

PlegiStore®

**Container with perfusion and preservation solution
for organs intended for transplantation**

INSTRUCTIONS FOR USE

EN

 **carnamedica**

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Warsaw, Poland

IfU/PLST/en/2021/03/04

 **2274**

Container contents: Solution for perfusion and cold storage of organs for transplantation PlegiStore®

Bretschneider's Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate Solution

STERILE AND NON-PYROGENIC SOLUTION FOR PERFUSION AND COLD STORAGE
OF ORGANS FOR TRANSPLANTATION

NOT INJECTABLE

Description: Composition: 1000 ml solution contains:

sodium chloride	0.8766 g	15.0 mmol/l
potassium chloride	0.6710 g	9.0 mmol/l
magnesium chloride · 6 H ₂ O	0.8132 g	4.0 mmol/l
histidine hydrochloride · H ₂ O	3.7733 g	18.0 mmol/l
histidine	27.9289 g	180.0 mmol/l
tryptophan	0.4085 g	2.0 mmol/l
mannitol	5.4651 g	30.0 mmol/l
calcium chloride · 2 H ₂ O	0.0022 g	0.015 mmol/l
potassium hydrogen 2-oxopentandioate (synonym: potassium hydrogen 2-ketoglutarate)	0.1842 g	1.0 mmol/l
Potassium hydroxide 2N to pH adjustment		q.s.
Water for injection		q.s. 1.000 ml

Physical properties: pH: 7.02-7.20 at 25°C; 7.40-7.45 at 4°C; Osmolality: 310 mOsm/kg

Type of device and mode of action: Electrolyte and amino acid aqueous solution for organ perfusion and preservation. Cardiac arrest by electromechanical decoupling. Organ protection, preservation and conservation. Surface cooling of organs (heart, kidney, liver, lung, pancreas). Protection of vessel grafts.

Indications: In cardioplegia (multi organ protective irrigation) in connection with heart surgery, organ protection during operations under ischemia (heart, kidney, liver), preservation of organs for transplantation with venous or arterial segments (heart, kidney, liver, lung, pancreas). The solution should be used only by medical healthcare staff, adequately trained, according to established operating protocols.

Contraindications: None known at present.

Precautions and warnings: Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution is not intended for intravenous or intraarterial administration, but only for selective perfusion of the arrested heart or the kidney; for surface cooling and preservation of organs during transport from donor to recipient, and for preservation of vessel grafts. The solution must not be used for systemic infusion, direct injection or intravenous infusion. In addition, it is not suitable for reintegration of the hematic volume, electrolytes or aminoacids. For safety reasons, in the event of an emergency operation on the heart during pregnancy, the cardioplegic solution must be completely aspirated from the right atrium and ventricle at the end of the operation.

Depending on the nature of the cardiac defect, the technique employed, the duration of the operation and the weight of the patient, up to 3 liters of the cardioplegic solution may enter the systemic circulation. This can result in reduction of serum levels of calcium and sodium. In such case it is necessary to perform an appropriate monitoring of the electrolytes.

The inactivation of the heart renders it susceptible to overstretching. Decompression of the left ventricle must therefore be performed at the commencement of cardioplegia. For adult hearts it is recommended to perfuse the solution, cooled down to 5°C – 8°C, through the coronary arteries either by hydrostatic pressure (initial height of the solution container above heart level equal to 100 mm Hg) or by after the perfusion start a constant-volume pump.

After cardiac arrest has occurred (within the first minutes after starting perfusion) the solution container should be lowered to about 50-70 cm above the heart level, equivalent to 40-50 mm Hg.

In patients with pronounced coronary stenosis a higher perfusion pressure (approx. 50 mm Hg) will be necessary for a somewhat longer time. The overall infusion time should be 6-8 minutes, so as to ensure homogenous equilibration. Similarly, to ensure balance in small hearts, a perfusion rate of 1 ml/minute/g of estimated heart weight and a pressure of 40-50 mm Hg for 6-8 minutes are required.

Depending on the judgment of the surgeon, any additional perfusion (if necessary) must – like the initial perfusion – always be undertaken at the recommended volume and at the temperature of 5°C – 8°C.

Cardioplegia terminates with the reopening of the aorta.

After cardioplegia the myocardium will be extremely flaccid; consequently, it is recommended to perfuse initially at low blood pressure (average arterial pressure of 40 mm Hg for approx. 2 minutes).

Perfusion pressure may be increased to the normal level along with the increasing activity of the myocardium. Cardiac activity often reverts spontaneously to normal but, if this is not the case, a single defibrillation is usually sufficient.

Interaction with drugs and incompatibilities: Interactions with drugs are unknown. The drugs often administered perioperatively are diuretics, nitro derivatives of glycosides, antihypertensives, beta blockers and calcium antagonists. The Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution must not be mixed with other drugs.

Incompatibilities

None known at present.

HEART

Solution temperature: 5-8°C

Perfusion volume: 1 ml of solution per minute and per gram (1 ml/min/g) of estimated heart weight (in adults the heart weight is about 0.5% of body weight; in infants it is approx. 0.6% of body weight).

Perfusion pressure (the same pressure as in the aortic root): in adults, place the container initially 140-150 cm above the heart level, equivalent to 100-110 mm Hg. After the onset of cardiac arrest, reduce the pressure by placing the container 50-70 cm above the heart level, equivalent to 40-50 mm Hg. In infants and young children, place the container initially 110-120 cm above the heart level, equivalent to 80-90 mm Hg. After the onset of cardiac arrest reduce the pressure by placing the container 40-50 cm above the heart level, equivalent to 30-40 mm Hg. In patients with severe coronary sclerosis pressure should be slightly higher and maintained for longer periods.

Perfusion time: Under these dosage and pressure conditions, perfusion time should be 6-8 minutes. To ensure homogenous equilibration of the myocardium, this time should never be reduced.

Perfusion technique: Monitor carefully perfusion time and height of the container. Alternatively, use a perfusion pump and monitor time and pressure in the aortic root.

Cardioplegic re-perfusion: If the surgeon considers that re-perfusion is necessary, make sure the solution is cooled to a temperature of 5°C – 8°C as for the initial perfusion. Perfusion time for each re-perfusion should be 2-3 minutes while perfusion pressure should correspond to the pressure applied during the last minutes of the initial cardioplegic coronary perfusion.

During the systemic hypothermia (27°C – 29°C), the heart ischemic tolerance when using the heart-lung machine can extend without problems for an aortic clamping time of 180 minutes.

Transplantation: A heart intended for transplantation must be stored in the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution (2°C – 4°C) so as to guarantee proper protection up to the time of implantation into the recipient.

KIDNEY

Solution temperature: 5-8°C

Perfusion volume: 1.5 ml of solution per minute and per gram (1.5 ml/min/g) of kidney's estimated weight. The normal weight of the kidney in adults is about 150 grams.

Perfusion pressure (renal artery): place the solution container at 120-140 cm above the kidney level, equivalent to 90-110 mm Hg, measured at the tip of the perfusion catheter in the renal artery.

Perfusion time: Under these dosage and pressure conditions, the perfusion time will be 8-10 minutes. This time is necessary to ensure homogenous equilibration of the extracellular space of the kidney (including the interstitial tissue and the renal tubule system). Under no circumstances this perfusion time should be reduced.

Additional measures: To obtain an optimal protective effect of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution on the kidney, before the perfusion starts, it is important to induce in the patient a fast and effective diuresis adopting pharmacological measures and/or hydration.

Perfusion technique: During hydrostatic perfusion, time and height of the container above the kidney should be carefully monitored. Alternatively operate with a perfusion pump and monitor time and pressure at the tip of the perfusion catheter.

Transplantation: Kidneys intended for transplantation should be preserved in the Histidine - Tryptophan - Ketoglutarate solution at 2°C – 4°C for adequate protection inside the container till implantation.

LIVER

Solution temperature: 0-4°C.

Perfusion volume: If liver, pancreas and kidneys are to be protected as a whole in the donor, a perfusion volume of 150-200 ml of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution/kg bodyweight will be necessary. In a patient of about 70-80 kg of bodyweight, this multi organ protection implies a perfusion volume of 8-12 liters of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution.

Perfusion pressure: Gravity perfusion is performed by placing the container 1 m above the heart level.

Perfusion time: Under these dosage and pressure conditions, perfusion time should be 10-15 minutes and, in no case less than 8 minutes.

Additional measures: The blood of an organ donor should be completely heparinized before proceeding to perfusion with the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution.

Perfusion technique: The Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution is infused through the infrarenal aorta or the iliac artery of the organ donor through a dedicated perfusion tube (air-free system). Simultaneously to the beginning of gravity perfusion, the surgeon opens the vena cava in the donor's abdomen. This allows the solution to flow out unhindered. The entire volume of the solution is administered through the abdominal aorta, so that all abdominal organs are protected. The biliary passages – either inside or outside the body – should be thoroughly rinsed out with minimum 100 ml of cold the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution. Rinsing is usually performed using calibrated catheters.

If only the liver or part of the liver (e.g., in case of a living donor) is to be removed without any other organ, the volume perfused should be proportionally reduced. Perfusion time should not be, under any circumstances, less than 8 minutes; generally it should be 10-15 minutes. In this case, an adequate perfusion both of the arterial and the portal vein circulation should be ensured.

Transplantation: After being removed, the liver should be immersed in a cold Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution for transportation. The organ should be completely covered by the solution.

It is generally agreed that ischemic time should normally not exceed 12-15 hours. If the liver is to be operated ex situ (e.g., for enucleation of a tumor), it should be stored in cold solution during the entire procedure. After completion of the so-called "bench procedure", it should be immediately autotransplanted.

PANCREAS

For protection of the pancreas, the considerations/indications reported in paragraph "Liver" apply. This means that the indications concerning all critical parameters (solution temperature, volume, pressure and perfusion time) given in that paragraph are valid also for the pancreas.

VEIN AND/OR ARTERY TRANSPLANT

The veins for transplant (usually part of the great saphenous vein) and/or the arteries for transplant (usually part of the internal thoracic artery) are cooled and stored in 50-100 ml of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution at 5° – 8° C. The segments of vein or artery are implanted after removal from the solution.

MULTI ORGAN PROTECTION

The basic perfusion techniques are now largely standardized and described in the appropriate surgery textbooks. Regarding the perfusion technique, gravity perfusion with a perfusion system of the largest possible caliber is worldwide accepted. The Histidine - Tryptophan - Ketoglutarate solution has an extraordinarily low viscosity even at temperatures close to 0° C. Consequently, large volumes of solution at low temperature and moderate pressure can be administered in accordance with the perfusion technique.

Multi organ protection is not linked to a definite volume of solution but to a short and limited perfusion time of 8-10 minutes. Administration of large volumes of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution at low temperature (0° – 4° C) allows a rapid and efficient cooling and, consequently, protects organs within the required time.

TRANSPORT OF A DONOR ORGAN

Storage time of procured organs intended for transplantation is identical to those specified in the instruction manuals for products with identical chemical composition. The hypothermic storage protocol differs from one hospital to another, but the “triple bag technique” has now been widely adopted internationally. The organ removed from the donor is packed in a specially designed sterile bag containing the cooled Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution. The organ must be completely covered with the solution. The bag is sealed with an adhesive strip or similar device and is then placed in a second container which is also filled with the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution, to avoid presence of trapped air that might affect insulation and cooling. The organ, adequately protected by this double packing, is placed in a sterile plastic container, sealed with a safety lid. The sealed container is then placed in the transport case containing ice to keep the proper temperature conditions during the transfer journey. Documents containing information referring to the donor, the laboratory analysis and some blood samples from the donor are also included. The transfer of the organ in the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution should be the fastest possible.

Safe storage conditions: The solution intended for transport must be kept at 2° C – 4° C.

Incorrect use and overdose: The entry of large volumes of solution into the systemic circulation may cause electrolytic imbalance (hypocalcemia, hyponatremia, hypermagnesemia, hyperkalemia). An adequate monitoring of serum electrolytes is recommended. The complete inactivation of the myocardium renders it susceptible to overstretching. Care must therefore be taken to ensure adequate venting of the ventricle.

Do not exceed recommended perfusion volumes and pressures.

Special precaution should be taken when dealing with infants’ and children’s hearts.

The use of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution at wrong temperatures may cause the so-called “calcium paradox” and lead to the destruction of myocardial cells once the organ is implanted. Consequently, the solution must always be cooled before use as indicated in the operative protocols. Donor organs must be flushed free of PlegiStore® prior to transplantation according to transplantation centers protocols.

Adverse reactions: None known at present.

Warnings and precautions regarding product shelf life: Verify the expiration date on the packaging. The expiration date refers to the product in its integral container (bag).

ATTENTION: do not use the solution after the expiration date.

Do not use the product, even before the expiration, if the solution has an intense yellow coloration equal to, or stronger than Y5 (see coloration scale of Eur. Ph. current edition).

Use the solution only if clear and without visible particles.

Storage conditions: Store in refrigerator (2° C – 15° C) and protect from light. The solution is sterile and is intended for one single and continuous administration. Discard any residue to avoid risk of contamination due to loss of sterility.

Medical device form and content:

EVA bag (PVC free) 1 litre x 10 or 2 litres x 5 in a transport carton box

Special precautions for disposal of unused residues: Unused residues of the solution should be disposed of in conformity with the local rules in force.

General information and mechanism of action

The Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution prolongs ischemic tolerance of the protected organ mainly through two mechanisms:

1. The electrolytic composition of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution prevents the activation of energy consuming processes by reducing to the minimum levels the organ demand in energy.
2. Anaerobic energy production is limited by the increasing inhibition of glycolysis due to decrease of pH consequent to accumulation of lactic acid. The buffer histidine/histidine HCl delays the decrease of pH in the organ tissues during ischemia, thus increasing the proportion of anaerobic glycolytic energy produced.

Potassium hydrogen 2-oxopentandioate acts as substrate for production of aerobic energy.

Tryptophan is claimed to have a membrane protective action.

Mannitol is associated to prevention of cell swelling.
















The overall osmolarity of the solution is slightly lower than the osmolarity of the plasma and the intracellular space.

Toxicological properties: The inflow of large volumes of solution into the systemic circulation can lead to excessive circulating volume and consequent electrolyte unbalance (hyponatremia, hypocalcemia, hyperkalemia, hypermagnesemia). Tryptophan and histidine may reach elevated plasma levels during the first 24 hours. Notwithstanding, no adverse effects on metabolism have been observed.

Pharmacokinetics: Depending on the nature and duration of the operation, the operative methods and the weight of the patient, the volume of solution entering the systemic circulation should range from 0.1 to 3.0 liters. Potassium hydrogen 2-oxopentandioate is metabolized mainly through the citric acid cycle. Histidine and tryptophan are metabolized mainly in the liver, though partly also excreted by the kidneys. Mannitol is eliminated unchanged by the kidneys.

ATTENTION

This medical device is to be used only by the qualified medical staff.

	Date of production		Caution! See instruction for use.		2274	The product meets the requirements of the European Medical Devices Directive MDD. The manufacturer is certified by the Notifying Authority No. 2274
	Expiration date		Do not use if damaged.			The product includes instruction for use.
	Series number		Sterile (Aseptic filling)		+15°C	Restriction of acceptable storage temperatures
	Catalog number		Single use			Non-pyrogenic
	Keep away from sunlight.		Medical Device			Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6 04-281 Warsaw, Poland www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6

04-281 Warsaw, Poland

Phone: +48 608336159

Fax: +48 22 3078113

Email: office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Contenedor con líquido para la perfusión
y preservación de órganos para trasplante**

MANUAL DE INSTRUCCIONES

ES

 **carnamedica**

IfU/PLST/es/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Varsovia, Polonia

 2274

Contenido: Solución para la perfusión y preservación en temperaturas bajas de órganos destinados trasplante PlegiStore®

Bretschneider's Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate Solution

SOLUCIÓN ESTÉRIL APIRÓGENA PARA LA PRESERVACIÓN Y PERFUSIÓN DE ÓRGANOS

NO SIRVE PARA INYECCIONES

Descripción: Composición: Contiene 1000 ml de solución

Cloruro de sodio	0,8766 g	15,0 mmol/l
Cloruro de potasio	0,6710 g	9,0 mmol/l
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,8132 g	4,0 mmol/l
L-Histidina clorhidrato monohidratado	3,7733 g	18,0 mmol/l
L-Histidina	27,9289 g	180,0 mmol/l
L-Triptófano	0,4085 g	2,0 mmol/l
Manitol	5,4651 g	30,0 mmol/l
Cloruro de calcio dihidratado	0,0022 g	0,015 mmol/l
2-oxopentandioato de hidrógeno y potasio (sinónimo: potasio hidrógeno 2-cetoglutarato)	0,1842 g	1,0 mmol/l
Hidróxido de potasio para ajustar el pH		c.s.
Agua para inyecciones		c.s. 1000 ml

Propiedades físico-químicas: pH: 7,02-7,20 en 25°C; 7,40-7,45 en 4°C; Osmolalidad: 310 mOsm/kg

Tipo de producto y manera de operación: Solución acuosa de electrolitos y aminoácidos para la perfusión de órganos y su preservación. Paro de circulación mediante bloqueo electromecánico. Protección y conservación del órgano. Enfriamiento de la superficie de órganos (corazón, riñones, hígado, pulmones, páncreas). Protección de injertos vasculares.

