

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Corhum, lösning för kardioplegi / organförvaring

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1000 ml lösning innehåller:

	g	mmol
Natriumklorid	0,8766	15,0
Kaliumklorid	0,6710	9,0
Magnesiumkloridhexahydrat	0,8132	4,0
Histidinhydrokloridmonohydrat	3,7733	18,0
Histidin	27,9289	180,0
Tryptofan	0,4085	2,0
Mannitol	5,4651	30,0
Oxoglurinsyra	0,1461	1,0
Kalciumkloriddihydrat	0,0022	0,015

Hjälpämnen med känd effekt

1000 ml lösning innehåller 15,0 mmol natrium och 9,0 mmol kalium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för kardioplegi / organförvaring

Klar, färglös till svagt halmgul lösning

pH: 7,02 - 7,20 vid 25°C.

Osmolalitet: 279-341 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Kardioplegi under hjärtkirurgi
- Skydd av organ under operationer i blodtomt fält (hjärta, njure, lever),
- Bevarande av organ inför transplantation perfusion och kylförvaring (hjärta, njure, lever, bukspottkörtel)

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

A. Kardioplegi

- Perfusionsvolym: Perfusionshastigheten är 1 ml/minut/gram hjärtvikt. Hjärtats normala vikt utgör cirka 0,5 % av kroppsvikten hos en vuxen person, vilket leder till en total volym av Corhum på mellan 1,5 och 2 liter.

Lösningens temperatur är 6-10 °C vid öppen hjärtkirurgi.

- Perfusionstryck (= tryck i aortaroten): hos vuxna används initialt 110 till 140 cm hydrostatiskt tryck motsvarande 80 till 110 mmHg. Kirurgen måste se till att aortaklaffen stängs ordentligt. När hjärtat stannat halveras trycket till 50-70 cm hydrostatiskt tryck motsvarande 40-50 mmHg. Vid svår kranskärlsstenos ska ett högre tryck användas (cirka 50 mmHg).

- Perfusionstid: Med denna doserings- och tryckregim måste perfusionstiden vara 6-8 minuter för att uppnå homogen distribution i myokardiet och denna tid får under inga omständigheter förkortas.

- Perfusionsteknik:
Efter avstängning ("klampning") av aorta och samtidig "avlutning" av vänster kammare ("venting") administreras lösningen via antegrad perfusion. Kardioplegisk perfusion kan utföras antingen med en rullpump med konstant volym eller med hjälp av tyngdkraften (efter hjärtstillestånd måste lösningspåsen bibehållas på 40-50 mmHg).

Administrering av ytterligare kardioplegi:

Om upprepade kardioplegiska perfusioner blir nödvändiga ska perfusionstiden vara 1-2 minuter (motsvarande 200-400 ml). Perfusionstrycket ska motsvara trycket under den sista minuten av den initiala kardioplegiska kranskärlsperfusionen.

I de flesta fall försätts patienten i måttlig systemisk hypotermi.

Vanligtvis ges Corhum via aortaroten. Vid aortainsufficiens och dissektion i samband med thorakal aortakirurgi måste lösningen administreras genom selektiv kranskärlsperfusion i koronarostier.

På grund av en begränsad mängd kliniska data har ett positivt nytta-riskförhållande för användning av {läkemedlets namn} vid korta kirurgiska ingrepp (< 90 minuter) ännu inte fastställts.

Administrering av retrograd perfusion via koronarsinus:

30 mmHg infusionsstryck (vanligtvis cirka 250 ml/min) skall ej överskridas för en retrograd infusion av samma längd som en antegrad infusion (minst 6-8 minuter).

B. Hjärttransplantation

Efter avstängning av aorta ascendens ("cross-clamping") perfunderas hjärtat under minst 6 minuter. Detta följer en perfusionshastighet på 1 ml/minut per gram hjärtvikt upp till en total mängd på 3,5 liter eller mer för vuxna.

Perfusionstryck (= tryck i aortaroten):

Hos vuxna används initialt 110 till 140 cm hydrostatiskt tryck motsvarande 80 till 110 mmHg. Kirurgen måste se till att aortaklaffen stängs ordentligt. När hjärtat stannat halveras trycket till 50-70 cm hydrostatiskt tryck motsvarande 40-50 mmHg. Vid svår kranskärlstenos ska ett högre tryck användas (cirka 50 mmHg).

