

	Custodiol oplossing voor cardioplegie RVG 12801	Samenvatting van de productkenmerken Pagina: 1 van 6 Datum: 20 januari 2022
--	--	---

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Custodiol, oplossing voor cardioplegie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per 1000 ml bevat custodiol:

0,8766 g natriumchloride  
0,6710 g kaliumchloride  
0,1842 g kaliumhydrogen-2-oxoglutaraat  
0,8132 g magnesiumchloride.6H<sub>2</sub>O  
0,0022 g calciumchloride.2H<sub>2</sub>O  
3,7733 g histidine.HCl.H<sub>2</sub>O  
27,9289 g histidine  
0,4085 g tryptofaan  
5,4651 g mannitol

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor cardioplegie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 *Therapeutische indicaties*

Cardioplegie bij open hart chirurgie.

### 4.2 *Dosering en wijze van toediening*

De volgende doseringsaanwijzingen kunnen gegeven worden:

- Temperatuur van de oplossing: 4-8°C.
- Perfusietijd: Om een gelijkmatig evenwicht van het myocard te verkrijgen moet de perfusietijd niet minder dan 6-8 minuten zijn.

	Custodiol oplossing voor cardioplegie  RVG 12801	Samenvatting van de productkenmerken Pagina: 2 van 6  Datum: 20 januari 2022
--	--	---

- Perfusievolume: 1 ml per minuut per gram geschat hart gewicht (het normale hartgewicht is bij volwassenen 0,5%, bij kinderen 0,6% van het totale lichaamsgewicht). Het totale perfusievolume zal dan ongeveer 3 tot 4 liter bedragen.
- Perfusiedruk: Aansluitend aan de afklemming van de aorta wordt aanbevolen de afgekoelde oplossing onder een hydrostatische druk van ongeveer 100 mm Hg te perfunderen; dit wordt bereikt door de infusiefles ca. 140 cm boven het hart te houden; na volledige elektromechanische hartstilstand dient de hydrostatische druk verlaagd te worden naar 40-50 mm Hg. Dit kan worden bereikt door de infusiefles ongeveer 50-70 cm boven het hart te houden.
- Herhaalde toediening: indien de elektromechanische activiteit van het myocard aanhoudt of hernieuwd optreedt, dan kan gedurende 2-3 minuten hernieuwde perfusie nodig zijn met dezelfde temperatuur van de oplossing (4-8°C), dezelfde perfusiesnelheid en perfusiedruk als tijdens de laatste minuut van perfusie.
- Afzuigen perfusaat: om het risico op verlaging van de plasmaspiegels van calcium en natrium te beperken wordt aangeraden om, zodra de oplossing begint in te lopen, het rechter atrium via de cannuleringsplaats te openen en het perfusaat af te zuigen en vervolgens te vernietigen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen.

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

Custodiol mag niet voor systemische infusie gebruikt worden. Bij perfusie van het hart kan cardioplegische vloeistof in de systemische circulatie terechtkomen (tot maximaal 3 liter), met name wanneer het perfusaat tijdens perfusie niet wordt afgezogen, wat kan resulteren in een verlaging van de plasmaspiegels van calcium en natrium.

Laboratoriumbepalingen van calcium en natrium worden aangeraden. Volledige inactivatie maakt het myocard gevoelig voor overstimulatie. Daarom is voldoende drainage van het ventrikel belangrijk. De aanbevolen perfusiedruk moet niet overschreden worden. Speciale voorzichtigheid is geboden bij kinderen en zuigelingen. Bij onzorgvuldige continue perfusie met niet voldoende gekoelde cardioplegische oplossing kan een zogenaamde calciumparadox intreden, die zich na heraanluiting aan de circulatie manifesteert als een destructie van de hartspiercellen.

	Custodiol oplossing voor cardioplegie  RVG 12801	Samenvatting van de productkenmerken Pagina: 3 van 6  Datum: 20 januari 2022
--	--	---

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

Er zijn geen interacties bekend met geneesmiddelen die frequent worden gebruikt tijdens de chirurgische ingreep zoals glycosiden, diuretica, nitraten, antihypertensiva, beta-blokkers en calcium-antagonisten.

Custodiol dient niet gemengd te worden met andere stoffen.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen klinische data beschikbaar over gebruik van Custodiol tijdens zwangerschap en lactatie. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

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

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In geval van correcte behandeling en toediening en in acht nemende wat gemeld is onder "Bijzondere waarschuwingen en speciale voorzorgen bij gebruik" zijn geen bijwerkingen bekend.