Indicaciones: En cardioplejía (irrigación de órganos múltiples para su protección) en cirugías cardíacas, como protección de órganos durante operaciones con isquemia (corazón, riñones, hígado), almacenamiento de órganos para trasplante con elementos de venas o arterias (corazón, riñones, hígado, pulmones, páncreas). La solución debe usarse solo por personal médico de los servicios de salud, entrenado de acuerdo con los protocolos operativos vigentes.

Contraindicaciones: Por ahora no se conocen.

Precauciones y advertencias: La solución histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) no está destinada para administración intravenosa o intraarterial, se usa sólo para perfusión selectiva de un corazón parado o riñones; enfriamiento de la superficie y preservación de órganos durante su transporte del donante al receptor, y para preservar injertos vasculares.

Está prohibido el uso de esta solución para infusión sistémica, inyecciones directas o infusiones intravenosas. Además, no sirve para recuperar el volumen hemático, electrolitos o aminoácidos. Por causas de seguridad, en el caso de una operación de corazón urgente en una mujer embarazada, la solución de cardioplejía debe aspirarse totalmente de la aurícula y el ventrículo derechos después de terminar la operación.

Dependiendo del tipo del defecto de corazón, la técnica utilizada, tiempo de la operación y el peso del paciente, hasta 3 litros de la solución de cardioplejía pueden entrar en la circulación sistémica. Esto puede causar una reducción en los niveles de calcio y sodio en el suero. En tal caso, es necesario monitorizar los electrolitos de manera adecuada.

La inactivación del corazón lo hace susceptible a estiramiento excesivo. Por lo tanto, en el momento de empezar la cardioplejía hay que realizar la descompresión del ventrículo izquierdo. Para el corazón de personas

adultas se recomienda administrar la solución enfriada a entre 5°C – 8°C mediante arterias coronarias: o bien por presión hidrostática (altura inicial del recipiente con la solución por encima del nivel de corazón hasta alcanzar la presión de 100 mm Hg), o bien por el uso de una bomba a volumen constante.

Después del paro cardíaco (en los primeros minutos desde el inicio de la perfusión), el recipiente con la solución debe bajarse hasta la altura de unos 50-70 cm por encima del nivel de corazón, lo que equivale a la presión de 40-50 mm Hg.

En pacientes con una estenosis coronaria seria, se necesita mantener presión de perfusión más alta (unos 50 mm Hg) durante más tiempo. El tiempo total de infusión debe ser de 6-8 minutos, para garantizar equilibrio homogéneo. De manera semejante, para asegurar equilibrio en corazones pequeños, se requiere ritmo de perfusión de 1 ml/minuto/g del peso del corazón estimado, y presión de 40-50 mm Hg durante 6-8 minutos. Dependiendo de la evaluación hecha por el cirujano, perfusión adicional (si resulta necesaria) debe realizarse – como la primera perfusión inicial – teniendo en cuenta el volumen y la temperatura (5°C – 8°C) recomendados.

La cardioplejía termina con la apertura de la aorta de nuevo.

Después de la cardioplejía, el miocardio va a ser muy flojo, con lo cual se recomienda presión de perfusión baja (presión arterial media de 40 mm Hg durante unos 2 minutos).

La presión de perfusión puede subirse hasta el nivel normal junto con la actividad creciente del miocardio. En muchos casos, la actividad del corazón vuelve a la norma por sí misma, pero si esto no ocurre, normalmente una desfibrilación resulta suficiente.

Interacciones y conflictos con fármacos: No se conocen interacciones con fármacos. Frecuentemente, los medicamentos que se administran en el periodo perioperatorio son diuréticos, glucósidos nitroderivados, medicamentos contra la hipertensión, beta bloqueadores y calcioantagonistas. La solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato no puede mezclarse con otros medicamentos.

Incompatibilidades

Por ahora no se conocen.

CORAZÓN

Temperatura de la solución: 5-8°C

Volúmen de perfusión: 1 ml de solución por minuto y por gramo (1 ml/min/g) de peso de corazón estimado (en adultos, el peso del corazón equivale aproximadamente a 0,5% del peso corporal, en recién nacidos, unos 0,6% de su peso).

Presión de la perfusión (la misma como la presión en el tronco de la aorta): Adultos: poner el recipiente inicialmente unos 140-150 cm por encima del corazón, lo que equivale a 100-110 mm Hg. En el momento de parar la actividad del corazón, reducir la presión, poniendo el recipiente 50-70 cm por encima del corazón, lo que equivale a 40-50 mm Hg. En bebés y niños pequeños: poner el recipiente inicialmente unos 110-120 cm por encima del corazón, lo que equivale a 80-90 mm Hg. En el momento de paro cardíaco, reducir la presión, poniendo el recipiente 40-50 cm por encima del corazón, lo que equivale a 30-40 mm Hg. En pacientes con estenosis coronaria avanzada, se necesita mantener presión de perfusión un poco más alta y durante más tiempo.

Tiempo de perfusión: Respetando las dosis y la presión, el tiempo de perfusión debe ser de 6-8 minutos. Para asegurar un equilibrio homogéneo del miocardio, nunca se debe acortar este tiempo de administración.

Técnica de perfusión: se debe monitorizar el tiempo de perfusión y la altura del recipiente con mucho cuidado. Como alternativa, se puede usar una bomba de perfusión y monitorizar el tiempo y la presión en el tronco de la aorta.

Perfusión adicional: Si el médico cirujano decide que se necesita una perfusión adicional, hay que asegurarse de que la solución está enfriada a 5°C – 8°C, igual como en el procedimiento inicial. El tiempo de la perfusión adicional debe ser de 2-3 minutos para cada re-perfusión, la presión de perfusión debe equivaler a la presión durante los últimos minutos de la perfusión inicial del líquido cardioplégico administrado por la arteria coronaria.

Durante la hipotermia sistémica (27°C-29°C), la resistencia del miocardio a la isquemia, usando bypass cardiopulmonar, se puede prolongar sin problemas hasta 180 minutos de clampeo de la aorta.

Trasplante: El corazón destinado para un trasplante debe preservarse en una solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato (2°C-4°C), para garantizar protección adecuada hasta el momento de implantación en el receptor.

RIÑÓN

Temperatura de la solución: 5-8°C

Volumen de perfusión: 1,5 ml de solución por minuto y por gramo (1,5 ml/min/g) de peso de riñón estimado. Normalmente un riñón de persona adulta pesa unos 150 gramos.

Presión de perfusión (arteria renal): poner el recipiente con la solución a 120-140 cm por encima del nivel de los riñones, lo que equivale a 90-110 mm Hg, midiendo desde el extremo superior del catéter de perfusión en la arteria renal.

Tiempo de perfusión: Con estas condiciones de dosis y presión, el tiempo de perfusión va a ser de 8-10 minutos. Este tiempo es necesario para asegurar equilibrio homogéneo en el espacio extracelular del riñón (incluyendo el tejido intersticial y el sistema de túbulos renales). Este tiempo de perfusión no puede reducirse en ningún caso.

Medidas adicionales: Para obtener un efecto óptimo de protección con la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato en un riñón, es importante inducir una diuresis rápida y eficaz en el paciente antes de iniciar la perfusión, administrando fármacos y/o hidratándolo.

Técnica de perfusión: Durante una perfusión hidrostática, el tiempo y la altura del recipiente deben monitorizarse con cuidado. Como alternativa, se puede usar una bomba de perfusión y monitorizar el tiempo y la presión en el extremo del catéter de perfusión.

Trasplante: Los riñones destinados para trasplante deben preservarse en la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato en la temperatura de 2°C-4°C, en un recipiente adecuado, hasta el momento de implantación.

HÍGADO

Temperatura de la solución: 0-4°C

Volumen de perfusión: Si se quiere proteger el hígado, el páncreas y los riñones como una totalidad en el donante, se va a necesitar perfusión con un volumen de 150-200 ml/kg de peso corporal de la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato. Dicha protección de órganos múltiples en un paciente que pesa unos 70-80 kg va a requerir el volumen de 8-12 litros de solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato.

Presiones de perfusión: La perfusión por gravedad se realiza poniendo el recipiente 1 m por encima del nivel del corazón.

Tiempo de perfusión: Con estas condiciones de dosis y presión, el tiempo de perfusión debe ser de 10-15 minutos, y no puede ser menor de 8 minutos bajo ningunas circunstancias.

Medidas adicionales: Antes de iniciar la perfusión con la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato, la sangre del donante de órganos debe estar totalmente heparinizada.

Técnica de perfusión: la solución histidina-triptófano-cetoglutarato se administra por la aorta infrarrenal o la arteria ilíaca del donante, por un tubo dedicado para la perfusión (sistema libre de aire). Al mismo tiempo, al iniciar la perfusión por gravedad, el cirujano abre la vena cava en el abdomen del donante. Esto permite que la solución fluya sin obstáculos. Todo el volumen de la solución se administra a través de la aorta abdominal, por lo tanto todos los órganos de la cavidad abdominal están protegidos con la solución. La vía biliar (dentro o fuera del cuerpo del donante) debe lavarse por completo con, como mínimo, 100 ml de solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato fría. Esta irrigación se hace normalmente con catéteres calibrados.

Si se extrae solamente el hígado o su parte (como en el caso de un donante vivo) sin otros órganos, el volumen de perfusión debe reducirse proporcionalmente. El tiempo de perfusión no puede ser menor de 8 minutos bajo

ningunas circunstancias; en general la perfusión debe durar 10-15 minutos. En tal caso, hay que asegurar un buen flujo sanguíneo tanto en las arterias como desde la vena porta.

Trasplante: Después de su extracción, el hígado debe sumergirse en la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato fría para el transporte. El órgano debe estar totalmente cubierto por la solución.

En general, hay consenso de que el tiempo de isquemia no debe sobrepasar 12-15 horas. Si el hígado se va a operar ex situ (por ejemplo, resección de tumor), hay que mantenerlo en solución fría durante todo el procedimiento. Después de completar la llamada "bench procedure", el hígado debe autoimplantarse inmediatamente.

PÁNCREAS

Para proteger el páncreas se aplican las indicaciones presentadas en el punto "Hígado". Esto quiere decir que las indicaciones relativas a todos los parámetros críticos (temperatura de la solución, volumen, presión y tiempo de perfusión) indicados en el párrafo relativo al hígado, quedan válidos también para el páncreas.

TRASPLANTE DE VENAS Y/O ARTERIAS

Las venas destinadas para trasplante (normalmente una parte de la vena safena magna) y/o arterias para trasplante (normalmente una parte de la arteria torácica interna) deben enfriarse y preservarse en 50-100 ml de la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato en la temperatura de 5°C-8°C. Los segmentos de venas o arterias se implantan después de sacarlas de la solución.

PROTECCIÓN DE ÓRGANOS MÚLTIPLES

Hoy en día, la mayor parte de técnicas de perfusión básicas está estandarizada y descrita en manuales de cirugía. En cuanto a la técnica de perfusión, perfusión por gravedad, con el sistema de perfusión con el mayor volumen posible, se ve aceptada en todo el mundo. La solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato tiene viscosidad muy baja incluso en temperaturas cercanas a 0°C. Por lo tanto, cantidades grandes de la solución en temperaturas bajas y presión moderada pueden administrarse de acuerdo con las técnicas de perfusión.

La protección de órganos múltiples no está asociada con un volumen de solución específico, sino con un tiempo de perfusión corto y limitado: 8-10 minutos. La administración de cantidades grandes de la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato en temperaturas bajas (0°-4°C) permite enfriamiento rápido y eficaz, y en consecuencia una protección de órganos durante el tiempo requerido.

TRANSPORTE DEL ÓRGANO DEL DONANTE

El tiempo de almacenamiento de órganos extraídos para el trasplante es igual al tiempo especificado en instrucciones de uso de productos con la misma composición química. Los protocolos hospitalarios de almacenamiento hipotérmico varían, pero el "método de tres bolsas" se ha hecho universal en todo el mundo. El órgano extraído del donante se coloca en una bolsa estéril diseñada específicamente para este fin, que contiene la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato bien fría. El órgano debe estar totalmente sumergido en la solución. La bolsa se sella con una banda adhesiva (adhesive strip) o de otra manera semejante, y después se coloca dentro de un segundo recipiente que también contiene la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato, para evitar la presencia de aire atrapado que pudiera afectar el aislamiento y enfriamiento. El órgano, adecuadamente protegido por este envoltorio doble, se coloca en un contenedor estéril de plástico sellado con una tapa de seguridad. Después, este contenedor cerrado de manera hermética se coloca en una caja de transporte con hielo, para mantener la temperatura adecuada durante el viaje. Se añaden también documentos con información referente al donante, análisis de laboratorio y algunas muestras de sangre del donante. El traslado del órgano en la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato debe ser lo más rápido posible.

Condiciones de almacenamiento seguro: Solución destinada para el transporte debe mantenerse en la temperatura de 2°C-4°C.

Uso inadecuado y sobredosis: La entrada de volúmenes grandes de la solución al sistema circulatorio puede causar concentración alta circulando en la sangre y, como consecuencia, un desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hipercaliemia). Se recomienda monitorizar los electrolitos en el suero. La inactivación completa del miocardio lo hace susceptible a estiramiento excesivo. Por lo tanto, hay que asegurar que el exceso de presión pueda salir del ventrículo.

No se deben sobrepasar el volumen y la presión de perfusión recomendados.

Hay que tomar precauciones especiales manejando corazones de bebés y niños.

El uso de la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato en temperaturas inadecuadas puede causar la llamada "paradoja de calcio" y causar la destrucción de células del miocardio después de la implantación del órgano. Por lo tanto, siempre hay que enfriar la solución antes de su uso, de acuerdo con los protocolos operativos pertinentes. Antes de la implantación hay que eliminar el líquido PlegiStore® del órgano mediante irrigación, de acuerdo con los protocolos del centro de trasplantes.

Reacciones adversas: Por ahora no se conocen.

Precauciones y advertencias relativas a la caducidad del producto: Comprobar la fecha de caducidad en el envoltorio. La fecha de caducidad se refiere al producto con su recipiente integral.

ATENCIÓN: No usar la solución después de su fecha de caducidad.

No usar la solución, incluso antes de la fecha de caducidad, si se nota un color amarillo intenso comparable o más fuerte que Y5 (consultar la escala de colores Eur. Ph. en su edición actual).

Usar la solución sólo si se ve transparente y sin partículas suspendidas visibles.

Condiciones de almacenamiento: Guardar en la nevera (2°C-15°C) y proteger contra la luz. La solución es estéril y dedicada para un sólo uso continuo. La cantidad restante debe desecharse para evitar riesgo de contaminación debido a la pérdida de esterilidad.

Forma del producto médico y su contenido:

Bolsa EVA (sin PVC) 1 litro x 10 unidades o 2 litros x 5 unidades en una caja de transporte de cartón.

Precauciones especiales en el momento de desechar cantidad sobrante no usada: los restos de la solución deben desecharse de acuerdo con las regulaciones locales vigentes.

Información general y mecanismo de operación:

La solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato prolonga la tolerancia isquémica del órgano protegido sobre todo gracias a dos mecanismos:

1. La composición electrolítica de la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato previene la activación de procesos que consumen energía, reduciendo la demanda de energía del órgano al mínimo.
2. La producción anaerobia de energía se ve limitada mediante el frenamiento de la glicólisis causado por la bajada de pH inducida por la acumulación del ácido láctico. El tampón histidina/histidina HCl retrasa la bajada de pH en los tejidos del órgano durante la isquemia, aumentando la proporción de energía glicolítica anaerobia producida.

El ácido α -cetoglutarico monopotásico actúa como sustrato para la producción aerobia de energía.