Perfusionstid:

Med denna doserings- och tryckregim måste perfusionstiden vara 6-8 minuter för att uppnå homogen distribution i myokardiet och denna tid får under inga omständigheter förkortas.

Perfusionsteknik:

Efter avstängning ("klampning") av aorta och samtidig "avlutning" av vänster kammare ("venting") administreras lösningen via antegrad perfusion. Kardioplegisk perfusion kan utföras antingen med en rullpump med konstant volym eller med hjälp av tyngdkraften (efter hjärtstillestånd måste lösningspåsen bibehållas på 40-50 mmHg).

Om hjärtat som har perfunderats med Corhum ska transplanteras måste det förvaras och transporteras i kallt Corhum vid 2-4 °C för att skyddet ska bibehållas. Hjärtat kan då anses tillförlitligt skyddat i upp till fem timmar.

C. Njurtransplantation

Administrering för njurtransplantation:

Lösningens temperatur: 5-8 °C

Perfusionsvolym:

Perfusion med 1,5 ml Corhum per minut och gram uppskattad njurvikt (normalvikten för en njure hos en vuxen är cirka 150 gram). Inklusivt 500 ml förvaringslösning leder detta till en total volym på cirka 2,5 liter Corhum per organ.

Perfusionstryck (njurartär):

120 till 140 cm hydrostatiskt tryck ovanför njurens nivå motsvarande cirka 90 till 110 mmHg vid perfusionskatetterns spets i njurartären.

Perfusionstid:

Med denna doserings- och tryckregim är perfusionstiden 8-10 minuter. Denna tid är nödvändig för att uppnå en homogen distribution i njurens extracellulära vävnad (inklusive interstitium och tubulära systemet) och denna tid får under inga omständigheter förkortas.

Kompletterande åtgärder:

För att dra maximal nytta av den skyddande effekten av Corhum i njuren är det viktigt att säkerställa en uttalad diures innan perfusionen påbörjas (farmakologiskt och/eller genom hydrering av patienten).

Corhum ges via njurartären.

Om njuren som har perfunderats med Corhum ska transplanteras måste den förvaras och transporteras i kallt Corhum vid 2-4 °C för att skyddet ska bibehållas. Njuren kan då anses tillförlitligt skyddad under 48 timmar.

D. Levertransplantation

Administrering för levertransplantation:

Lösningens temperatur: 5-8 °C

Perfusionstid:

Med denna doserings- och tryckregim är perfusionstiden 8 minuter (10-15 minuter).

Perfusionsvolym:

Om lever, bukspottkörtel och njurar ska tas ut tillsammans krävs en perfusionsmängd på 150-200 ml Corhum-lösning/kg kroppsvikt. Detta "övergripande skydd" motsvarar en perfusionsmängd av kall Corhum-lösning på 8-12 liter hos patienter som väger cirka 70-80 kg.

Om endast levern eller en del av levern (t.ex. vid levande donation) avlägsnas utan andra organ minskas den perfunderade volymen i motsvarande grad.

Perfusionstryck:

100 cm hydrostatiskt tryck ovanför leverns nivå.

Kompletterande åtgärder:

Hos en organdonator måste blodet hepariniseras innan perfusionen påbörjas.

Ytterligare åtgärder:

Gallgångarna ska sköljas rikligt med minst 100 ml kallt Corhum i eller utanför kroppen – vanligtvis med hjälp av en kateter med liten storlek.

Den kirurgiskt borttagna levern förpackas eller skickas sedan för transplantation nedsänkt i kallt {läkemedlets namn}. Organet måste vara helt täckt av kallt Corhum. En kall ischemitid på mindre än 10 timmar rekommenderas.

E. Bukspottkörteln

Perfusionsvolym och -tid ska anpassas från doseringsanvisningarna för levertransplantation till bukspottkörteln som är ett mycket mindre transplantat. Optimal perfusion är beroende av noggrann kylning och blodtömning av organet. Detta kan uppnås med cirka 3-4 liter Corhum. Överbehandling och upprepade spolning av transplantatet bör undvikas.

Tidigare forskning tyder på att man måste vara försiktig så att man inte överspolar bukspottkörtelallograftet med konserveringslösning eftersom detta kan leda till allograftödem och pankreatit. En så kort kall ischemitid som möjligt bör bibehållas. En kall ischemitid på mindre än 10 timmar rekommenderas.