Bij te lange opslag van de oplossing kan mogelijk de bloeddruk dalen doordat een ontledingsproduct ontstaat uit de stoffen L-histidine en kaliumhydrogen-2-oxoglutaraat, welke de angiotensine-11-receptor subtype 1 kan blokkeren.

#### **4.9 Overdosering**

Bij influx van grote hoeveelheden van de cardioplegische oplossing in de circulatie kan volume overload ontstaan en verstoringen van de elektrolytenbalans (hypocalciëmie, hyponatriëmie, hyperkaliëmie en hypennagnesiëmie).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: bloedvervangende middelen en perfusievloeistoffen oplossing. ATC: B05XA16

	Custodiol oplossing voor cardioplegie  RVG 12801	Samenvatting van de productkenmerken Pagina: 4 van 6  Datum: 20 januari 2022
--	--	---

Custodiol is een cardioplegische oplossing voor gebruik tijdens open hart chirurgie. Het beschermende effect is gebaseerd op twee principes:

1. Sterke afname van de energiebehoefte van het hart gedurende ischaemie door afname van de natriumconcentratie tot een waarde die overeenkomt met die in het cytoplasma (ongeveer 15 mmol/L) en van de calciumconcentratie tot een waarde die overeenkomt met die in het cytoplasma van een inactieve cel ( $< 10 \mu\text{mol/L}$ ). Hierdoor wordt de intracellulaire natrium- en calciuminflux verhinderd en stabiliseert de membraanpotentiaal van de cellen van het hart in de buurt van de rustpotentiaal.
2. Verbetering van de anaerobe glycolyse gedurende de ischaemie door kunstmatige buffering van het orgaan. Dit gebeurt door toevoeging van mannitol (30 mmol/L) en histidine/histidine HCl (180+18 mmol/L). Naast compensatie van de afname in osmolariteit, is deze bufferende werking vooral belangrijk om de daling in pH als gevolg van ischaemie te remmen.

Deze effecten zullen verder worden versterkt door de afname van de orgaantemperatuur tijdens open hart chirurgie. Doordat in het begin van de perfusie met Custodiol de natriumconcentratie in het weefsel sneller daalt dan de calciumconcentratie, resulterend in een voorbijgaande relatieve hypercalciëmie, bevat de oplossing kalium (10 mmol/L) en magnesium (4 mmol/L), 2 oxoglutaarzuur (1 mmol/L) is toegevoegd als energie substraat voor de vroege reperfusie fase. Tryptofaan is toegevoegd met als doel om speciale membraanprotectie te geven.

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Als bij het conserveren van het hart de aanbevolen richtlijnen in acht worden genomen, komen de volumina die worden opgenomen bij het organisme overeen met het intravasaal volume van het respectievelijke orgaan. Bij het heraansluiten aan de circulatie komt deze vloeistof in de systemische circulatie terecht. Bij het hart bedraagt dit volume  $< 10\%$  van het orgaangewicht.

Metabolisme:

1. kaliumwaterstof-2-ketoglutaaraat:

De afbraak gebeurt via de citroenzuurcyclus, gedeeltelijk ook via glutamine en glutaminezuur.

2. histidine en tryptofaan:

	Custodiol oplossing voor cardioplegie RVG 12801	Samenvatting van de productkenmerken Pagina: 5 van 6 Datum: 20 januari 2022
--	--	---

Histidine en tryptofaan worden vooral in de lever afgebroken, maar gedeeltelijk ook renaal uitgescheiden.

3. mannitol:

Mannitol wordt onveranderd via de nieren geëlimineerd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie.

2N KOH-oplossing (pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

1 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren bij 2°C-8°C. Bewaren in de originele omverpakking.

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

Custodiol wordt afgeleverd in glazen verpakkingen met bromobutyl rubberen stopper bevattende 500 en 1000 ml oplossing voor cardioplegie en in Cryovac M312 infusiezakken met polypropyleen stopper bevattende 1000, 2000 en 5000 ml oplossing voor cardioplegie.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Gebruik alleen kleurloze oplossingen. Geel gekleurde oplossingen (door ontledingsproducten van tryptofaan) behoren niet gebruikt te worden.

	Custodiol oplossing voor cardioplegie RVG 12801	Samenvatting van de productkenmerken Pagina: 6 van 6 Datum: 20 januari 2022
--	--	---

Bij het omgaan met Custodiol dient voorzichtigheid te worden betracht om microbiële contaminatie te voorkomen. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH  
Werner-von-Siemens-Str. 14-28  
D-64625 Bensheim  
Duitsland

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

In het register ingeschreven onder RVG 12801.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 1989 Datum van laatste verlenging: 13 november 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 6.5: 15 februari 2022