Se cree que triptófano protege las membranas.

El manitol ayuda a prevenir edema celular.











La osmolaridad total de la solución es un poco menor que la osmolaridad de la plasma y del espacio intracelular.

Propiedades toxicológicas: La introducción de volúmenes grandes de la solución al sistema circulatorio puede causar una volemia excesiva y, como consecuencia, un desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hipercaliemia). Triptófano e histidina pueden llegar a niveles elevados en la plasma sanguínea durante las primeras 24 horas. No obstante, no se ha observado un impacto negativo en el metabolismo.

Farmacocinética: Dependiendo del tipo y tiempo de la operación, sus métodos y peso corporal del paciente, el volumen de solución introducido a la circulación debe ser entre 0,1 hasta 3,0 litros. El ácido α -cetoglutarico monopotásico se metaboliza sobre todo en el ciclo de ácido cítrico. Histidina y triptófano se metabolizan sobre todo en el hígado, aunque parcialmente también se eliminan por los riñones. Manitol se elimina en una forma inalterada por los riñones.

ATENCIÓN

Este producto médico puede ser usado únicamente por personal médico cualificado.

	Fecha de producción		¡ATENCIÓN! Lea la instrucción de uso.		2274	El producto cumple con los requisitos de la Directiva Europea sobre Dispositivos Médicos MDD. Fabricante certificado por la autoridad notificante núm. 2274
	Fecha de caducidad		No usar si el envoltorio se ve dañado.			El producto contiene un folleto que explica su uso.
	Núm. de lote		Estéril (Llenado aséptico)		+15°C	Limitación de las temperaturas de almacenamiento permitidas
REF	Núm. de referencia		De uso único			Apirógeno
	Mantener lejos de la luz del sol.		Producto sanitario			Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6 04-281 Varsovia, Polonia www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6

04-281 Varsovia, Polonia

Teléfono: +48 608336159

Fax: +48 22 3078113

Email: office@carnamedica.com

SOLUTION POUR PRÉSERVATION

PlegiStore®

**Réceptier avec la solution pour perfusion
et préservation d'organes pour la transplantation**

NOTICE D'UTILISATION

FR

 **carnamedica**

IfU/PLST/fr/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Varsovie, Pologne

 **2274**

Contenu du récipient: Solution PlegiStore® pour perfusion et préservation à basse température d'organes pour la transplantation

Solution Histidine – Tryptophane – cétoglutarate de Bretschneider

SOLUTION STÉRILE ET APYRÈNE POUR PRÉSERVATION ET PERFUSION D'ORGANES

LE DISPOSITIF N'EST PAS PRÉVU POUR INJECTIONS

Description du dispositif: La composition: 1000 ml de solution contient

Chlorure de sodium	0,8766 g	15,0 mmol/l
Chlorure de potassium	0,6710 g	9,0 mmol/l
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,8132 g	4,0 mmol/l
Chlorhydrate d'histidine monohydraté	3,7733 g	18,0 mmol/l
Histidine	27,9289 g	180,0 mmol/l
Tryptophane	0,4085 g	2,0 mmol/l
Mannitol	5,4651 g	30,0 mmol/l
Chlorure de calcium dihydraté	0,0022 g	0,015 mmol/l
2-oxopentadioate d'hydrogène de potassium	0,1842 g	1,0 mmol/l
(synonyme: hydrogène 2-cétoglutarate de potassium)		
Hydroxyde de potassium pour réguler le pH		q.s.
Eau pour préparations injectables		q.s. 1000 ml

Caractéristiques physiques et chimiques: pH: 7,02-7,20 à 25°C; 7,40-7,45 à 4°C; Osmolalité: 310 mOsm/kg

Type de dispositif et mode d'action: La solution aqueuse d'électrolytes et d'acides aminés pour perfusion d'organes et leur préservation. L'arrêt cardiaque par découplage électromécanique. La protection du greffon, sa préservation et conservation. Le refroidissement de la surface des organes (cœur, reins, foie, poumon, pancréas). La protection des greffons vasculaires.

Indications: Dans la cardioplégie (irrigation protectrice d'organes), dans la chirurgie cardiaque, comme protection d'organes dans le cadre de l'opération entraînant leur ischémie (cœur, reins, foie); la préservation de greffons avec des segments de veines ou artères (cœur, reins, foie, poumon, pancréas). La solution doit être administrée exclusivement par le personnel médical des établissements de soins de santé, formé conformément aux protocoles opératoires établis.

Contre-indications: Inconnues à présent.

Précautions et mises en garde: La solution Histidine – Tryptophane – cétoglutarate n'est pas prévue pour l'administration par voie intraveineuse ou intra-artérielle ; elle est exclusivement recommandée pour une perfusion sélective d'un cœur en arrêt ou des reins, le refroidissement de la surface et la préservation des greffons au cours de leur transport du donneur au receveur et pour préserver les greffons vasculaires.

Il est interdit d'utiliser la solution pour l'infusion systémique, l'injection directe ou l'injection intraveineuse. En outre, la solution n'est pas prévue pour l'hydratation de l'organisme ou pour l'apport d'électrolytes ou d'acides aminés. Pour des raisons de sûreté, en cas d'une chirurgie cardiaque d'urgence pendant la grossesse, la solution cardioplégique doit être entièrement aspirée de l'auricule droit et du ventricule cardiaque à la fin de l'intervention.

En fonction de la nature de la cardiopathie, de la méthode et de la durée de l'intervention et du poids corporel du patient, le volume maximal de solution cardioplégique qui peut s'infiltrer dans la circulation systémique est de 3 litres. Cela peut induire la baisse du niveau de calcium et de sodium dans le plasma. Dans ce cas, il est nécessaire d'assurer un suivi adéquat du niveau d'électrolytes.

L'inactivation rend le cœur susceptible à une extension excessive. En conséquence, la décompression du ventricule gauche doit se faire au moment du démarrage de la cardioplégie. Pour les cœurs des patients adultes, il est recommandé d'administrer une solution refroidie à 5°C – 8°C, par des artères coronaires ou par le biais de la pression hydrostatique créée (au début, le récipient avec la solution doit être placé au-dessus du niveau du cœur pour obtenir une pression de 100 mm Hg) ou d'une pompe à volume fixe.

Après l'arrêt circulatoire (dans les premières minutes après le démarrage de la perfusion) baisser le récipient avec la solution à environ 50-70 cm au-delà du niveau du cœur pour obtenir une pression équivalente à 40-50 mm Hg. Chez les patients présentant un rétrécissement important des vaisseaux coronariens, une pression de perfusion plus élevée doit être maintenue plus longtemps (environ 50 mm Hg). La durée totale de l'infusion doit être de 6-8 minutes pour assurer une cardioplégie homogène. Pareillement, afin d'assurer l'équilibre cardioplégique dans des cœurs d'une petite taille, le rythme de la perfusion requise est de 1 ml/minute/g du poids calculé du cœur, avec une pression de 40-50 mm Hg au cours de 6-8 minutes. En fonction de l'évaluation faite par le chirurgien, une perfusion additionnelle (si nécessaire) doit être effectuée selon les mêmes principes que la perfusion initiale, compte tenu du volume et de la température (5°C – 8°C) recommandés. La cardioplégie s'achève par la réouverture de l'aorte. Après la cardioplégie, le myocarde deviendra flasque; pour cette raison, il est recommandé de maintenir initialement une pression sanguine faible (une pression artérielle moyenne de 40 mm Hg pendant environ 2 minutes). Augmenter ensuite la pression de la perfusion au niveau normal, au rythme de l'activité croissante du myocarde. Le cœur reprend souvent son activité spontanément ; dans le cas contraire, un seul geste de défibrillation est suffisant.

Interactions avec d'autres médicaments et non-confirmité: L'absence d'interactions avec des médicaments. Les substances administrées les plus souvent dans la période périopératoire sont des diurétiques, des dérivés nitrés d'hétérosides, des antihypertenseurs, des bêta-bloquants et des inhibiteurs calciques. La solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate ne peut pas être mélangée à d'autres médicaments.

Non-conformités: Inconnues à présent.

CŒUR

Température de la solution: 5-8°C Volume de perfusion: 1 ml de solution par minute et par gramme (1 ml / min / g) du poids calculé du cœur (chez les patients adultes, le poids du cœur correspond à environ 0,5% du poids corporel, chez les nourrissons à environ 0,6% du poids corporel).

Pression de la perfusion (correspondant à la pression dans la racine aortique): pour les patients adultes, placer initialement le récipient à 140-150 cm au-delà du niveau du cœur pour obtenir une pression de 100-110 mm Hg. Après l'avènement de l'arrêt cardiaque, baisser la pression à un niveau de 40-50 mm Hg, en plaçant le récipient à 50-70 cm au-delà du niveau du cœur. Chez les nourrissons et les petits enfants, placer initialement le récipient à 110-120 cm au-delà du niveau du cœur pour obtenir une pression de 80-90 mm Hg. Après l'avènement de l'arrêt cardiaque, baisser la pression à un niveau de 30-40 mm Hg, en plaçant le récipient à 40-50 cm au-delà du niveau du cœur. Pour les patients présentant une sténose coronaire sévère, adopter une pression légèrement plus élevée et la maintenir plus longtemps.

Durée de la perfusion: Pour la posologie et la pression recommandées, la durée de la perfusion doit être de 6-8 minutes. Afin d'assurer une cardioplégie homogène du myocarde, cette durée ne doit pas être raccourcie.

Méthode de perfusion: suivre attentivement la durée de la perfusion et la hauteur de placement du récipient. Sinon, utiliser une pompe pour perfusion et suivre la durée et la pression dans la racine aortique.

Réperfusion: Lorsque le chirurgien considère qu'il est nécessaire de procéder à la réperfusion, vérifier si la solution a été refroidie à une température entre 5°C – 8°C, comme dans le cas de la procédure initiale. La réperfusion doit durer 2-3 minutes, et s'effectue à une pression qui correspond à sa valeur des dernières minutes de la perfusion coronarienne cardioplégique initiale.

Au cours de l'hypothermie systémique (27°C – 29°C), la résistance du myocarde à l'ischémie grâce au recours au cœur-poumon artificiel peut être prolongée sans complication, à 180 minutes, jusqu'à la pose de la pince aortique.

Transplantation: Le cœur pour transplantation doit être préservé dans la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate (2°C – 4°C) pour assurer sa protection adéquate jusqu'au moment de son implantation chez le receveur.

REIN

Température de la solution: 5-8 °C

Débit et volume de perfusion: 1,5 ml de solution par minute et par gramme (1,5 ml / min / g) pour un rein d'un poids donné. En général, le poids du rein chez les patients adultes est de 150 grammes.

Pression de la perfusion (artère rénale): placer le récipient avec la solution à 120-140 cm au-delà du niveau des reins, ce qui correspond à une pression de 90-110 mm Hg, calcul fait à partir de l'extrémité du cathéter dans l'artère rénale.

Durée de la perfusion: Pour la posologie et la pression recommandées, la durée de la perfusion doit être de 8-10 minutes. Ce temps est nécessaire pour assurer l'équilibre dans l'espace extracellulaire du rein (y compris dans le tissu interstitiel et dans le système de néphrons). La durée de la perfusion ne doit en aucun cas être raccourcie.

Moyens complémentaires: Pour obtenir un effet protecteur optimal de la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate pour le rein, avant le démarrage de la perfusion il est important de provoquer chez le patient une diurèse rapide et efficace grâce à l'administration des moyens pharmacologiques et/ou à l'hydratation.

Méthode de perfusion: Au cours de la perfusion hydrostatique, suivre de près la durée et la hauteur de placement du récipient. Sinon, utiliser une pompe pour perfusion et suivre la durée et la pression à l'extrémité du cathéter pour perfusion.

Transplantation: Les reins destinés à la transplantation doivent être préservés dans la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate d'une température de 2°C à 4°C, dans un récipient approprié, jusqu'à leur implantation.

FOIE

Température de la solution: 0-4 °C

Volume: Lorsque le foie, le pancréas et les reins doivent être protégés dans leur intégralité chez le donneur, il est nécessaire d'appliquer une perfusion d'un volume de 150-200 ml de solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate/ kg du poids corporel. Pour la protection multiviscérale chez un patient d'un poids d'environ 70-80 kg, le volume pour perfusion doit s'élever à 8-12 litres de solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate.

Pression de la perfusion: Effectuer une perfusion gravitationnelle en plaçant le récipient à 1 m au-delà du niveau du cœur.

Durée de la perfusion: Pour la posologie et la pression recommandées, la durée de la perfusion doit être de 10-15 minutes, et en aucun cas ne doit dépasser 8 minutes.

Moyens complémentaires: Avant le démarrage de la perfusion avec la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate, le sang du donneur d'organes doit être entièrement hépariné.

Méthode de perfusion: la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate est administrée par voie aortique au-dessous des reins ou de l'artère iliaque du donneur, par une canule dédiée (kit sans air). Simultanément, au début de la perfusion gravitationnelle, au recours des forces de gravitation, le chirurgien ouvre la veine cave dans l'abdomen du donneur. La solution peut alors s'infiltrer librement. Tout le volume de solution est administré par l'aorte abdominale ; tous les organes abdominaux sont alors protégés. Les voies biliaires (dans le corps du donneur et en dehors) doivent être soigneusement perfusées dans au moins 100 ml de solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate froide. La perfusion se fait d'habitude par le biais des cathéters étalonés.

Lorsque le prélèvement ne concerne que le foie ou sa partie (par exemple chez le donneur vivant), et d'autres organes ne sont pas concernés, réduire proportionnellement le volume de solution. La durée de la perfusion

ne peut en aucun cas être plus courte que 8 minutes ; en général, la perfusion doit durer environ 10-15 minutes. Dans ce cas, assurer une circulation dans les artères et dans la veine porte adéquate.

Grefe: Après le prélèvement et au cours du transport, le foie doit baigner dans la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate froide. Le greffon doit être entièrement enfoui dans la solution.

Il est communément admis que le temps d'ischémie ne devrait pas dépasser 12-15 heures. Lorsque l'intervention chirurgicale ex situ est prévue pour le foie (par exemple l'ablation d'une tumeur), le foie doit être préservé dans une solution froide pendant toute l'intervention. Après la fin de la « bench procedure », passer immédiatement à l'autogrefe.

PANCRÉAS

Pour protéger le pancréas, consulter toutes les remarques/ indications au point «Foie». En d'autres termes, les indications pour tous les paramètres critiques (température de la solution, volume, pression, durée de la perfusion) présentées au point concernant le foie s'appliquent également au pancréas.

VEINES ET /OU GREFFE D'UNE ARTÈRE

Les veines pour transplantation (d'habitude une partie de la grande veine) et/ou des artères pour greffe (d'habitude une partie de l'artère thoracique interne) sont refroidies et conservées dans 50-100 ml de solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate, d'une température de 5° à 8°C. Un segment d'une veine ou d'une artère est implanté après avoir été retiré de la solution.

PROTECTION MULTIVISCÉRALE

Des méthodes de perfusion basiques sont essentiellement normalisées et décrites dans les manuels de chirurgie. La méthode de perfusion gravitationnelle à l'appui d'un système de perfusion de la plus grande taille possible est largement reconnue à travers le monde. La solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate se caractérise par une viscosité extrêmement faible dans des températures proches à 0°C. Vu cela, de grandes quantités de solution à basse température et pression modérée peuvent être administrées comme prévu par des méthodes de perfusion.

La protection multiviscérale reste sans impact sur le volume de solution ; par contre la durée de la perfusion est limitée à 8-10 minutes. Grâce à l'administration de grandes quantités de solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate à basse température (0° – 4°C) le refroidissement est rapide et efficace et les greffons sont ainsi protégés pendant le temps requis.

TRANSPORT DU GREFFON DU DONNEUR

Le temps de préservation des organes prélevés pour transplantation reste identique au temps indiqué dans les notices d'utilisation des produits présentant la même composition chimique. Les protocoles de préservation hypothermique varient d'un hôpital à l'autre mais « la technique de triple poche » est répandue dans le monde. L'organe prélevé chez le donneur est placé dans une poche stérile, conçue sur mesure et contenant la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate refroidie. Le greffon doit être entièrement baigné dans la solution.