Vid högre spolvolym (> 5 liter) och längre ischemitider (> 12 timmar) kan det finnas en risk för allograftpankreatit.

Pediatrik population

Det finns endast en begränsad mängd data om användningen hos barn och ungdomar.

Hjärta

Perfusionstryck: Till en början 110 till 120 cm hydrostatiskt tryck ovanför hjärtats nivå motsvarande 80 till 90 mmHg hos nyfödda och spädbarn. Minskning till 40 till 50 cm hydrostatiskt tryck motsvarande 30 till 40 mmHg efter att hjärtat stannat. Hos patienter med svår kranskärslsskleros ska högre tryck upprätthållas under en längre tidsperiod. Höger förmak ska öppnas och kardioplegilösningen ska aspireras helt utanför bypass-kretsen för att undvika hemodilution.

Perfusionsvolymen beror på barnens ålder:

0-1 månader: 50 ml/kg.

> 1-12 månader: 30 ml/kg

> 12 månader: 20 ml/kg

Perfusionstiden är 4-6 minuter i samtliga fall.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast färglösa till svagt halmgula lösningar från intakta behållare ska användas. Gulfärgade lösningar som beror på förekomsten av nedbrytningsprodukter av tryptofan ska inte användas. Corhum tas ut ur kylskåpet strax före användning.

Corhum är inte avsett för intravenös eller intraarteriell administrering. Corhum får ej användas för påfyllning av cirkulationsvolym eller för ersättning av aminosyror eller elektrolyter.

Vid en akut hjärtoperation under graviditeten måste lösningen för kardioplegi som en försiktighetsåtgärd aspireras från höger förmak och kammare efter avslutad operation.

Upp till 3 liter lösning för kardioplegi kan komma in i den systemiska cirkulationen beroende på det kirurgiska ingreppets art, den teknik som används, operationens längd och patientens vikt. Detta kan

resultera i en viss sänkning av serumnivåerna av kalcium och natrium. I sådana fall måste lämpliga laboratoriekontroller utföras.

Inaktivering av hjärtat gör det mottagligt för uttänjning. Därför måste vänster kammare relaxeras när kardioplegi induceras, och det är viktigt för att säkerställa adekvat kammardränage. De rekommenderade perfusionsvolymerna och -trycken får inte överskridas. Särskild försiktighet krävs för hjärtan hos barn och spädbarn. För detaljer om perfusionsvolym, perfusionstider och perfusionsteknik hänvisas till rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Eftersom natriumkoncentrationen i Corhum är lägre än i blod kan administrering av Corhum orsaka hyponatremi. Det är viktigt att notera att denna hyponatremi inte ändrar blodets osmolaritet eftersom Corhum har en osmolaritet som ligger nära blodets. Därför förväntas inga skadliga konsekvenser hos patienten av den minskade natriumnivån som orsakas av administrering av Corhum.

För att lindra konsekvenserna av hemodilution i samband med användning av Corhum vid hjärtkirurgi rekommenderas hemofiltration under hjärtlungmaskin

Vid felaktig permanent perfusion med otillräckligt kyld lösning för kardioplegi ($> 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ och > 15 minuter) kan en s.k. kalciumparadox initieras som efter återanslutning till cirkulationen leder till att hjärtmuskelcellerna förstörs. Denna risk gäller inte för lösningar med en natriumhalt på $< 20\text{ mmol/l}$ om kalciumhalten är $> 10\text{ }\mu\text{mol/l}$ och lösningen är kall, d.v.s. $< 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ och perfunderas kontinuerligt under en begränsad tidsperiod, d.v.s. inte längre än 20 minuter.

Nedsänkning av ett helt hjärta i kallt Corhum utgör dock inte någon risk i form av en kalciumparadox, inte ens när det används under flera timmar – t.ex. för tidsintervallet mellan avlägsnandet av organet från donatorn och transplantationen i en mottagare. Med rätt tillämpning är därför en kalciumparadox praktiskt taget omöjlig, även under extrema experimentella förhållanden.

Upphävande av kardioplegi sker genom att aortan öppnas igen. Det är lämpligt att inledningsvis perfundera myokardiet, som är mycket slappt till följd av kardioplegin, med ett lågt blodtryck (medelartärtryck på 40 mmHg i cirka 2 minuter). När hjärtmuskelns aktivitet ökar kan perfusionstrycket återställas till det normala. Hjärtats aktivitet återkommer ofta med en spontan rytm, annars räcker det i allmänhet med en defibrillering.

