

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTINFORMATIE**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Custodiol Köhler oplossing voor cardioplegie/bewaaroplossing voor organen

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1.000 ml oplossing bevat:

0,8766 g natriumchloride	15,0 mmol
0,6710 g kaliumchloride	9,0 mmol
0,8132 g magnesiumchloride-hexahydraat	4,0 mmol
0,0022 g calciumchloride-dihydraat	0,015 mmol
27,9289 g histidine	180,0 mmol
3,7733 g histidinehydrochloride-monohydraat	18,0 mmol
0,4085 g tryptofaan	2,0 mmol
5,4651 g mannitol	30,0 mmol
0,1461 g $\alpha$ -ketoglutaarzuur	1,0 mmol

#### Hulpstoffen met bekend effect

1.000 ml Custodiol Köhler bevat 15,0 mmol natrium en 10,0 mmol kalium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor cardioplegie/bewaaroplossing voor organen

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. De pH is 7,02 – 7,20 bij 25°C. De osmolaliteit is 275 - 305 mosmol/kg.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Cardioplegie bij hartoperaties,
- bescherming van organen tijdens operaties in een bloedvrij operatieveld (hart, nieren, lever),
- bewaren van orgaantransplantaten: perfusie en koude opslag (hart, nieren, lever, alvleesklier).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### **A. Cardioplegie**

Perfusievolume:

De perfusiesnelheid is 1 ml/minuut/gram hartgewicht. Het normale gewicht van het hart vertegenwoordigt bij een volwassene ongeveer 0,5% van het lichaamsgewicht, wat leidt tot een totaal volume van Custodiol Köhler tussen 1,5 en 2 liter.

Temperatuur van de oplossing 6°C – 10°C bij openhartoperaties

Perfusiedruk (= druk in de aortawortel):

Bij volwassenen wordt aanvankelijk een hydrostatische druk van 110 tot 140 cm gebruikt, overeenkomend met 80 tot 110 mmHg. De chirurg moet erop letten dat de aortaklep goed sluit. Na het begin van de hartstilstand, wordt de druk met de helft verminderd tot een hydrostatische druk van 50 – 70 cm, overeenkomend met 40 – 60 mmHg. In geval van ernstige kransslagaderstenose, dient een hogere druk te worden gebruikt (ong. 50 mmHg).

Perfusietijd:

***Bij deze dosering en dit drukschema, moet de perfusietijd 6 – 8 minuten bedragen om een homogene equilibratie van het myocard te verkrijgen en deze tijd mag onder geen beding worden ingekort.***

Perfusietechniek:

Na het afklemmen van de aorta en gelijktijdige 'venting' van het linkerventrikel, zal de oplossing antegraad worden toegediend. De perfusie met de cardioplegische vloeistof kan worden uitgevoerd met behulp van ofwel een rollerpomp met een constant volume ofwel de zwaartekracht (na de hartstilstand moet de zak met de oplossing 40-50 cm boven het niveau van het hart worden gehouden).

Toedieningsrichtlijnen voor aanvullende perfusie met cardioplegische vloeistof:

Als hernieuwde perfusies met cardioplegische vloeistof nodig zijn, dient de perfusietijd 1 – 2 minuten (overeenkomend met 200 – 400 ml) te bedragen; de perfusiedruk moet overeenkomen met de druk in de laatste minuut van de initiële coronaire perfusie met cardioplegische vloeistof.

In de meeste gevallen wordt de patiënt in een toestand van matige systemische hypothermie gebracht.

Custodiol Köhler wordt meestal toegediend via de aortawortel. In geval van aorta-insufficiëntie of een operatie in verband met dissectie van de thoracale aorta, dient de oplossing via selectieve coronaire perfusie in de coronaire ostia te worden toegediend.

Vanwege een beperkte hoeveelheid klinische gegevens is er nog geen positieve baten-  
risicoverhouding vastgesteld voor het gebruik van Custodiol Köhler bij korte operatieve ingrepen (<90 minuten).

Toedieningsrichtlijnen voor retrograde perfusie in de sinus coronarius

Zorg dat de infusiedruk van 30 mmHg niet wordt overschreden (meestal ongeveer 250 ml/min) voor een retrograde infusie met dezelfde duur als een antegrade infusie (minimaal 6 – 8 minuten).