La poche est isolée par un ruban autocollant ou par un moyen similaire, et est ensuite placée dans un second récipient, également rempli de solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate afin d'éliminer des bulles d'air piégées qui pourraient autrement induire la présence d'air et altérer le refroidissement. Le double emballage assure une protection adéquate au greffon qui est placé dans le récipient stérile en plastique, avec une couverture de sécurité étanche. Le récipient, hermétiquement fermé, est ensuite placé dans la caisse de transport remplie de glace pilée, ce qui permet de maintenir une température appropriée pendant le transport. Y sont également inclus les dossiers avec les données du donneur, les résultats des analyses de laboratoires et des échantillons sanguins sélectionnés du donneur. Le transfert du greffon dans la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate doit se faire au plus rapide possible.

Conditions de stockage sûr: La solution pour transport doit être stockée dans une température de 2°C à 4°C

Emploi inapproprié et surdose: L'introduction de grandes quantités de solution dans la circulation peut entraîner des troubles électrolytiques (hypocalcémie, hyponatrémie, hypermagnésémie, hyperkaliémie). Il est également conseillé de suivre le niveau d'électrolytes dans le plasma. L'inactivation complète du myocarde le

rend plus susceptible à des extensions excessives. Il est alors important de maintenir une pression adéquate dans le ventricule cardiaque.

Respecter des quantités et des pressions de perfusion recommandées.

Des précautions particulières doivent être prises lorsque le produit est employé pour les cœurs des nourrissons et des enfants.

L'emploi de la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate dans des températures inadéquates peut induire un phénomène de « paradoxe de calcium » et entraîner la destruction des cellules myocardiques au cours de la greffe de l'organe. En conséquence, la solution doit être toujours refroidie avant l'emploi, conformément aux protocoles opératoires. Avant la greffe, éliminer le liquide PlegiStore® de l'organe par rinçage.

Effets indésirables: Inconnues à présent.

Mises en garde et précautions concernant la date d'expiration du produit: Vérifiez la date d'expiration sur l'emballage. La date d'expiration concerne le produit et le récipient intégré (la poche).

ATTENTION: Ne pas utiliser la solution après sa date d'expiration.

Ne pas utiliser la solution qui présente une couleur jaune intense, comparable ou plus forte que Y5 (voir l'échelle-type de couleur Eur. Ph., l'édition applicable) même avant sa date d'expiration.

Utiliser la solution qui est limpide et sans particules visibles.

Conditions de conservation: À conserver dans le frigo (2°C – 15°C). Tenir à l'abri de la lumière. La solution est stérile et prévue pour une administration unique et ininterrompue.

Afin de prévenir le risque de contamination induit par la perte de stérilité, tout reliquat doit être éliminé.

Forme du dispositif médical et son contenu: poche en EVA (sans PVC) 1 litre x 10 ou 2 litres x 5 pièces dans un carton de transport.

Précautions particulières à prendre pendant l'élimination des quantités restantes non utilisées : éliminer des quantités restantes non utilisées de solution conformément à la législation locale.

Informations générales et mode d'action

La solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate prolonge la tolérance ischémique du greffon protégé, principalement grâce à deux mécanismes:

1. la composition électrolytique de la solution Histidine – Tryptophane – céto glutarate bloque l'activation des processus consommateurs d'énergie et réduit ainsi au minimum les besoins énergétiques du greffon.
2. la production anaérobie d'énergie est limitée grâce à l'inhibition de la glycolyse suite à la baisse du pH induite par l'accumulation de l'acide lactique. La solution tampon d'histidine/histidine HCl retarde la baisse du pH dans les tissus pendant l'ischémie, et favorise ainsi la production d'énergie anaérobie glycolytique.

La substance « Potassium hydrogen 2-oxopentanoate » agit comme un substrat pour la production d'énergie dans des conditions aérobies.

Il est admis que le Tryptophane protège les membranes cellulaires.

Le mannitol est utilisé pour prévenir des œdèmes cellulaires.

L'osmolalité totale de la solution est légèrement inférieure à l'osmolalité du plasma et de l'espace intracellulaire.

Caractéristiques toxicologiques: L'introduction de grandes quantités de solution dans la circulation peut induire une volémie excessive et en conséquence entraîner des troubles électrolytiques (hyponatrémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypermagnésémie) Au cours des 24 premières heures, le niveau de Tryptophane et d'histidine dans le plasma peut être plus élevé. Pourtant, aucun effet négatif sur le métabolisme n'a été observé.

Pharmacocinétique: En fonction de la nature et de la durée de l'opération, de la méthode chirurgicale et du poids corporel du patient, le volume de solution introduit dans la circulation peut varier entre 0,1 et 3,0 litres.
















Le 2-céto glutarate de potassium acide est principalement métabolisé dans le cycle de l'acide citrique.

La Histidine et le Tryptophane sont métabolisés principalement dans le foie, et aussi partiellement éliminés par les reins.

Le mannitol est éliminé sous forme inchangée par les reins.

ATTENTION

Le produit peut être utilisé exclusivement par un personnel médical qualifié.

	Date de production		Attention! Consulter le mode d'emploi.		2274	Le dispositif est conforme aux exigences de la directive européenne relatives aux dispositifs médicaux (MDD). Fabricant certifié par l'Autorité de notification no 2274.
	Date d'expiration		Ne pas utiliser si l'emballage est défectueux.			Contient une notice d'utilisation.
	Numéro de série		Remplissage aseptique		+15°C	La gamme de températures de conservation admissibles est limitée.
REF	Numéro de référence		À usage unique			Apyrogène
	Conservez à l'abri de l'exposition solaire.		Dispositif médical		Fabricant	Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21/ U6 04-281 Varsovie, Pologne www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21/ U6

04-281 Varsovie, Pologne

Téléphone : +48 608336159

Télécopie : +48 22 3078113

Courrier électronique : office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Contenitore con il liquido per perfusione
e conservazione degli organi destinati ai trapianti**

ISTRUZIONI D'USO

IT

 **carnamedica**

IfU/PLST/it/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Varsavia, Polonia

 **2274**

Contenuto del contenitore: Soluzione per perfusione e conservazione a bassa temperatura degli organi destinati ai trapianti PlegiStore®

Bretschneider's Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate Solution SOLUZIONE STERILE NON PIROGENICA PER PRESERVAZIONE E PERFUSIONE DEGLI ORGANI NON DESTINATA ALLA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

Descrizione del prodotto: Composizione: Contiene 1000 ml di soluzione:

Sodio cloruro	0,8766 g	15,0 mmol/l
Potassio cloruro	0,6710 g	9,0 mmol/l
Magnesio cloruro esaidrato	0,8132 g	4,0 mmol/l
Istidina cloridrato monoidrato	3,7733 g	18,0 mmol/l
Istidina	27,9289 g	180,0 mmol/l
Triptofano	0,4085 g	2,0 mmol/l
Mannitolo	5,4651 g	30,0 mmol/l
Calcio cloruro diidrato	0,0022 g	0,015 mmol/l
2-ossopentandioato di potassio idrogeno (sinonimo: potassio idrogeno 2-chetoglutarato)	0,1842 g	1,0 mmol/l
Potassio idrossido per regolare il pH		q.s.
Acqua per iniezione		q.s. 1000 ml

Proprietà fisico-chimiche: pH: 7,02-7,20 a 25°C; 7,40-7,45 a 4°C; Osmolarità: 310 mOsm/kg

Tipo di prodotto e azione: Soluzione acquosa di elettroliti e amminoacidi per la perfusione degli organi e la loro conservazione. Arresto cardiocircolatorio tramite blocco elettromeccanico. Protezione, stoccaggio, conservazione dell'organo. Raffreddamento della superficie degli organi (cuore, rene, fegato, polmone, pancreas). Protezione dei trapianti vascolari.

Indicazioni per l'uso: In cardioplegia (risciacquo degli organi per la loro protezione), in cardiocirurgia, come protezione degli organi in chirurgia con la loro ischemia (cuore, rene, fegato), conservazione per trapianti degli organi con segmenti venosi o arteriosi (cuore, rene, fegato, polmoni, pancreas). Questa soluzione deve essere utilizzata solo da personale sanitario adeguatamente formato in conformità ai protocolli operativi stabiliti.

Controindicazioni: Attualmente non sono note.

Precauzioni e avvertenze: La soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato non è destinata alla somministrazione endovenosa o intraarteriale, ma solo alla perfusione selettiva del cuore o dei reni in arresto, al raffreddamento superficiale e alla preservazione degli organi durante il trasporto dal donatore al ricevente e alla conservazione dei trapianti vascolari.

La soluzione non deve essere utilizzata per l'infusione sistemica, l'iniezione diretta o l'infusione. Inoltre, non è adatta per irrigare, integrare elettroliti o amminoacidi. Per motivi di sicurezza, in caso di intervento cardiaco improvviso durante la gravidanza, la soluzione cardioplegica deve essere completamente evacuata dall'atrio destro e dal ventricolo destro dopo l'intervento chirurgico.

A seconda del tipo di cardiopatia, della tecnica utilizzata, della durata dell'intervento e del peso del paziente, possono essere rilasciati nella circolazione generale fino a 3 litri di soluzione cardioplegica. Questo può portare ad una riduzione dei livelli di calcio e sodio nel plasma. In questo caso, è necessario effettuare un monitoraggio adeguato degli elettroliti.

L'inattivazione del cuore lo rende soggetto ad un eccessivo stiramento. Pertanto, la decompressione del ventricolo sinistro deve essere eseguita all'inizio della cardioplegia. Per i cuori adulti si raccomanda di somministrare una soluzione raffreddata a 5°C – 8°C per arterie coronariche o mediante pressione idrostatica ottenuta

(altezza iniziale del contenitore con la soluzione sopra il livello del cuore per ottenere la pressione di 100 mm Hg) o utilizzando una pompa a volume fisso.

Quando si verifica l'arresto cardiaco (entro i primi minuti dall'inizio della perfusione), il contenitore con la soluzione deve essere abbassato a circa 50-70 cm sopra il livello del cuore per ottenere l'equivalente di 40-50 mm Hg di pressione. Nei pazienti con grave stenosi coronarica, sarà necessaria una maggiore pressione di perfusione per un periodo di tempo leggermente più lungo (circa 50 mm Hg). Il tempo totale di infusione deve essere di 6-8 minuti per garantire una cardioplegia uniforme. Allo stesso modo, per garantire l'equilibrio della cardioplegia nei cuori piccoli, è necessario un tasso di perfusione di 1 ml/minuto/g di peso del cuore stimato e la pressione di 40-50 mm Hg in 6-8 minuti. A seconda della valutazione del chirurgo, la perfusione supplementare (se necessaria) deve essere eseguita come nella prima perfusione iniziale, tenendo conto del volume e della temperatura consigliati di 5°C – 8°C. La cardioplegia deve terminare con la riapertura dell'aorta. Dopo l'intervento di cardioplegia, il muscolo cardiaco sarà molto flaccido, pertanto si consiglia di mantenere inizialmente la pressione bassa (pressione arteriosa media di 40 mm Hg per circa 2 minuti). La pressione di perfusione può essere aumentata ad un livello normale con l'aumentare dell'attività del muscolo cardiaco. La funzione cardiaca ritorna spesso automaticamente normale, ma se così non fosse, di solito è sufficiente una singola scossa.

Interazioni con farmaci e incompatibilità: Le interazioni con i farmaci non sono note. I farmaci spesso somministrati durante il periodo perioperatorio sono diuretici, derivati nitrosi dei glicosidi, farmaci antiipertensivi, beta-bloccanti e calcio antagonisti. La soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato non deve essere miscelata con altri farmaci.

Incompatibilità: Attualmente non sono note

CUORE

Temperatura della soluzione: 5-8°C Volume di perfusione: 1 ml di soluzione al minuto e per grammo (1 ml/mg/g) di peso del cuore stimato (negli adulti il peso del cuore è lo 0,5% circa della massa corporea, nei neonati lo 0,6% circa della massa corporea).

Pressione di perfusione (uguale alla pressione nel tronco aortico): negli adulti, posizionare il contenitore inizialmente a 140-150 cm sopra il livello del cuore che corrisponde a 100-110 mm Hg. Dopo l'arresto cardiaco, la pressione deve essere ridotta posizionando il contenitore a 50-70 cm sopra il livello del cuore che corrisponde a 40-50 mm Hg. Nei neonati e nei bambini piccoli, il contenitore deve essere collocato inizialmente a 110-120 cm sopra il livello del cuore, equivalente a 80-90 mm Hg. In caso di arresto cardiaco, ridurre la pressione sanguigna posizionando il contenitore a 40-50 cm sopra il livello del cuore, equivalente a 30-40 mm Hg. Nei pazienti con stenosi coronarica significativa, la pressione deve essere leggermente più alta e mantenuta per un periodo di tempo più lungo.

Tempo di perfusione: Mantenendo il dosaggio e la pressione, il tempo di perfusione deve essere compreso tra 6 e 8 minuti. Per garantire una cardioplegia uniforme del muscolo cardiaco, il tempo di somministrazione non deve essere ridotto.

Tecnica di perfusione: il tempo di perfusione e l'altezza del contenitore devono essere attentamente monitorati. In alternativa, è possibile utilizzare una pompa per perfusione e monitorare il tempo e la pressione nell'arco aortico.

Perfusione ripetuta: Se il chirurgo ritiene che è necessaria una nuova perfusione, bisogna assicurarsi che la soluzione sia raffreddata a 5°C – 8°C, come nella prima procedura iniziale. Il tempo di perfusione deve essere di 2-3 minuti, la pressione di perfusione deve corrispondere a quella degli ultimi minuti di perfusione iniziale della cardioplegia somministrata all'arteria coronarica.

Durante l'ipotermia sistemica (27°C – 29°C), la resistenza all'ischemia miocardica con i cuori polmonari può essere estesa senza problemi fino a quando l'aorta non viene clampata per 180 minuti.

Trapianto: il cuore da trapiantare deve essere conservato in soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato (2°C – 4°C) in modo da assicurare una protezione adeguata fino all'impianto nel ricevente.

RENE

Temperatura della soluzione: 5-8 °C

Volume di perfusione: 1,5 ml di soluzione al minuto per grammo (1,5 ml/min/g) per un rene di determinato peso. In genere, il peso del rene negli adulti è di circa 150 grammi.

Pressione di perfusione (arteria renale): collocare il contenitore a 120-140 cm sopra il livello dei reni, equivalente a 90-110 mm Hg, misurato dalla punta del catetere alla perfusione dell'arteria renale.

Tempo di perfusione: In queste condizioni di dosaggio e pressione, il tempo di perfusione è di 8-10 minuti. Questo tempo è necessario per garantire l'equilibrio nello spazio extracellulare del rene (compreso il tessuto interstiziale e nei tubuli renali). Il tempo di perfusione non deve in nessun caso essere ridotto.

Misure supplementari: Per ottenere l'effetto protettivo ottimale della soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato sul rene, è importante indurre una diuresi rapida ed efficace nel paziente prima della perfusione, somministrando il farmaco e/o irrigando.

Tecnica di perfusione: Durante la perfusione idrostatica, il tempo e l'altezza del contenitore devono essere attentamente monitorati. In alternativa, è possibile utilizzare una pompa per perfusione e monitorare il tempo e la pressione all'estremità del catetere per la perfusione.

Trapianto: I reni da trapiantare devono essere conservati in una soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato a 2°C – 4°C in un contenitore adatto fino all'impianto.

FEGATO

Temperatura della soluzione: 0-4 °C

Volume: Se si desidera proteggere il fegato, il pancreas e i reni nel loro insieme nel donatore, è necessaria una perfusione di 150-200 ml di soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato / kg di peso corporeo. Per la protezione multiorgano, in un paziente che pesa circa 70-80 kg, il volume di perfusione è di 8-12 litri di istidina-triptofano-chetoglutarato.

Pressioni di perfusione: La perfusione gravitazionale viene eseguita posizionando il contenitore a 1 m sopra il livello del cuore.

Tempo di perfusione: In queste condizioni di pressione e di dosaggio, la durata della perfusione deve essere di 10-15 minuti e comunque non inferiore a 8 minuti.

Misure supplementari: Il sangue del donatore di organi deve essere completamente eparinizzato prima della perfusione con la soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato.

Tecnica di perfusione: la soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato è somministrata mediante l'aorta sotto i reni o l'aorta dell'anca del donatore attraverso la cannula dedicata alla perfusione (sistema airless). Allo stesso tempo, all'inizio della perfusione gravitazionale, il chirurgo apre la vena principale nell'addome del donatore usando forze di gravità. Questo permette alla soluzione di fluire liberamente. L'intero volume della soluzione viene somministrato attraverso l'aorta addominale, in modo che tutti gli organi dell'addome sono protetti dalla soluzione. I dotti biliari (all'interno o all'esterno del corpo del donatore) devono essere accuratamente risciacquati con almeno 100 ml di soluzione fredda di istidina-triptofano-chetoglutarato. Il risciacquo viene solitamente eseguito con cateteri calibrati.

