0\text{ mmol}$ natrium per 1000 ml . Dette tilsvarer 17% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Corhum inneholder $9,0\text{ mmol}$ kalium per 1000 ml . Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med legemidler som glykosider, diuretika, nitroprodukter, blodtrykkssenkende legemidler, beta-reseptorblokkere og kalsiumantagonister, som hyppig brukes perioperativt og særlig under kirurgi, er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Corhum skal bare brukes under graviditet og amming etter en grundig vurdering av nytte- og risikoforholdet (se også pkt. 4.4). Av sikkerhetshensyn skal den kardioplegiske oppløsningen, ved nødoperasjon på hjertet under graviditet, suges ut fra høyre hjerteventrikkel etter at operasjonen er fullført.

Fertilitet

Det er ikke kjent at virkestoffene i Corhum eller dens metabolitter har noen virkning på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Corhum har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hjerte-/karsykdommer

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Terapeutisk bruk av Corhum kan redusere blodtrykket, siden L-histidin og ketoglutarsyre under oppbevaring av oppløsningen kan danne et reaksjonsprodukt (micimopin) som blokkerer de angiotensin II-reseptorene av subtype 1, og muligens senke blodtrykket.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Inntak av store volumer av Corhum i den systemiske sirkulasjonen kan føre til et overdrevent sirkulasjonsvolum med påfølgende elektrolytisk ubalanse (hypokalsemi, hyponatremi, hypermagnesemi, hyperkalemi). En passende overvåking av serumelektrolyttene anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kardioplegiske oppløsninger. ATC-kode: B05XA16

De to viktigste mekanismene ved en organbeskyttende oppløsning er:

- minimere energibehovet til organet gjennom iskemiens varighet som følge av celleinaktivering
- optimalisering av anaerob (glykotisk) energiproduksjon gjennom iskemiens varighet ved kunstig buffering av organet.

Aktivering av cellene skjer gjennom en depolarisering av den ytre membranen og en økning av Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytoplasma. Denne intracellulære økningen i Ca^{2+} skyldes delvis Ca^{2+} -tilgang fra det ekstracellulære rommet

Corhum forårsaker inaktivering av hjertet primært som følge av den elektrolytiske sammensetningen. Å redusere natriumkonsentrasjonen til omtrentlige cytoplasmiske nivåer (omtrent 15 mmol/l) og samtidig senke kalsiumkonsentrasjonen til et nivå på en hvilende celler i cytoplasma ($<10 \mu\text{mol/l}$) stabiliserer membranpotensialet til cellene nær det normale hvilepotensialet og forebygger intracellulær celleaktivering av natrium- og kalsiumtilgang.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotransformasjon

Nedbryting av ketoglutarsyre skjer gjennom sitronsyresyklus, og delvis også gjennom glutamin og glutaminsyre. L-histidin og Tryptofan metaboliseres hovedsaklig i leveren, og skilles også delvis ut gjennom nyrene. Mannitol elimineres uendret gjennom nyrene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesielle toksiske egenskaper ved Corhum.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Kaliumhydroksid (for pH-justering)
Nitrogen

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

12 måneder ved $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$.
Kun til engangsbruk. Brukes umiddelbart etter åpning.

Ubrukt oppløsning skal kasseres (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) og oppbevar posene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Corhum er tilgjengelig i 1000 ml and 2000 ml poser (polyolefin-/styrenblokk-kopolymer) med to slanger (polyolefin-/styrenblokk-kopolymer) lukket med en perforerbar stopper i polyisopren med silikatfyller og polykarbonat og en klorbutyl injeksjonsstopper. Posene er pakket inne i polypropylen utvendige poser for å sikre utvendig sterilitet av den første posen.

Kartong med 10 x 1000 ml poser

Kartong med 5 x 2000 ml poser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruk bare klare og fargeløse til lett strågule oppløsninger i hele og uskadde beholdere. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico

Via G. Marconi, 2

24069 Cenate Sotto (Bergamo) - Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11978

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.08.2023

10. OPPDATERINGSDATO

18.08.2023