## **B. Harttransplantatie**

Na afklemmen van de aorta ascendens wordt het hart gedurende ten minste 6 minuten geperfundeed. Dit gebeurt bij een perfusiesnelheid van 1 ml/minuut per gram hartgewicht, tot een totale hoeveelheid van 3,5 liter of meer voor volwassenen.

Perfusiedruk (= druk in de aortawortel):

Bij volwassenen wordt aanvankelijk een hydrostatische druk van 110 tot 140 cm gebruikt, overeenkomend met 80 tot 110 mmHg. De chirurg moet erop letten dat de aortaklep goed sluit. Na het begin van de hartstilstand wordt de druk met de helft verminderd tot een hydrostatische druk van 50 - 70 cm, overeenkomend met 40 – 50 mmHg. In geval van ernstige kransslagaderstenose dient een hogere druk te worden gebruikt (ong. 50 mmHg).

Perfusietijd:

Bij deze dosering en dit drukschema moet de perfusietijd 6 – 8 minuten bedragen om een homogene equilibratie van het myocard te verkrijgen en deze tijd mag onder geen beding worden ingekort.

Perfusietechniek:

Na het afklemmen van de aorta en gelijktijdige 'venting' van het linkerventrikel zal de oplossing antegraad worden toegediend. De perfusie met de cardioplegische vloeistof kan worden uitgevoerd met behulp van ofwel een rollerpomp met een constant volume ofwel de zwaartekracht (na de hartstilstand moet de zak met de oplossing 40-50 cm boven het niveau van het hart worden gehouden).

Als het met Custodiol Köhler geperfundeerde hart getransplanteerd moet worden, moet het, om het beschermende effect te behouden, worden bewaard en vervoerd in koude Custodiol Köhler bij 2°C – 4°C. De bescherming kan vervolgens betrouwbaar in stand worden gehouden gedurende een periode van maximaal vijf uur.

### **C. Niertransplantatie**

De volgende algemene toedieningsrichtlijnen worden aanbevolen voor de nier:

Temperatuur van de oplossing 5°C – 8°C

Perfusievolume:

Perfusie met 1,5 ml Custodiol Köhler per minuut en gram van het geschatte niergewicht (het normale gewicht van de nier van een volwassene is ongeveer 150 gram). Inclusief 500 ml bewaaroplossing leidt dit tot een totaal volume van ongeveer 2,5 liter Custodiol Köhler per orgaan.

Perfusiedruk (nierslagader):

120 tot 140 cm waterkolom boven het niveau van de nier overeenkomend met ongeveer 90 tot 110 mmHg aan het uiteinde van de perfusiekatheter in de nierslagader.

Perfusietijd:

Met deze dosering en dit drukschema bedraagt de perfusietijd 8 – 10 minuten. Deze tijd is nodig om een homogene equilibratie van de extracellulaire ruimte van de nier (met inbegrip van het interstitium en het tubulair systeem) te verkrijgen en deze tijd mag onder geen beding worden ingekort.

Begeleidende maatregelen:

Om maximaal voordeel te halen uit de beschermende werking van Custodiol Köhler in de nier, is het belangrijk om te zorgen voor een goede diurese voorafgaand aan de start van de perfusie (farmacologisch en/of hydratatie van de patiënt).

Custodiol Köhler wordt toegediend via de nierslagader.

Als de met Custodiol Köhler geperfundeerde nier getransplanteerd moet worden, moet deze, om het beschermende effect te behouden, worden bewaard en vervoerd in koude Custodiol Köhler bij 2°C – 4°C. De bescherming kan vervolgens betrouwbaar in stand worden gehouden gedurende een periode van 48 uur.

### **D. Levertransplantatie**

De volgende algemene toedieningsrichtlijnen kunnen worden aanbevolen voor de lever:

Temperatuur van de oplossing 5°C – 8°C

Perfusietijd:

Met deze dosering en dit drukschema bedraagt de perfusietijd 8 minuten (10 – 15 minuten).