Se si vuole rimuovere solo il fegato o una parte di esso (ad esempio, nel caso di un donatore vivente) senza un altro organo, il volume della perfusione deve essere proporzionalmente ridotto. In nessun caso il tempo di perfusione deve essere inferiore a 8 minuti; in generale, il tempo di perfusione deve essere di 10-15 minuti. In questo caso, un adeguato apporto di sangue deve essere garantito sia dalle arterie che dalla vena porta.

Trapianto: Dopo l'asportazione, durante il trasporto, il fegato deve essere immerso in una soluzione fredda di istidina-triptofano-chetoglutarato. L'organo deve essere completamente immerso nella soluzione.

Si ritiene comunemente che i tempi ischemici di solito non dovrebbe superare le 12-15 ore. Se il fegato deve essere sottoposto a un'operazione ex situ (ad esempio, asportazione del tumore), deve essere mantenuto in soluzione fredda per tutta la durata della procedura. Una volta completata la cosiddetta «bench procedure», dovrebbe essere immediatamente autotrapiantato.

PANCREAS

Per la protezione del pancreas si applicano tutte le note/indicazioni di cui al punto «Fegato». Ciò significa che le indicazioni per tutti i parametri critici (temperatura della soluzione, volume, pressione e tempo di perfusione) illustrati nel paragrafo sul fegato sono valide anche per il pancreas.

VENE E/O TRAPIANTO DI ARTERIA

Le vene per il trapianto (di solito parte della vena grande safena) e/o le arterie per il trapianto (di solito parte dell'arteria toracica interna) vengono raffreddate e conservate in una soluzione da 50 a 100 ml di istidina-triptofano-chetoglutarato a 5°-8°C. Il segmento venoso o arterioso viene impiantato dopo la rimozione dalla soluzione.

PROTEZIONE MULTIORGANO

Le principali tecniche di perfusione sono ora ampiamente standardizzate e descritte nei relativi manuali chirurgici. Quando si tratta di tecnica di perfusione, la perfusione gravitazionale con la più grande dimensione possibile del sistema di perfusione è accettata in tutto il mondo. La soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato ha una viscosità estremamente bassa anche a temperature prossime a 0°C. Pertanto, è possibile somministrare grandi quantità di soluzioni a bassa temperatura e media pressione secondo le tecniche di perfusione. La protezione multiorgano non è legata ad un volume specifico della soluzione, ma ad un tempo di perfusione breve e limitato di 8-10 minuti. La somministrazione di grandi quantità di soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato a basse temperature (0° – 4°C) consente un raffreddamento rapido ed efficace e la conseguente protezione degli organi per il periodo di tempo richiesto.

TRASPORTO DELL'ORGANO DAL DONATORE

La durata di conservazione degli organi prelevati per essere trapiantati è la stessa di quella dei prodotti con identiche composizioni chimiche specificate nelle istruzioni per l'uso. I protocolli di conservazione ipotermica in ospedale variano, ma la «tecnica a triplo sacco» è diventata comune in tutto il mondo. L'organo prelevato dal donatore è confezionato in un sacchetto sterile appositamente progettato per contenere una soluzione refrigerata di istidina-triptofano-chetoglutarato. L'organo deve essere completamente immerso nella soluzione. Il sacchetto viene sigillato con nastro adesivo, o simile, e quindi collocato in un secondo contenitore che viene anche riempito con soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato per eliminare l'aria che può influenzare l'intrappolamento dell'aria e il raffreddamento. Grazie al suo doppio imballaggio, l'organo è adeguatamente protetto e posto in un contenitore di plastica sterile con un coperchio di sicurezza sigillato. Il contenitore sigillato viene quindi inserito in una cassetta da trasporto con il ghiaccio per mantenere la temperatura corretta durante il trasporto. Sono inclusi anche i documenti contenenti informazioni sul donatore, analisi di laboratorio e alcuni campioni ematici del donatore. Il trasferimento dell'organo in soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato deve essere effettuato il più rapidamente possibile.

Condizioni per l'immagazzinamento sicuro: La soluzione destinata al trasporto deve essere conservata ad una temperatura compresa tra 2°C e 4°C.

Uso improprio e sovradosaggio: L'introduzione di grandi volumi della soluzione nel sistema circolatorio può provocare squilibri elettrolitici (ipocalcemia, iponatremia, ipermagnesemia, iperkaliemia). Gli elettroliti sierici devono essere adeguatamente monitorati. La completa inattivazione del muscolo cardiaco lo rende suscettibile ad uno stiramento eccessivo. È quindi importante garantire una pressione adeguata nella camera cardiaca.

Non superare le quantità e le pressioni di perfusione consigliate.

Durante l'uso con il cuore dei neonati e dei bambini si devono prendere precauzioni particolari.

L'uso della soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato a temperature inadeguate può causare il cosiddetto «paradosso del calcio» e danneggiare le cellule del muscolo cardiaco durante il trapianto d'organo. Per questo motivo, la soluzione deve essere sempre raffreddata prima dell'uso, come indicato nei protocolli operativi. Rimuovere il liquido PlegiStore® dall'organo sciacquando prima dell'impianto.

Effetti collaterali: Attualmente non sono note.

Avvertenze e precauzioni relative alla validità del prodotto: Controllare la data di scadenza sulla confezione. La data di scadenza si riferisce al prodotto con il suo contenitore integrale (sacchetto).

ATTENZIONE: Non utilizzare la soluzione dopo la data di scadenza.

La soluzione non deve essere usata, anche prima della data di scadenza, se ha un colore giallo intenso paragonabile o più forte di Y5 (vedi la scala della colorazione Eur. Ph. edizione corrente).

Utilizzare la soluzione solo se pulita e priva di particelle visibili.

Condizioni di conservazione: Conservare in frigorifero (2°C – 15°C) e al riparo dalla luce. La soluzione è sterile ed è destinata ad una somministrazione unica e continua.

Eliminare qualsiasi residuo per evitare il rischio di contaminazione dovuto alla perdita della sterilità.

Forma e contenuto del dispositivo medico:

sacca di EVA (senza PVC) 1 litro x 10 o 2 litri x 5 pezzi in cartone per il trasporto

Precauzioni speciali per lo smaltimento dei residui inutilizzati: I residui inutilizzati devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

Informazioni generali e meccanismo d'azione

Soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato prolunga la tolleranza ischemica dell'organo protetto principalmente grazie a due meccanismi:

1. composizione elettrolitica della soluzione di istidina-triptofano-chetoglutarato previene l'attivazione dei processi che consumano energia, riducendo al minimo il livello di fabbisogno energetico dell'organismo
2. la generazione di energia anaerobica si riduce inibendo la glicolisi a causa della diminuzione del pH dovuta all'accumulo di acido lattico. Il tampone istidina / istidina HCl ritarda la diminuzione del pH nei tessuti durante l'ischemia, aumentando così la produzione di energia anaerobica glicolica.

L'idrogeno di potassio 2-ossopentandioato agisce come substrato per la produzione di energia ossigenata.

Si ritiene che il triptofano abbia un effetto protettivo sulle membrane.

Il mannitolo è associato con la prevenzione del gonfiore delle cellule.

L'osmolarità totale della soluzione è leggermente inferiore a quella del plasma e dello spazio intracellulare.

Proprietà tossicologiche: L'introduzione di grandi volumi di soluzione nel sistema cardiovascolare può portare ad un'eccessiva vascolarizzazione e di conseguenza a disturbi elettrolitici (iponatremia, ipocalcemia, iperkaliemia, ipermagnesemia). Il triptofano e l'istidina possono raggiungere livelli plasmatici elevati nelle prime 24 ore. Non è stato osservato alcun effetto negativo sul metabolismo.
















Farmacocinetica: A seconda della natura e della durata dell'intervento, del metodo chirurgico e del peso del paziente, il volume della soluzione cardiovascolare deve essere compreso tra 0,1 e 3,0 litri.

Il 2 chetoglutarato acido di potassio viene metabolizzato principalmente nel ciclo dell'acido citrico.

L'istidina e il triptofano sono metabolizzati principalmente nel fegato, ma anche parzialmente espulsi dai reni. Il mannitolo è escreto invariato dai reni.

ATTENZIONE

Il dispositivo medico è destinato esclusivamente all'uso da parte di personale medico qualificato.

	Data di fabbricazione		Attenzione! Leggere le istruzioni per l'uso.	 2274	Il prodotto soddisfa i requisiti della Direttiva Europea per i Dispositivi Medici MDD. Fabbricante certificato dall'autorità di notifica n. 2274
	Data di scadenza		Non utilizzare se la confezione è danneggiata.		Il prodotto contiene un foglietto illustrativo per l'uso.
	Numero di serie		Riempimento asettico	 +2°C +15°C	Limitazione delle tolleranze di conservazione
	Numero di catalogo		Monouso		Non pirogenica
	Tenere al riparo dalla luce diretta del sole.		Dispositivo medico		Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 int. U6 04-281 Varsavia, Polonia www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 int. U6
04-281 Varsavia, Polonia
Telefono: +48 608336159
Fax: +48 22 3078113
Email: office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Behälter mit Organperfusions- und
Aufbewahrungslösung für Organe, die für die
Transplantation bestimmt sind**

ANWENDUNGSANWEISUNG

DE

 **carnamedica**

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Warszawa, Polen

IfU/PLST/de/2021/03/04

 **2274**

Behälterinhalt: PlegiStore® – Lösung für die Organperfusion und Niedrigtemperaturaufbewahrung von Organen, die für die Transplantation bestimmt sind.

Histidin nach Bretschneider – Tryptophan – Ketoglutarat – Lösung STERILE UND PYROGENFREIE LÖSUNG FÜR DIE KONSERVIERUNG UND PERFUSION VON ORGANEN NICHT INJIZIERBAR

Produktbeschreibung: Zusammensetzung: 1000 ml Lösung enthält

Natriumchlorid	0,8766 g	15,0 mmol/l
Kaliumchlorid	0,6710 g	9,0 mmol/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,8132 g	4,0 mmol/l
Histidinhydrochlorid-Monohydrat	3,7733 g	18,0 mmol/l
Histidin	27,9289 g	180,0 mmol/l
Tryptophan	0,4085 g	2,0 mmol/l
Mannit	5,4651 g	30,0 mmol/l
Calciumchlorid-Dihydrat	0,0022 g	0,015 mmol/l
Kaliumwasserstoff 2-Oxopentandioat	0,1842 g	1,0 mmol/l
(Synonym: Kaliumwasserstoff 2-Ketoglutarat)		
Kaliumhydroxid für pH-Anpassung		q.s.
Wasser für Injektionszwecke		q.s. 1000 ml

Physikalisch-chemischen Eigenschaften: pH: 7,02-7,20 bei 25°C; 7,40-7,45 bei 4°C; Osmotische Konzentration: 310 mOsm/kg

Art des Produkts und Wirkungsweise: Wässrige Elektrolyt-Aminosäuren-Lösung für die Organperfusion und -aufbewahrung. Herzstillstand durch elektromechanische Entkoppelung. Schutz, Aufbewahrung, Konservierung von Organen. Kühlung der Organoberfläche (Herz, Nieren, Leber, Lungen, Bauchspeicheldrüse). Schutz von Gefäßtransplantaten.

Indikationen: Bei einer Kardioplegie (Ausspülen der Organe zwecks des Schutzes dieser), bei kardiochirurgischen Eingriffen, als Schutzmaßnahme für Organe im Rahmen von Operationen mit Ischämie (Herz, Nieren, Leber), Aufbewahrung von Organen für die Transplantation mit Venen- oder Arteriensegmenten (Herz, Nieren, Leber, Lungen, Bauchspeicheldrüse). Die Lösung darf nur durch medizinisches Fachpersonal verwendet werden, das entsprechend und in Übereinstimmung mit den Operationsprotokollen geschult wurde.

Kontraindikationen: Derzeit nicht bekannt.

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise: Die Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung ist nicht für intravenöse oder intraarterielle Injektionen bestimmt, sondern nur für die selektive Perfusion von nicht schlagenden Herzen und Nieren; Oberflächenkühlung und Konservierung von Organen während deren Transports von dem Spender zu dem Empfänger sowie für die Erhaltung von Gefäßtransplantaten.

Die Lösung darf nicht für systemische Infusionen, direkte Injektionen oder intravenöse Infusionen verwendet werden. Darüber hinaus ist sie nicht geeignet für die Flüssigkeitszufuhr und für die Ergänzung von Elektrolyten oder Aminosäuren. Aus Sicherheitsgründen muss die kardioplegische Lösung im Fall von Herznotoperationen während der Schwangerschaft nach dem Abschluss der Operation vollständig aus dem rechten Vorhof und der Herzkammer abgesaugt werden.

In Abhängigkeit von der Art des Herzfehlers, der angewendeten Technik, der Dauer des Eingriffs und des Gewichts des Patienten können bis zu 3 Liter der kardioplegischen Lösung in den allgemeinen Kreislauf gelangen. Dies kann zu einer Reduktion des Kalzium- und Natriumgehalts im Blutplasma führen. In einem solchen Fall ist die entsprechende Überwachung der Elektrolyte notwendig.

Die Inaktivierung des Herzens macht es anfällig für ein übermäßiges Ausdehnen. Aus diesem Grund muss die Dekompression der linken Herzkammer zum Beginn der Kardioplegie durchgeführt werden. Für Erwachsene wird die Zuführung der auf 5°C – 8°C gekühlten Lösung über die Koronararterien oder über den erhaltenen hydrostatischen Druck (anfängliche Höhe des Behälters mit der Lösung über dem Herzen zum Erzielen eines Drucks von 100 mmHg) oder mit Verwendung einer Pumpe mit festem Volumen empfohlen.

Nach dem Auslösen des Kreislaufstillstandes (innerhalb der ersten Minuten nach Beginn der Perfusion) muss der Behälter mit der Lösung auf eine Höhe von ca. 50-70 cm über dem Herz abgesenkt werden, um ein Äquivalent von 40-50 mmHg zu erzielen. Bei Patienten mit einer erheblichen Koronarstenose ist ein etwas höherer Perfusionsdruck (ca. 50 mmHg) mit einer etwas längeren Dauer notwendig. Die Gesamtdauer der Perfusion sollte 6-8 Minuten betragen, um eine einheitliche Kardioplegie sicherzustellen. Ebenso ist bei kleinen Herzen, zwecks der Sicherstellung der Ausgeglichenheit der Kardioplegie, eine Perfusionsgeschwindigkeit von 1 ml / Minute / g des geschätzten Herzgewichts sowie ein Druck von 40-50 mmHg mit einer Dauer von 6-8 Minuten erforderlich. Abhängig von der Einschätzung des Chirurgen sollte eine Reperfusion (falls diese erforderlich ist) auf ähnliche Weise wie die anfängliche Erstperfusion durchgeführt werden, mit Berücksichtigung des empfohlenen Volumens und der Temperatur von 5°C – 8°C, die Kardioplegie wird mit dem erneuten Öffnen der Aorta beendet. Nach der Kardioplegie ist das Myocardium sehr schlaff, daher wird empfohlen, zu Beginn einen niedrigen Blutdruck einzuhalten (durchschnittlicher arterieller Blutdruck von 40 mmHg für ca. 2 Minuten). Der Perfusionsdruck kann mit der ansteigenden Aktivität des Myocardiums auf das normale Niveau angehoben werden. Die Herzaktivität normalisiert sich häufig eigenständig, falls dies jedoch nicht der Fall ist, ist eine einzelne Defibrillation normalerweise ausreichend.

Wechselwirkungen und Unverträglichkeiten mit anderen Arzneimitteln: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Arzneimittel, die oftmals perioperativ verabreicht werden, sind Diuretika, Nitroderivat der Glycoside, Antihypertonika, Betablocker und Kalziumantagonisten. Die Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Unverträglichkeiten: Derzeit sind keine bekannt.

HERZ

Temperatur der Lösung: 5-8°C Perfusionsvolumen: 1 ml Lösung pro Minute pro Gramm (1 ml / Min / g) für das geschätzte Gewicht des Herzens (bei Erwachsenen beträgt das Gewicht des Herzens ca. 0,5% des Körpergewichts, bei Säuglingen ca. 0,6% des Körpergewichts).