Corhum innehåller 345 mg ($15,0\text{ mmol}$) natrium per 1000 ml , motsvarande 17% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 352 mg ($9,0\text{ mmol}$) kalium per 1000 ml . Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats en kaliumfattig kost.

Denna lösning är inte avsedd att användas med en maskin för kontinuerlig perfusion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel som glykosider, diuretika, nitroprodukter, blodtryckssänkande medel, beta-receptorblockerare och kalciumantagonister, som ofta används perioperativt och i synnerhet under operation, är okända.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Corhum ska endast användas under graviditet och amning efter noggrann bedömning av nytta/risk förhållandet (se även avsnitt 4.4).

Av säkerhetsskäl, vid akut operation under graviditeten, ska kardioplegilösningen aspireras från hjärtats högra ventrikel efter avslutad operation.

Fertilitet

Det är inte känt om de aktiva ingredienserna i Corhum eller dess metaboliter har någon effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Corhum har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Hjärtat/blodkär

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

Användning av Corhum kan sänka blodtrycket. Histidin och oxoglurinsyra kan under förvaring av lösningen bilda en reaktionsprodukt (micimopin) som blockerar angiotensin II receptorerna av subtyp 1, vilket kan sänka blodtrycket.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Upptag av stora volymer av Corhum i den systemiska cirkulationen kan leda till en för stor cirkulationsvolym med åtföljande obalans i elektrolyterna (hypokalcemi, hyponatremi, hypermagnesemi, hyperkalemi). En adekvat övervakning av serumelektrolyter rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Blodsubstitut och perfusionslösningar, tillsatser för intravenösa lösningar, elektrolytlösningar.

ATC-Kod: B05XA16

De två huvudmekanismerna för en organskyddande lösning är:

- minimering av energibehovet för organet under ischemiens varaktighet genom cellinaktivering;
- Optimering av anaerob (glykolytisk) energiproduktion under ischemiens varaktighet genom artificiell buffring av organet.

Aktivering av celler sker genom en depolarisering av det yttre membranet och en ökning av Ca^{2+} koncentrationen i cytoplasman. Denna intracellulära ökning av Ca^{2+} beror delvis på Ca^{2+} inflödet från det extracellulära utrymmet.

Corhum orsakar inaktivering av hjärtat främst på grund av elektrolytsammansättningen. Genom att minska natriumkoncentrationen till ungefär samma nivåer som i cytoplasma (cirka 15 mmol/l) och samtidigt sänka kalciumkoncentrationen till nivån för en vilande cell i cytoplasman ($<10 \mu\text{mol/l}$) stabiliserar cellernas membranpotential till nära den normala vilopotentialen och förhindrar det intracellulära cellaktiverande natrium- och kalciuminflödet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotransformation:

Nedbrytningen av oxoglurinsyra sker genom citronsyracykeln, delvis även genom glutamin och glutaminsyra.

Histidin och tryptofan metaboliseras huvudsakligen i levern, och utsöndras delvis även via njurarna. Mannitol elimineras oförändrat via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på toxiska egenskaper hos läkemedlet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektioner

Kaliumhydroxid (för pH justering)

Kväve

6.2 Inkompatibiliteter

I avsaknad av ytterligare information får denna produkt inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

12 månader vid 2°C – 8°C.

Endast för engångsbruk. Använd direkt efter öppnande.

Oanvänd lösning måste kasseras (se avsnitt 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C) och förvara påsar i ytterkartongen.

Ljuskänsligt. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Corhum finns i 1000 ml och 2000 ml påsar (polyolefin/styrensegmentsampolymer) med två slangar (polyolefin/styrensegmentsampolymer) förslutna med en perforerbar propp i polyisopren med silikatfyllmedel och polykarbonat och en klorbutylinjektionspropp. Påsarna är packade i polypropenöverpåsar för att säkerställa yttre sterilitet hos primärpåsen.

Kartong med 10 x 1000 ml påsar

Kartong med 5 x 2000 ml påsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd endast klara och färglösa till svagt halmgula lösningar från intakta behållare.

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV TILLSTÅND FÖR FÖRSÄLJNING

S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico

Via G. Marconi, 2

24069 Cenate Sotto (Bergamo)

Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57202

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-11-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-19