Perfusievolume:

Als de lever, alvleesklier en nieren samen moeten worden beschermd in een zogenoemd donororganisme, is een perfusiehoeveelheid van 150 – 200 ml Cetomedic/kg lichaamsgewicht nodig. Dit is, bij toepassing van deze "algehele bescherming", gelijk aan een perfusiehoeveelheid koude Cetomedic-oplossing van 8 – 12 l bij patiënten met een gewicht van ongeveer 70 – 80 kg.

Als enkel de lever of een deel van de lever (bijv. in geval van leverdonatie) wordt verwijderd zonder andere organen, wordt het geperfundeerde volume dienovereenkomstig verlaagd.

Perfusiedruk:

100 cm waterkolom boven het niveau van de lever.

Begeleidende maatregelen:

Bij orgaandonoren moet het bloed vóór het begin van de perfusie gehepariniseerd worden.

De galwegen dienen overvloedig gespoeld te worden met minimaal 100 ml koude Custodiol Köhler binnen of buiten het lichaam - meestal met behulp van een katheter met een kleine binnendiameter.

De chirurgisch verwijderde lever wordt vervolgens verpakt of ondergedompeld in koude Custodiol Köhler verzonden voor transplantatie. Het orgaan moet volledig bedekt zijn door koude Cetomedic. Er wordt een koude-ischemietijd van <10 uur geadviseerd.

## **E. Alvleesklier**

Het perfusievolume en de perfusietijd van de lever dienen te worden aangepast aan de alvleesklier dat een veel kleiner transplantaat is. Optimale perfusie hangt af van een goede koeling en exsanguinatie van het orgaan. Dit kan worden bereikt met ongeveer 3 – 4 liter Cetomedic. Overbehandeling en opnieuw spoelen van het transplantaat dienen te worden vermeden.

Eerder onderzoek suggereert dat ervoor gezorgd dient te worden dat het alvleeskliertransplantaat niet teveel wordt gespoeld met ongeacht welke bewaaroplossing aangezien dit kan leiden tot oedeem van het allogene transplantaat en pancreatitis, en het lijkt duidelijk een voordeel op te leveren om de koude-ischemietijd zo kort mogelijk te houden. Er wordt een koude-ischemietijd van <10 uur geadviseerd.

Bij hogere spoelvolumes (>5 l) en langere ischemietijden (>12 u), kan er een risico ontstaan op pancreatitis van het allogene transplantaat.

### Pediatrische patiënten

Er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik bij kinderen en adolescenten.

Hart

Perfusiedruk:

Bij pasgeborenen en zuigelingen aanvankelijk 110 tot 120 cm waterkolom boven hartniveau, overeenkomend met 80 tot 90 mmHg; na aanvang van de hartstilstand, afname tot 40 tot 50 cm waterkolom, overeenkomend met 30 tot 40 mmHg. Bij patiënten met ernstige coronaire sclerose dient gedurende langere tijd een hogere druk te worden gehandhaafd. Het rechteratrium dient te worden geopend en de cardioplegische oplossing dient volledig buiten het bypass circuit te worden afgezogen om hemodilutie te voorkomen.

Het perfusievolume hangt af van de leeftijd van het kind: 50 ml/kg (eerste levensmaand), 30 ml/kg (van 1 maand tot 1 jaar), 20 ml/kg (>1 jaar), terwijl de perfusietijd in alle gevallen 4 - 6 minuten is. Zo is er voor een geschat hartgewicht van 50 g ongeveer 350 ml nodig.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er mogen uitsluitend kleurloze tot lichtgele oplossingen uit intacte verpakkingen worden gebruikt. Custodiol Köhler moet vlak voor gebruik uit de koelkast worden gehaald.

Niet voor systemische toediening. Custodiol Köhler is niet geschikt voor volumesuppletie in de bloedsomloop of voor vervanging van aminozuren of elektrolyten.

Als voorzorgsmaatregelen dient in geval van een noodoperatie aan het hart tijdens een zwangerschap de cardioplegische oplossing te worden verwijderd door de oplossing na het einde van de operatie af te zuigen uit het rechteratrium en het rechterventrikel van het hart.