Perfusionsdruck (der gleiche Druck wie in der Aortenwurzel): Bei Erwachsenen muss der Behälter mit der Lösung zunächst 140-150 cm über dem Herz lokalisiert werden, was einem Druck von 100-110 mmHg entspricht. Nach dem Stillstand des Herzens muss der Druck reduziert werden, indem der Behälter 50-70 cm über dem Herz lokalisiert wird, was einem Druck von 40-50 mmHg entspricht. Bei Säuglingen und Kleinkindern muss der Behälter zunächst 110-120 cm über dem Herz lokalisiert werden, was einem Druck von 80-90 mmHg entspricht. Nach dem Stillstand des Herzens muss der Druck reduziert werden, indem der Behälter 40-50 cm über dem Herz lokalisiert wird, was einem Druck von 30-40 mmHg entspricht. Bei Patienten mit einer erheblichen Koronarstenose ist ein etwas höherer Druck notwendig und er muss etwas länger aufrechterhalten werden.

Perfusionsdauer: Bei Einhaltung dieser Dosierung und dieses Drucks sollte die Dauer der Perfusion 6-8 Minuten betragen. Um eine einheitliche Kardioplegie des Myocardiums sicherzustellen, sollte die Perfusionsdauer niemals reduziert werden.

Technik der Perfusion: Die Dauer der Perfusion und die Höhe des Behälters müssen sorgfältig überwacht werden. Alternativ kann eine Perfusionspumpe verwendet werden und die Dauer sowie der Druck in der Aortenwurzel müssen überwacht werden.

Reperfusion: Falls ein Chirurg eine Reperfusion für erforderlich hält, muss sichergestellt werden, dass die Lösung auf 5°C – 8°C abgekühlt wurde, ebenso wie bei der ersten Prozedur. Die Dauer der Reperfusion sollte 2-3 Minuten betragen, der Perfusionsdruck sollte dem Druck während der letzten Minuten der vorhergehenden Perfusion der Kardioplegie in die Koronararterien entsprechen.

Während der systemischen Hypothermie (27°C – 29°C) kann die ischämische Toleranz des Herzens mit Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine ohne Probleme für die Dauer der Aortenabklemmung auf 180 Minuten ausgedehnt werden.

Transplantation: Ein für die Transplantation bestimmtes Herz muss in der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung (2°C – 4°C) aufbewahrt werden, sodass der entsprechende Schutz bis zum Zeitpunkt der Implantation in den Empfänger sichergestellt ist.

NIERE

Temperatur der Lösung: 5-8°C

Perfusionsvolumen: 1,5 ml Lösung pro Minute pro Gramm (1,5 ml / Min / g) für Nieren mit bestimmtem Gewicht. Das durchschnittliche Gewicht einer Niere einer erwachsenen Person beträgt 150 Gramm.

Perfusionsdruck (Nierenarterie): Behälter mit Lösung 120-140 cm über der Niere lokalisieren, was 90-110 mmHg entspricht, gemessen ab der Spitze des Perfusionskatheters in der Nierenarterie.

Perfusionsdauer: Bei diesen Dosierungs- und Druckbedingungen beträgt die Dauer der Perfusion 8-10 Minuten. Diese Dauer ist notwendig, um das Gleichgewicht im extrazellulären Raum der Niere sicherzustellen (einschließlich des interstitiellen Gewebes und im Kanalsystem der Nieren). Die Perfusionsdauer darf unter keinen Umständen verkürzt werden.

Zusätzliche Mittel: Um den optimalen Schutzeffekt der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung für die Niere sicherzustellen, ist es wichtig, dass eine schnelle und effektive Diurese bei dem Patienten vor Beginn der Perfusion durch pharmazeutische Maßnahmen und/oder Hydratation ausgelöst wird.

Technik der Perfusion: Während der hydrostatischen Perfusion muss die Dauer sowie die Höhe des Behälters genau überwacht werden. Alternativ kann eine Perfusionspumpe verwendet werden und die Dauer sowie der Druck auf der Spitze des Perfusionskatheters müssen überwacht werden.

Transplantation: Die für die Transplantation bestimmten Nieren müssen in der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung in einer Temperatur von 2°C – 4°C in einem entsprechenden Behälter bis zum Zeitpunkt der Implantation aufbewahrt werden.

LEBER

Temperatur der Lösung: 0-4°C

Volumen: Falls Leber, Bauchspeicheldrüse und Nieren als Ganzes bei dem Spender geschützt werden sollen, ist eine Perfusion mit einem Volumen von 150-200 ml der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung / kg Körpergewicht erforderlich. Für den Multiorganschutz bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von ca. 70-80 kg beträgt das Perfusionsvolumen 8-12 Liter der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung.

Perfusionsdruck: Die Gravitationsperfusion wird durch die Lokalisierung des Behälters in einer Höhe von 1 Meter über dem Herz durchgeführt.

Perfusionsdauer: Bei diesen Dosierungs- und Druckbedingungen sollte die Dauer der Perfusion 8-10 Minuten betragen, unter keinen Umständen jedoch weniger als 8 Minuten.

Zusätzliche Mittel: Bevor die Perfusion mit der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung begonnen wird, muss das Blut des Organspenders vollständig heparinisiert werden.

Perfusionstechnik: Die Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung wird in die infrarenale Aorta oder in die Beckenarterie des Spenders über eine dedizierte Perfusionskanüle (luftfreies System) zugeführt. Gleichzeitig wird zu Beginn der Gravitationsperfusion durch den Chirurgen die Vena cava im Abdomen des Spenders geöffnet. Hierdurch kann die Lösung ohne Hindernisse einfließen. Das gesamte Volumen der Lösung wird über die Bauchaorta zugeführt, daher werden die gesamten abdominalen Organe durch die Lösung geschützt. Die Gallenwege (im Inneren oder außerhalb des Körpers des Spenders) sollten mit mindestens 100 ml der kalten Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung genau ausgespült werden. Die Spülung wird normalerweise mithilfe von kalibrierten Kathedern durchgeführt.

Wenn nur die Leber oder ein Teil dieser (beispielsweise im Fall einer Lebendspende) ohne andere Organe entnommen werden soll, dann sollte das Volumen der Perfusion proportional reduziert werden. Die Dauer der Perfusion darf unter keinen Umständen unter 8 Minuten betragen; generell sollte die Perfusion eine Dauer von 10-15 Minuten haben. In diesem Fall muss eine adäquate Perfusion über die Arterie sowie die Pfortader sichergestellt werden.

Transplantation: Nach der Entnahme muss die Leber für den Transport in der kalten Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung eingetaucht werden. Das Organ muss vollständig von der Lösung bedeckt werden. Generell besteht Einigkeit darüber, dass die Ischämie 12-15 Stunden nicht überschreiten darf. Falls die Leber einer Ex situ Operation unterzogen werden soll (beispielsweise für eine Tumorenukleation), muss sie während der gesamten Prozedur in der kalten Lösung aufbewahrt werden. Nach Abschluss des sogenannten „extrakorporalen Verfahrens“ muss sofort die Autoimplantation durchgeführt werden.

BAUCHSPEICHELDRÜSE

Für den Schutz der Bauchspeicheldrüse gelten die im Punkt „Leber“ aufgeführten Hinweise/Anweisungen. Dies bedeutet, dass die Angaben für alle entscheidenden Parameter (Temperatur der Lösung, Volumen, Druck und Dauer der Perfusion), die im Abschnitt über die Leber angegeben werden, ebenfalls für die Bauchspeicheldrüse gelten.

VENEN UND / ODER ATERIENTRANSPANTATION

Venen für die Transplantation (im allgemeinen Teile der großen Rosenader) und / oder Aorten für die Transplantation (im allgemeinen Teile der inneren Brustkorbarterie) werden gekühlt und in 50-100 ml der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung in einer Temperatur von 5° – 8° C aufbewahrt. Die Teile der Vene oder Arterie werden nach der Entnahme aus der Lösung implantiert.

MULTIORGANSCHUTZ

Die grundlegenden Perfusionstechniken sind gegenwärtig zu großen Teilen standardisiert und werden in den entsprechenden chirurgischen Lehrbüchern beschrieben. Wenn es um die Technik der Perfusion geht, dann wird die Gravitationsperfusion mit einem Perfusionssystem mit dem größtmöglichen Kaliber weltweit anerkannt. Die Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung hat eine außergewöhnlich niedrige Viskosität bei Temperaturen im 0° C Bereich. Daher können große Mengen der Lösung mit einer niedrigen Temperatur und einem moderaten Druck in Übereinstimmung mit den Techniken der Perfusion verabreicht werden.

Der Multiorganschutz ist nicht mit einem bestimmten Volumen der Lösung verbunden, sondern mit einer kurzen und begrenzten Perfusionsdauer – 8-10 Minuten. Die Verabreichung von großen Mengen der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung mit einer niedrigen Temperatur (0° – 4° C) ermöglicht das schnelle und effektive Abkühlen und den daraus resultierenden Schutz der Organe innerhalb des erforderlichen Zeitraums.

TRANSPORT EINES SPENDERORGANES

Die Aufbewahrungsdauer der für die Transplantation entnommenen Organe ist identisch mit der Zeit, die in den Anleitungen für Produkte mit einer identischen chemischen Zusammensetzung angegeben wird. Die krankenhausinternen Protokolle für die hypothermische Aufbewahrung sind verschieden, aber die sogenannte triple bag Technik hat sich weltweit weithin angenommen. Das entnommene Spenderorgan wird in eine speziell entworfene sterile Tasche eingepackt, die die gekühlte Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung enthält. Das Organ muss vollständig von der Lösung bedeckt werden.

Die Tasche wird mit einem Haftstreifen oder einem ähnlichen Mittel versiegelt und dann in einen zweiten Behälter platziert, der ebenfalls mit der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung aufgefüllt ist, um das Vorhandensein von eingeschlossener Luft zu verhindern, die einen Einfluss auf die Isolierung und Kühlung haben könnte. Das entsprechend durch die zweifache Verpackung geschützte Organ wird in einem sterilen Behälter aus Kunststoff platziert, der mit einem Sicherheitsdeckel versiegelt wird. Der dicht verschlossene Behälter wird daraufhin in einen Transportbehälter platziert, der mit Eis gefüllt ist, um die entsprechende Temperatur während des Transports aufrecht zu erhalten. Dokumente, die Informationen zum Spender enthalten, Laboranalysen und einige Blutproben des Spenders werden ebenfalls beigefügt. Der Transport des Organs in der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung sollte möglichst schnell durchgeführt werden.

Bedingungen der sicheren Aufbewahrung: Die für den Transport bestimmte Lösung muss in einer Temperatur von 2°C – 4°C aufbewahrt werden.

Fehlgebrauch und Überdosierung: Eine Folge der Zuführung von großen Mengen der Lösung in den systemischen Kreislauf können Störungen des Elektrolytgleichgewichts (Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypermagnesiämie, Hyperkaliämie) sein. Eine entsprechende Überwachung der Elektrolyte im Blutplasma wird empfohlen. Eine vollständige Inaktivierung des Myocardiums macht diesen anfällig für übermäßige Dehnungen. Es muss daher der entsprechende Druck in der Herzkammer sichergestellt werden.

Die empfohlenen Volumen- und Druckangaben für die Perfusion dürfen nicht überschritten werden. Besondere Vorsichtsmaßnahmen müssen bei der Verwendung von Säuglings- und Kinderherzen angewendet werden.

Die Verwendung der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung mit einer fehlerhaften Temperatur kann das sogenannte Kalzium-Paradoxon verursachen und zu einer Zerstörung der Myocardiumzellen während der Transplantation führen. Aus diesem Grund muss die Lösung vor der Verwendung immer gekühlt werden, so wie es in den Operationsprotokollen angegeben wird. Vor der Implantation muss die PlegiStore®-Flüssigkeit durch Spülen aus dem Organ entfernt werden.

Nebenwirkungen: Derzeit sind keine bekannt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Produktgültigkeit: Prüfen Sie das Verfallsdatum auf der Verpackung. Das Verfallsdatum gilt für das Produkt in einem integralen Behälter (Beutel). ACHTUNG: Die Lösung darf nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.

Die Lösung darf selbst vor Ablauf des Verfallsdatums nicht verwendet werden, wenn sie eine intensiv gelbe Verfärbung aufweist, die vergleichbar oder stärker ist als Y5 (siehe Farbskala im Ph. Eur., aktuelle Version). Verwenden Sie die Lösung nur dann, wenn sie klar und ohne sichtbare Partikel ist.

Lagerungsbedingungen: Im Kühlschrank (2°C – 15°C) aufbewahren und vor Licht schützen. Die Lösung ist steril und für eine einmalige und kontinuierliche Verabreichung bestimmt.

Alle Reste müssen entsorgt werden, um das Risiko einer Verunreinigung aufgrund des Verlustes der Sterilität zu verhindern.

Form und Inhalt des medizinischen Produkts:

EVA-Beutel (ohne PVC) 1 Liter x 10 oder 2 Liter x 5 Stück im Transportkarton

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung von ungenutzten Rückständen: Ungenutzte Rückstände der Lösung müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften entsorgt werden.

Allgemeine Informationen und Wirkungsmechanismus:

Die Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung verlängert die ischämische Toleranz des geschützten Organs hauptsächlich durch zwei Mechanismen:

1. Die elektrolytische Zusammensetzung der Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung verhindert die Aktivierung der Energie verbrauchenden Prozesse, indem der minimale Energiebedarf des Organs gesenkt wird.
2. Die anaerobe Energieproduktion wird beschränkt durch die gesteigerte Hemmung der Glykolyse im Zusammenhang mit dem Abfall des pH-Wertes infolge der Milchsäureansammlung. Der Histidinpuffer / Histidin HCl verzögert den Abfall des pH-Wertes in den Zellen während der Ischämie, wodurch die Produktion der anaeroben Energie aus der Glykolyse gesteigert wird.

Kaliumhydrogen-2-Ketoglutarat wirkt als Substrat für die aerobe Energieproduktion.

Tryptophan soll eine schützende Wirkung auf die Membrane haben.

Mannit ist mit der Verhinderung der Zellschwellung verbunden.

Die osmotische Gesamtkonzentration der Lösung ist etwas kleiner als die osmotische Konzentration des Blutplasmas und des intrazellulären Raumes.

Toxische Eigenschaften: Die Zuführung großer Mengen der Lösung in den Kreislauf kann zu einer übermäßigen Hypervolämie führen und infolge dessen kann es zu einer Störung des Elektrolythaushalts (Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie) kommen. Histidin und Tryptophan können innerhalb der ersten 24 Stunden einen erhöhten Pegel im Blutplasma aufweisen. Es wurden dennoch keine negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel beobachtet.

Pharmakokinetik: Abhängig von der Art und der Dauer der Operation sowie der Operationsmethode und des Körpergewichts des Patienten sollte das Volumen der in den Kreislauf zugeführten Lösung von 0,1 bis 3,0 Liter betragen.
















Das Kaliumhydrogen-2-Ketoglutarat hauptsächlich über den Citratzyklus metabolisiert.

Histidin und Tryptophan wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, aber zum Teil werden sie ebenfalls über die Nieren ausgeschieden.

Mannit wird in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.

ACHTUNG

Dieses medizinische Produkt ist ausschließlich für die Verwendung durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal bestimmt.

 Produktionsdatum	 Achtung! Machen Sie sich mit der Anwendungsanleitung vertraut.	 2274	Das Produkt ist konform mit den Anforderungen der Europäischen Richtlinie für Medizinprodukte MDD. Der Hersteller ist durch die benannte Stelle Nr. 2274 zertifiziert.
 Verfallsdatum	 Nicht verwenden, falls die Verpackung beschädigt ist.		Das Produkt enthält eine Anwendungsanweisung.
 Seriennummer	 Aseptische Abfüllung	 +2°C +15°C	Restriktion hinsichtlich der zulässigen Lagerungstemperaturen.
 Katalognummer	 Einmalgebrauch		Pyrogenfreie
 Geschützt vor Sonnenlicht lagern.	 Medizinprodukt	 Hersteller	Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6 04-281 Warszawa, Polen www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6

04-281 Warszawa, Polen

Telefon: +48 608336159

Fax: +48 22 3078113

Email: office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Pojemnik z płynem do perfuzji i przechowywania
narządów przeznaczonych do transplantacji**

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

PL

 **carnamedica**

IfU/PLST/pl/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Warszawa

 **2274**

Zawartość pojemnika: Roztwór do perfuzji i przechowywania w niskiej temperaturze narządów przeznaczonych do transplantacji PlegiStore®

Bretschneider's Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate Solution

STERYLNY NIEPIROGENNY ROZTWÓR DO PREZERWACJI I PERFUZJI ORGANÓW

NIE PRZEZNACZONY DO WSTRZYKNIĘĆ

Opis wyrobu: Skład: 1000 ml

Sodu chlorek	0,8766 g	15,0 mmol/l
Potasu chlorek	0,6710 g	9,0 mmol/l
Magnezu chlorek sześciowodny	0,8132 g	4,0 mmol/l
Histydyny chlorowodorek jednowodny	3,7733 g	18,0 mmol/l
Histydyna	27,9289 g	180,0 mmol/l
Tryptofan	0,4085 g	2,0 mmol/l
Mannitol	5,4651 g	30,0 mmol/l
Wapnia chlorek dwuwodny	0,0022 g	0,015 mmol/l
Wodorowęglan 2-oksopentanianu potasu	0,1842 g	1,0 mmol/l
(synonim: 2-ketoglutaran potasu)		
Potasu wodorotlenek do ustawienia pH		q.s.
Woda do wstrzykiwań		q.s. 1000 ml

Właściwości fizykochemiczne: pH: 7,02-7,20 w 25°C; 7,40-7,45 w 4°C; Osmolalność: 310 mOsm/kg

Typ wyrobu i sposób działania: Roztwór wodny elektrolitowo-aminokwasowy, elektrolitów i aminokwasów do perfuzji narządów i oraz ich przechowywania. Zatrzymanie krążenia poprzez blokadę elektromechaniczną. Ochrona organu, przechowywanie, prezerwacja. Chłodzenie powierzchni narządów (serca, nerki, wątroby, płuca, trzustki). Ochrona przeszczepów naczyniowych.

Wskazania do zastosowania: W kardioplegii (przełukiwanie narządów w celu ich ochrony), w zabiegach kardiochirurgicznych, jako ochrona narządów w ramach operacji z ich niedokrwiem (serce, nerki, wątroba), przechowywanie do transplantacji organów z segmentami żylnymi lub tętniczymi (serce, nerki, wątroba, płuca, trzustka). Roztwór powinien być stosowany wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony zgodnie z ustalonymi protokołami operacyjnymi personel medyczny.

Przeciwwskazania: Nieznane w chwili obecnej.

Środki ostrożności i ostrzeżenia: Roztwór Histydyna – Tryptofan – ketoglutaran nie jest przeznaczony do podawania dożylnego lub dotętniczego, a jedynie do selektywnej perfuzji zatrzymanego serca lub nerek; chłodzenia powierzchni i prezerwacji, organów podczas ich transportu od dawcy do biorcy oraz dla zachowania przeszczepów naczyniowych.

Nie wolno używać roztworu do infuzji ogólnoustrojowej, wstrzyknieć bezpośrednich lub wlewów dożylnych. Ponadto, nie jest odpowiedni do, nawadniania, uzupełniania elektrolitów lub aminokwasów. Ze względów bezpieczeństwa, w przypadku nagłej operacji serca podczas ciąży, kardioplegiczny roztwór musi być całkowicie odessany z prawego przedsionka i komory serca po zakończeniu operacji.

W zależności od rodzaju wady serca, stosowanej techniki, czasu trwania zabiegu, i wagi pacjenta, do krążenia ogólnego może dostać się do 3 litrów roztworu kardioplegicznego. Może to prowadzić do zmniejszenia w osoczu poziomu wapnia i sodu. W takim przypadku konieczne jest odpowiednie monitorowanie elektrolitów.

Inaktywacja serca czyni je podatnym na nadmierne rozciągnięcie. W związku z tym dekompresję lewej komory należy przeprowadzić w momencie rozpoczęcia kardioplegii. Dla serca osób dorosłych zaleca się podać roztwór, schłodzony do temp 5°C – 8°C przez tętnice wieńcowe albo przez uzyskane ciśnienie hydrostatyczne (począ-

kowa wysokość pojemnika z roztworem powyżej poziomu serca do uzyskania ciśnienia 100 mm Hg) lub przez użycie pompy o stałej objętości.

Po wystąpieniu zatrzymania krążenia (w ciągu pierwszych minut po rozpoczęciu perfuzji) pojemnik z roztworem należy obniżyć do około 50-70 cm powyżej poziomu serca aby uzyskać równowagę 40-50 mm ciśnienia Hg. U pacjentów ze znacznym zwężeniem naczyń wieńcowych, wyższe ciśnienie perfuzji (ok. 50 mm Hg) konieczne będzie w nieco dłuższym czasie. Całkowity czas infuzji powinien wynosić 6-8 minut, w celu zapewnienia jednolitej kardioplegii. Podobnie, w celu zapewnienia równowagi kardioplegii w małych sercach, wymagane jest tempo perfuzji w wysokości 1 ml / minutę / g oszacowanej masy serca i ciśnienie 40-50 mm Hg w ciągu 6-8 minut. W zależności od oceny lekarza dodatkowa perfuzja (jeśli konieczna) powinna być prowadzona podobnie jak w początkowej pierwszej perfuzji z uwzględnieniem rekomendowanej objętości i temperatury 5°C – 8°C, Kardioplegię kończy się ponownym otwarciem aorty. Po kardioplegii mięsień sercowy będzie bardzo wiotki, w związku z tym zaleca się zachować początkowo niskie ciśnienie krwi (średnie ciśnienie tętnicze 40 mm Hg przez około. 2 minuty). Ciśnienie perfuzji można zwiększać do poziomu normalnego wraz z rosnącą aktywnością mięśnia sercowego. Czynność serca często powraca samoczynnie do normy, ale jeśli to nie nastąpi, pojedyncza defibrylacja jest zazwyczaj wystarczająca.

Interakcje z lekami i niezgodności: Interakcje z lekami nie są znane. Leki często podawane w okresie okołoperacyjnym to leki moczopędne, pochodne nitrowe glikozydów, leki przeciwnadciśnieniowe, beta-blokery i antagoniści wapnia. Roztwór Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran nie może być mieszany z innymi lekami.

Niezgodności: Nie są znane w chwili obecnej

SERCE

Temperatura roztworu: 5-8°C Objętość perfuzji: 1 ml roztworu na minutę i na gram (1 ml / min / g) oszacowanej masy serca (u dorosłych masa serca wynosi około 0,5% masy ciała, w niemowląt ok. 0,6% masy ciała).

Ciśnienie perfuzji (takie samo ciśnienie w jak pniu aorty): u osób dorosłych, należy umieścić pojemnik początkowo 140-150 cm powyżej poziomu serca, co odpowiada 100-110 mm Hg. Po zatrzymaniu akcji serca, należy zmniejszyć ciśnienie, umieszczając pojemnik 50-70 cm powyżej poziomu serca, co odpowiada 40-50 mm Hg. U niemowląt i małych dzieci, należy umieścić pojemnik początkowo 110-120 cm powyżej poziomu serca, odpowiednik 80-90 mm Hg. Po wystąpieniu zatrzymania krążenia zmniejszyć ciśnienie, umieszczając pojemnik 40-50 cm powyżej poziomu serca, co odpowiada 30-40 mm Hg. U pacjentów ze znaczną stenozą wieńcową ciśnienie powinno być nieco wyższe i utrzymywane przez dłuższy czas.

Czas perfuzji: Przy zachowaniu dawkowania i ciśnienia, czas perfuzji powinien wynosić od 6-8 minut. Aby zapewnić jednolitą kardioplegię mięśnia sercowego nie należy skracać czasu podawania.

Technika perfuzji: należy uważnie monitorować czas perfuzji i wysokości pojemnika. Alternatywnie, można zastosować pompę do perfuzji i monitorować czas i ciśnienie w pniu aorty.

Ponowna perfuzja: Jeśli lekarz uzna, że ponowna perfuzja jest konieczna należy się upewnić, że roztwór został schłodzony do temperatury 5°C – 8°C, tak samo jak przy początkowej pierwszej procedurze.

Czas ponownej perfuzji powinien wynosić 2-3 minuty, ciśnienie perfuzji powinno odpowiadać ciśnieniu podczas ostatnich minut wstępnej perfuzji podawanej kardioplegii do tętnicy wieńcowej.

Podczas hipotermii układowej (27°C – 29°C), odporność na niedokrwienie mięśnia serca przy użyciu płucoserce można wydłużyć bez problemów do czasu zaklemania aorty do 180 minut.

Transplantacja: Serce przeznaczone do przeszczepienia musi być przechowywane w roztworze Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran (2°C – 4°C), tak, aby zapewnić właściwą ochronę aż do momentu implantacji u biorcy.

NERKA

Temperatura roztworu: 5-8°C

Objętość perfuzji: 1,5 ml roztworu, na minutę, na gram (1,5 ml / min / g), dla nerki o określonej wadze. Zazwyczaj waga nerki u dorosłych wynosi około 150 gramów.

Ciśnienie perfuzji (tętnica nerkowa): umieścić pojemnik z roztworem 120-140 cm nad poziomem nerek, co odpowiada 90-110 mm Hg, mierzony od wierzchołka cewnika do perfuzji tętnicy nerkowej.

Czas perfuzji: W tych warunkach dawkowania i ciśnienia, czas perfuzji wynosi 8-10 minut. Czas ten jest konieczny, aby zapewnić równowagę w przestrzeni zewnątrzkomórkowej nerki (w tym tkanki śródmiąższowej i w systemie kanalików nerkowych). Pod żadnym pozorem nie należy skracać czasu perfuzji.

Środki dodatkowe: Aby uzyskać optymalny efekt ochronny roztworu Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran na nerkę ważne jest, aby wywołać u pacjenta, szybką i skuteczną diurezę przed rozpoczęciem perfuzji, podając mu środki farmakologiczne i / lub nawadniając.

Technika perfuzji: Podczas perfuzji hydrostatycznej, czas i wysokość pojemnika powinny być dokładnie monitorowane. Alternatywnie można wykorzystać pompę perfuzyjną i monitorować czas, oraz ciśnienie na końcu cewnika do perfuzji

Transplantacja: Nerki przeznaczone do przeszczepów powinny być przechowywane w roztworze Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran w temperaturze 2°C – 4°C, w odpowiednim pojemniku aż do implantacji.

WĄTROBA

Temperatura roztworu: 0-4°C

Objętość: Jeśli wątroba, trzustka i nerki mają być chronione jako całości u dawcy, konieczna będzie perfuzja o objętości 150-200 ml roztworu Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran / kg masy ciała. Do ochrony wielonarządowej, u pacjenta, o wadze około 70-80 kg, objętość perfuzji wynosi 8-12 litrów roztworu Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran.

Ciśnienia perfuzji: Perfuzja pod wpływem grawitacji jest wykonywana poprzez umieszczenie pojemnika 1 m powyżej poziomu serca.

Czas perfuzji: W tych warunkach ciśnienia i dawkowania, czas perfuzji powinien wynosić 10-15 minut, w żadnym przypadku nie mniej niż 8 minut.

Dodatkowe środki: Przed przystąpieniem do perfuzji roztworem Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran krew dawcy narządów powinna być całkowicie zheparynizowana.

Technika perfuzji: roztwór Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran jest podawany przez aortę poniżej nerek lub tętnicy biodrowej dawcy, poprzez dedykowaną perfuzji kaniulę (układ bez powietrza). Jednocześnie na początku perfuzji grawitacyjnej, za pomocą sił grawitacji, chirurg otwiera żyłę główną w brzuchu dawcy. Pozwala to roztworowi wpyływać bez przeszkód. Cała objętość roztworu podawana jest przez aortę brzuszną, więc wszystkie narządy jamy brzusznej są chronione roztworem. Drogi żółciowe (wewnątrz lub na zewnątrz ciała dawcy) powinny być dokładnie przepłukane w minimum 100 ml zimnego roztworu Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran. Płukanie zwykle przeprowadza się za pomocą kalibrowanych cewników.

Jeśli ma być usunięta tylko wątroba lub jej część (na przykład, w przypadku żywego dawcy) bez innego narządu, to objętość perfuzji powinna być proporcjonalnie zmniejszona. Czas perfuzji nie powinien być w żadnym wypadku, krótszy niż 8 minut; generalnie perfuzja powinna trwać 10-15 minut. W takim przypadku należy zapewnić odpowiednie ukrwienie zarówno tętnicze i od żyły wrotnej.

Przeszczep: Po wyjęciu, podczas transportu, wątroba powinna być zanurzona w zimnym roztworze Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran. Organ powinien być całkowicie zanurzony w roztworze.

Powszechnie uważa się, że czas niedokrwienia zwykle nie powinien przekraczać 12-15 godzin. Jeśli wątroba ma zostać poddana operacji ex situ (na przykład, wyluszczenie guza), należy ją przechowywać w zimnym roztworze podczas całej procedury. Po zakończeniu tak zwanej „bench procedure”, powinna być natychmiast autoprzeszczepiona.

TRZUSTKA

Do ochrony trzustki, stosuje się wszystkie uwagi/wskazania przedstawione w pkt. „Wątroba”. Oznacza to, że wskazania dotyczące wszystkich krytycznych parametrów (temperatura roztworu, objętość, ciśnienie i perfuzji czasu) przedstawione w paragrafie o wątrobie, są ważne także dla trzustki.

ŻYŁY I / LUB PRZESZCZEP TĘTNICY

Żyły do przeszczepu (zazwyczaj część żyły odpiszczelowej głównej) i / lub tętnice do przeszczepu (zazwyczaj część tętnicy piersiowej wewnętrznej) są schłodzone i przechowywane w 50-100 ml roztworu Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran w temperaturze 5° – 8° C. Segment żyły lub tętnicy są implantowane po wyjęciu z roztworu.

OCHRONA WIELONARZĄDOWA

Podstawowe techniki perfuzji są obecnie w dużej mierze znormalizowane i opisane w odpowiednich podręcznikach chirurgii. Jeśli chodzi o technikę perfuzji, perfuzję grawitacyjną z systemem perfuzji możliwie największego rozmiaru jest ona akceptowana na całym świecie. Roztwór Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran ma niezwykle wyjątkowo niską lepkość nawet w temperaturach bliskich 0° C. W związku z tym duże ilości roztworu o niskiej temperaturze i o umiarkowanym ciśnieniu mogą być podawane zgodnie z technikami perfuzji.

Ochrona wielonarządowa nie jest związana z określoną objętością roztworu, lecz z krótkim i ograniczonym czasem perfuzji – 8-10 minut. Podawanie dużych ilości roztworu Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran w niskiej temperaturze (0° – 4° C) umożliwia szybkie i efektywne chłodzenie oraz wynikającą z tego ochronę narządów przez wymagany czas.

TRANSPORT NARZĄDU OD DAWCY

Czas przechowywania pobranych do transplantacji narządów jest identyczny z określonym w instrukcjach obsługi produktów o identycznym składzie chemicznym. Szpitalne protokoły przechowywania w hipotermii są różne, ale „technika potrójnej torby” stała się powszechna na świecie. Narząd pobrany od dawcy jest pakowany w sterylną torbę specjalnie zaprojektowaną zawierającą schłodzony roztwór Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran. Narząd musi być całkowicie zanurzony w roztworze.

Worek jest uszczelniany taśmą samoprzylepną lub podobną, a następnie umieszczany w drugim pojemniku, który także wypełniony jest roztworem Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran, w celu eliminacji uwieczonego powietrza, które może mieć wpływ na zapowietrzenie i chłodzenie. Odpowiednio chroniony narząd, dzięki podwójnemu opakowaniu jest umieszczony w sterylnym pojemniku z tworzywa sztucznego, ze szczelną pokrywą bezpieczeństwa. Szczelnie zamknięty pojemnik jest następnie umieszczany w kasie transportowej z lodem, aby utrzymać prawidłową temperaturę podczas transportu. Załączane są także dokumenty zawierające informacje dotyczące dawcy, analizy laboratoryjne i niektóre próbki krwi dawcy. Transfer narządu w roztworze Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran powinien być możliwie jak najszybszy.

Warunki bezpiecznego magazynowania: Roztwór przeznaczony do transportu musi być przechowywany w temperaturze 2° C – 4° C

Niewłaściwe użytkowanie oraz przedawkowanie: Konsekwencją wprowadzenia dużych objętości roztworu do układu krążenia może być zaburzenie równowagi elektrolitowej (hipokalcemia, hiponatremia, hypermagnezemia, hiperkaliemia). Zaleca się odpowiednie monitorowanie elektrolitów w surowicy. Całkowita inaktywacja mięśnia sercowego czyni go podatnym na nadmierne rozciągnięcia. Należy zatem zapewnić odpowiednie ciśnienie w komorze serca.