Afhankelijk van de onderliggende operatie, de gebruikte methode, de duur van de ingreep en de grootte van de patiënt, mag er tot 3 l cardioplegische oplossing in de systemische circulatie worden gebracht. Dit kan leiden tot een daling van de calcium- en natriumspiegels in het serum. Er dienen daarom regelmatig passende controles van de laboratoriumwaarden plaats te vinden.

De inactivatie van het hart maakt het hart gevoelig voor distensie. Om die reden moet er relaxatie van het linkerventrikel plaatsvinden wanneer cardioplegie wordt geïnduceerd en is het belangrijk te zorgen voor voldoende ventriculaire drainage. De aanbevolen perfusievolumes en perfusiedrukwaarden dienen niet te worden overschreden. Speciale voorzichtigheid is geboden bij kinderen en zuigelingen. Voor meer informatie met betrekking tot perfusievolumes, perfusietijden en perfusietechnieken, zie de aanbevelingen in rubriek 4.2.

Omdat de natriumconcentratie in Custodiol Köhler lager is dan die in bloed, kan toediening van Custodiol Köhler hyponatriëmie veroorzaken. Het is belangrijk op te merken dat deze hyponatriëmie de osmolariteit van het bloed niet verandert omdat Custodiol Köhler een osmolariteit heeft die dichtbij de osmolariteit van bloed ligt. Om die reden verwacht men geen schadelijke gevolgen bij patiënten door de afgenomen natriumspiegel als gevolg van de toediening van Cetomedic.

Om de gevolgen van de hemodilutie die met het gebruik van Custodiol Köhler bij hartchirurgie gepaard gaat te verzachten, wordt aanbevolen om hemofiltratie toe te passen tijdens de extracorporale circulatie.

Bij onjuiste permanente perfusie met onvoldoende gekoelde cardioplegische oplossing ( $>20^{\circ}\text{C}$  en  $>15$  minuten), kan een zogenoemde calciumparadox optreden, die zich na heraansluiting op de circulatie manifesteert als een destructie van de hartspiercellen. Dit risico geldt niet voor oplossingen met een natriumgehalte van  $<20$  mmol/l, als het calciumgehalte  $>10$   $\mu\text{mol/l}$  is en de oplossing koud is, d.w.z.  $<15^{\circ}\text{C}$ , en continu gedurende een beperkte periode, d.w.z. niet langer dan 20 minuten, wordt geperfundeed.

Onderdomping van een heel hart in koude Custodiol Köhler brengt echter geen risico op een calciumparadox met zich mee, zelfs niet als de onderdomping meerdere uren duurt - bijvoorbeeld gedurende het tijdsinterval tussen de verwijdering van het orgaan uit de donor en de transplantatie in de ontvanger. Bij een juiste toepassing is een calciumparadox dan ook praktisch onmogelijk, zelfs onder extreme experimentele omstandigheden.

De beëindiging van de cardioplegie gebeurt door het heropenen van de aorta. Het is raadzaam om het myocard, dat door de cardioplegie zeer slap is, aanvankelijk met geringe bloeddruk (gemiddelde arteriële druk van 40 mmHg gedurende ongeveer 2 minuten) te perfunderen. Naarmate de activiteit van het myocard toeneemt, kan de perfusiedruk vervolgens genormaliseerd worden. De hartactiviteit keert in veel gevallen spontaan terug, zo niet dan is één defibrillatie doorgaans voldoende.

Custodiol Köhler bevat 15,0 mmol natrium per 1.000 ml. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdiet.

Custodiol Köhler bevat 10,0 mmol kalium per 1.000 ml. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdiet.

Deze oplossing is niet bedoeld voor gebruik met een continueperfusiemachine.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interacties met geneesmiddelen zoals glycosiden, diuretica, nitraten, antihypertensiva, bètablokkers en calciumantagonisten die met name vaak worden gebruikt in de perioperatieve periode, zijn niet bekend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap en borstvoeding

Custodiol Köhler mag alleen worden gebruikt na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's van gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie ook rubriek 4.4).

Om veiligheidsredenen dient in geval van een noodoperatie tijdens een zwangerschap de cardioplegische oplossing na het einde van de operatie te worden verwijderd door middel van afzuiging uit het rechteratrium en het rechterventrikel van het hart.

##### Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of de werkzame stof van Custodiol Köhler of de metabolieten daarvan invloed hebben op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Custodiol Köhler heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Cardiovasculaire aandoeningen

*Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):*

Therapeutisch gebruik van Custodiol Köhler voor perfusie kan resulteren in een afname van de bloeddruk, aangezien opslag van de oplossing kan resulteren in de vorming van een reactieproduct (micimopine) van de bestanddelen L-histidine en  $\alpha$ -ketoglutaarzuur, die de bloeddruk kunnen verlagen door de angiotensine II-receptoren van subtype 1 te blokkeren.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website:

[www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9 Overdosering**

De opname van grote hoeveelheden Custodiol Köhler in de systemische circulatie kan leiden tot volumeoverbelasting en elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypermagnesiëmie, hyperkaliëmie). Regelmatige controle van serumelektrolyten wordt aanbevolen na systemische toepassing.

Volledige inactivatie maakt het myocard gevoelig voor distensie. De aanbevolen perfusievolumes en perfusiedrukwaarden dienen niet te worden overschreden.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: bloedvervangingsmiddelen en perfusieoplossingen, additieven voor i.v. oplossing, elektrolytoplossingen. ATC-code: B05XA16

De twee belangrijkste werkingsmechanismen van een orgaanbeschermende oplossing zijn:

- het minimaliseren van de energiebehoefte van het orgaan voor de duur van de ischemie door inactivatie van de cellen;
- optimalisatie van de anaerobe energieproductie (anaerobe glycolyse) voor de duur van de ischemie door kunstmatige buffering van het orgaan.

Activatie vindt plaats in verschillende cellen van het organisme, zoals zenuw-, spier-, lever- en niercellen of parenchymale cellen van endocriene klieren, hoofdzakelijk door een depolarisatie van het buitenste membraan en een toename van de  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie in het cytoplasma. Deze intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$ -toename is ten minste deels te wijten aan de  $\text{Ca}^{2+}$ -instroom uit de extracellulaire ruimte.

Custodiol Köhler inactieveert het hart, de nieren en de lever primair door zijn elektrolytische samenstelling.

De afname van de natriumconcentratie naar ongeveer cytoplasmische waarden (ongeveer 15 mmol/l) en de gelijktijdige afname van de calciumconcentratie naar het niveau in het cytoplasma van een rustende cel ( $<10 \mu\text{mol/l}$ ) stabiliseert de membraanpotentiaal van de cellen dichtbij de normale rustpotentiaal en voorkomt de intracellulaire celactiverende natrium- en calciuminstroom.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Biotransformatie

De afbraak van  $\alpha$ -ketoglutaarzuur gebeurt via de citroenzuurcyclus en deels ook via glutamine en glutaminezuur. L-histidine en tryptofaan worden hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever en ook deels uitgescheiden via de nieren. Mannitol wordt onveranderd geëlimineerd via de nieren.

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit preklinische gegevens zijn geen toxische eigenschappen van Custodiol Köhler gebleken.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Kaliumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### 6.3 Houdbaarheid

1 jaar

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na opening onmiddellijk gebruiken. Eventueel resterende oplossing weggooiën.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De fles of plastic zak in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type II glazen flessen met een bromobutyl rubber stop en een aluminium dop.

Doorzichtige plastic zakken van (van buiten naar binnen) polyethyleen en polypropyleen met een chloorbutyl rubber stop met polypropyleen omhulsel en een aluminium dop.

Verpakkingsgrootten:

500	ml flessen
1.000	ml flessen
1.000	ml zakken
2.000	ml zakken
5.000	ml zakken
10 x 500	ml flessen
6 x 1.000	ml flessen
6 x 1.000	ml zakken
4 x 2.000	ml zakken
2 x 5.000	ml zakken

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Na opening dient al het ongebruikte geneesmiddel te worden verdund met water en te worden geloosd in het afvalwater.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH  
Werner-von-Siemens-Str. 14-28, 64625 Bensheim  
Duitsland  
Tel.: 06251 1083-0 - Fax: 06251 1083-146  
Email: [info@koehler-chemie.de](mailto:info@koehler-chemie.de)

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 122358

## **9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 januari 2020

Datum van hernieuwing van de vergunning: 16 december 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 26 april 2024