Nie należy przekraczać zalecanych ilości i ciśnienia perfuzji.

Szczególne środki ostrożności należy zachować przy użyciu w przypadkach serca niemowląt i dzieci.

Zastosowanie roztworu Histrydyna – Tryptofan – ketoglutaran w nieodpowiednich temperaturach może spowodować, tak zwany „paradoks wapnia” i doprowadzić do zniszczenia komórek mięśnia sercowego podczas wszczepiania narządu. W związku z tym, przed użyciem roztwór musi zawsze być schłodzony, jak we wskazanych w protokołach operacyjnych. Przed wszczepieniem należy usunąć płyn PlegiStore® z narządu przez jego wypłukanie.

Działania niepożądane: Nie są znane w chwili obecnej

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące ważności produktu: Sprawdź datę ważności na opakowaniu. Data ważności odnosi się do produktu z integralnym pojemnikiem (worek).

UWAGA: Nie używać roztworu, po upływie terminu ważności.

Nie należy używać roztworu, nawet przed upływem terminu ważności, jeżeli ma on intensywne żółte zabarwienie porównywalne lub silniejsze niż Y5 (patrz skalę zabarwienia Eur. Ph. aktualna obecna edycja).

Użyj roztworu tylko wtedy, gdy czysty i bez widocznych cząstek.

Warunki przechowywania: Przechowywać w lodówce (2°C – 15°C) i chronić przed światłem. Roztwór jest sterylny i jest przeznaczony do jednorazowego ciągłego podawania.

Wyrzuci wszelkie pozostałości w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia z powodu utraty sterylności.

Forma wyrobu medycznego i zawartość:

worek EVA (bez PVC) 1 litr x 10 lub 2 litry x 5 sztuk w kartonie transportowym

Specjalne środki ostrożności przy usuwaniu niewykorzystanych resztek: niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Informacje ogólne i mechanizm działania

Roztwór Histrydina – Tryptofan – ketoglutaran przedłuża tolerancję niedokrwinną organu chronionego głównie poprzez dwa mechanizmy:

1. elektrolityczny skład roztworu Histrydina – Tryptofan – ketoglutaran zapobiega aktywacji procesów zużywających energię, zmniejszając do minimum poziom zapotrzebowania organu na energię
2. beztlenowe wytwarzanie energii jest ograniczone przez hamowanie glikolizy w związku ze spadkiem pH w następstwie nagromadzenia kwasu mlekowego. Bufor histydyne / histydyne HCl opóźnia spadek pH w tkankach w czasie niedokrwienia, zwiększając w ten sposób produkcję energii beztlenowej glikolitycznej.

Potasu kwaśny 2 ketoglutaran działa jako substrat do produkcji energii tlenowej.

Uważa się, że Tryptofan ma działanie ochronne na błony komórkowe.

Mannitol jest związany z zapobieganiem obrzękowi komórek.

Całkowita osmolarność roztworu jest nieco mniejsza niż osmolarność osocza i przestrzeni wewnątrzkomórkowej.

Właściwości toksykologiczne: Wprowadzenie dużych objętości roztworu do układu krążenia może prowadzić do nadmiernej wolemii i w konsekwencji doprowadzić do zaburzeń elektrolitowych (hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hypermagnezemia). Tryptofan i histydyne mogą osiągnąć podwyższony poziom w osoczu krwi w ciągu pierwszych 24 godzin. Nie zaobserwowano, niekorzystnego wpływu na metabolizm.

Farmakokinetyka: W zależności od charakteru i czasu trwania operacji, metody operacyjnej i masy ciała pacjenta, objętość roztworu wprowadzania do krążenia powinna wynosić od 0,1 do 3,0 litrów.

Potasu kwaśny 2 ketoglutaran jest metabolizowany głównie w cyklu kwasu cytrynowego.

Histrydina i Tryptofan są metabolizowane w głównie wątrobie, choć częściowo również wydalane są przez nerki.

Mannitol jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki.

UWAGA

Wyrób przeznaczony wyłącznie do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

	Data produkcji		Uwaga! Zapoznaj się z instrukcją użycia.		2274	Wyrób spełnia wymagania Europejskiej Dyrektywy dla Wyrobów Medycznych MDD. Wytwórca certyfikowany przez Organ Notyfikujący Nr 2274
	Data ważności		Nie używać, jeżeli opakowanie jest uszkodzone.			Wyrób zawiera instrukcję użycia.
	Lot Seria numer		Rozlew aseptyczny		+2°C +15°C	Ograniczenie dopuszczalnych temperatur przechowywania
	REF Numer katalogowy		Jednorazowego użytku			Apirogenny
	Trzymać z dala od światła słonecznego.		Wyrób medyczny			Wytwórca
						Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6 04-281 Warszawa www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6

04-281 Warszawa

Telefon: +48 608336159

Fax: +48 22 3078113

Email: office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Recipiente com a solução para perfusão
e preservação de órgãos para transplante**

MANUAL DE INSTRUÇÕES

PT

 **carnamedica**

IfU/PLST/pt/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Varsóvia, Polónia

 **2274**

Conteúdo do recipiente: solução para perfusão e armazenamento a frio de órgãos destinados a transplante PlegiStore®

Solução de histidina-triptofano-cetoglutarato de Bretschneider SOLUÇÃO ESTÉRIL APIROGÊNICA PARA PRESERVAÇÃO E PERFUSÃO DE ÓRGÃOS NÃO É DESTINADA A INJEÇÃO

Descrição do produto: Composição: 1000 ml de solução contém

Cloreto de sódio	0,8766 g	15,0 mmol
Cloreto de potássio	0,6710 g	9,0 mmol
sulfato de magnésio hexahidratado	0,8132 g	4,0 mmol
Cloridrato de histidina monohidratado	3,7733 g	18,0 mmol
Histidina	27,9289 g	180,0 mmol
Triptofano	0,4085 g	2,0 mmol
Manitol	5,4651 g	30,0 mmol
Cloreto de cálcio dihidratado	0,0022 g	0,015 mmol
Hidrogênio 2-oxopentandioato de potássio (sinônimo: potássio hidrogênio 2-cetoglutarato)	0,1842 g	1,0 mmol
Hidróxido de potássio para ajuste de pH		q.s.
Água para injeção		q.s. 1000 ml

Propriedades físico-químicas: pH: 7,02-7,20 à 25°C; 7,40-7,45 à 4°C; Osmolalidade: 310 mOsm/kg

Tipo de produto e modo de usar: a solução em água de eletrólitos e aminoácidos para perfusão e armazenamento de órgãos. Parada cardíaca através de bloqueio eletromecânico. Proteção do órgão, armazenamento e conservação. Esfriamento da superfície dos órgãos (coração, rins, fígado, pulmão, pâncreas). Proteção de enxertos vasculares.

Indicações para utilização: em cardioplegia (lavagem de órgãos para sua proteção), em procedimentos de cirurgia cardíaca como a proteção dos órgãos nas operações com sua isquemia (coração, rins, fígado, pulmão, pâncreas), armazenamento, para o transplante, de órgãos com os segmentos de veias ou artérias (coração, rins, fígado, pulmão, pâncreas). A solução deve ser utilizada somente pelo pessoal médico devidamente instruído de acordo com os protocolos cirúrgicos adotados.

Contraindicações: presentemente desconhecidas.

Meios de precaução e advertências: a solução histidina-triptofano-cetoglutarato não é destinada a administração intravenosa ou intra-arterial mas somente a uma perfusão seletiva do coração parado ou rins; esfriamento de superfície e preservação dos órgãos durante seu transporte do doador ao receptor bem como para conservação de enxertos vasculares.

Não se permite o uso da solução para a infusão na circulação geral, injeções diretas ou infusões intravenosas. Além disso, a solução não é adequada para hidratação nem para complementação de eletrólitos ou aminoácidos. Por motivo de segurança, em caso de uma cirurgia do coração inesperada durante a gravidez, a solução cardioplégica tem que ser inteiramente aspirada da aurícula e da cavidade direita do coração no final da cirurgia. Dependendo do tipo de defeito do coração, da técnica empregada, do tempo de duração da cirurgia e do peso do paciente, até 3 litros da solução cardioplégica podem penetrar a circulação geral. Isto pode diminuir o nível de cálcio e sódio no plasma. Neste caso é necessário proceder o monitoramento de eletrólitos.

Inativação do coração torna o mesmo vulnerável a distensão excessiva. Portanto a descompressão da cavidade esquerda deve ser feita no momento de início da cardioplegia. Para o coração de pessoas adultas sugere-se administrar a solução esfriada à temperatura de 5°C – 8°C através das artérias coronárias ou por meio da

pressão hidrostática (localização inicial do recipiente com a solução acima do nível do coração para obter pressão de 100 mm Hg) ou usando a bomba com o volume constante.

Após a parada da circulação (durante os primeiros minutos após o início da perfusão) deve-se abaixar o recipiente com a solução para altura cerca de 50-70 cm acima do coração para obter uma pressão de 40-50 mm Hg. Nos pacientes com estreitamento significante de artérias coronárias a mais alta pressão de perfusão será necessária por um tempo mais prolongado (cerca de 50 mm Hg). O tempo total de infusão deve ser de 6-8 minutos para garantir uma cardioplegia equilibrada. Igualmente, para garantir uma cardioplegia uniforme nos corações pequenos, a velocidade de perfusão necessária é de 1 ml / minuto / g da massa do coração e a pressão de 40-50 mm Hg durante 6-8 minutos. Dependendo da avaliação do médico cirurgião, uma perfusão adicional (caso necessária) deveria ser conduzida igualmente como na primeira perfusão inicial tomando em consideração o volume recomendado e a temperatura de 5°C – 8°C, a cardioplegia termina com a reabertura da aorta. Após a cardioplegia o músculo cardíaco será muito flácido e, portanto, recomenda-se manter, inicialmente, uma pressão sanguínea baixa (pressão arterial média de 40 mm Hg durante aproximadamente 2 minutos). A pressão da perfusão pode ser aumentada até o nível normal juntamente com o aumento de atividade do músculo cardíaco. Atividade do coração frequentemente volta automaticamente ao seu funcionamento normal, mas caso isto não aconteça, uma única desfibrilação normalmente é suficiente.

Interações com medicamentos e divergências: não são conhecidas as interações com outros medicamentos. Os medicamentos frequentemente administrados no período de cirurgia são os diuréticos, nitroderivados de glicosídeos, anti-hipertensores, betabloqueadores e antagonistas de cálcio. A solução de histidina-triptofano-cetogluturato não pode ser misturada com outros medicamentos.

Divergências: presentemente desconhecidas.

CORAÇÃO

Temperatura da solução: 5-8°C. O volume da perfusão: 1 ml da solução por 1 minuto e por 1 grama (1 ml / min / g) avaliada massa do coração (em adultos a massa do coração é aproximadamente de 0,5% da massa do corpo, nos bebês cerca de 0,6% da massa do corpo).

Pressão da perfusão (igual à pressão no tronco de aorta): nos adultos, inicialmente, deve-se colocar o recipiente a uma altura de 140-150 cm acima do nível do coração o que corresponde a 100-110 mm Hg. Após a parada da ação cardíaca, deve-se diminuir a pressão colocando o recipiente 50-70 cm acima do nível do coração o que corresponde a 40-50 mm Hg. Nos bebês e crianças pequenas deve-se colocar, inicialmente, o recipiente 110-120 cm acima do nível do coração o que corresponde a 80-90 mm Hg. Após a parada da circulação diminuir a pressão colocando o recipiente 40-50 cm acima do nível do coração o que corresponde a 30-40 mm Hg. Nos pacientes com a estenose coronária significativa a pressão deve ser um pouco mais alta e mantida por tempo mais prolongado.

Duração da perfusão: mantida a dose e a pressão, a duração da perfusão deve ser de 6-8 minutos. Para garantir uma cardioplegia uniforme do músculo cardíaco, não se deve diminuir o período de administração.

Técnica de perfusão: deve-se monitorar cuidadosamente duração da perfusão e altura do recipiente. Alternativamente pode-se utilizar bomba para perfusão e monitorar o tempo de duração e a pressão no tronco de aorta.

Perfusão repetida: Se o médico decidir que a segunda perfusão é necessária, deve-se verificar, se a solução ficou esfriada a temperatura de 5°C – 8°C, como no primeiro procedimento. O tempo de duração da segunda perfusão deve ser de 2-3 minutos e a pressão de perfusão deve corresponder à pressão durante os últimos minutos da primeira perfusão coronária cardioplégica.

Durante a hipotermia sistêmica (27°C – 29°C), pode-se prolongar a resistência contra a isquemia do músculo cardíaco utilizando a máquina de circulação extracorpórea, o "coração-pulmão", sem problemas até 180 minutos, até fechar a aorta com as pinças.

Transplantação: o coração destinado ao transplante tem que ser preservado na solução de histidina-triptofano-cetogluturato (2°C – 4°C), de maneira que garante uma proteção adequada até o momento de sua implantação no corpo do receptor.

RIM

Temperatura da solução: 5-8°C

Volume da perfusão: 1,5 ml da solução por um minuto por uma grama (1,5 ml/min/g), para um rim de certo peso. Normalmente o peso de um rim da pessoa adulta é cerca de 150 gramas.

Pressão da perfusão (artéria renal): colocar o recipiente com a solução 120-140 cm acima do nível dos rins o que corresponde a 90-110 mm Hg, medindo a partir de vértice do cateter para a perfusão da artéria renal.

Duração da perfusão: nestas condições de dosagem e pressão a duração da perfusão é 8-10 minutos. Esse tempo é necessário para garantir um equilíbrio no espaço extracelular do rim (incluindo o tecido intersticial e o sistema de túbulos renais). De modo algum não se deve reduzir o tempo de duração da perfusão.

Medidas adicionais: para obter o melhor efeito de proteção possível da solução de histidina-triptofano-cetogluturato para o rim é importante que se provoque no paciente uma rápida e efetiva diurese antes de início da perfusão, administrando ao mesmo medicamentos e/ou hidratação.

Técnica de perfusão: durante a perfusão hidrostática o tempo de duração e a altura do recipiente devem ser cuidadosamente monitorados. Alternativamente pode-se aproveitar uma bomba de perfusão, monitorado o tempo de duração bem como a pressão no fim do cateter para perfusão.

Transplantação: os rins destinados para o transplante devem ser preservados na solução de histidina-triptofano-cetogluturato à temperatura de 2°C – 4°C, em um recipiente adequado, até o momento do transplante.

FÍGADO

Temperatura da solução: 0-4°C

Volume: se o fígado, pâncreas e rins estão para serem protegidos como um conjunto inteiro no corpo do doador, será necessária uma perfusão no volume de 150-200 ml da solução histidina-triptofano-cetogluturato / kg de massa do corpo. Para uma proteção de múltiplos órgãos no corpo do paciente com o peso cerca de 70-80 kg o volume da perfusão é 8-12 litros de histidina-triptofano-cetogluturato.

Pressão da perfusão: a perfusão gerida pela gravitação procede-se colocando o recipiente 1 m acima do nível do coração.

Duração da perfusão: nestas condições da pressão e da dosagem, o tempo de duração da perfusão deve-se totalmente heparinizar o sangue do doador de órgão.

Medidas adicionais: antes de começar a perfusão com a solução histidina-triptofano-cetogluturato o sangue do doador de órgão deve ser totalmente heparinizado.

Técnica da perfusão: a solução histidina-triptofano-cetogluturato é administrada pela aorta abaixo dos rins ou da artéria ilíaca do doador, através de um cateter dedicado à perfusão (sistema livre de ar). Ao mesmo tempo, no início da perfusão por força de gravitação, o cirurgião abre a veia cava no abdômen do doador. Isso permite que a solução infunda sem obstáculos. O volume inteiro da solução é administrado pela aorta abdominal, portanto todos os órgãos da cavidade abdominal estão protegidos pela solução. Os ductos biliares (dentro ou fora do corpo do doador) devem ser cuidadosamente enxaguados com no mínimo 100 ml da solução fria de histidina-triptofano-cetogluturato. A lavagem efetua-se normalmente através de cateteres calibrados. Quando explanta-se somente o fígado ou sua parte (por exemplo, no caso de doador vivo) sem outro órgão, o volume da perfusão deve ser proporcionalmente reduzido. A duração da perfusão não pode ser, de modo algum, menor de 8 minutos – normalmente a perfusão deve durar 10-15 minutos. Neste caso deve-se assegurar uma boa perfusão da circulação tanto arterial quanto da veia porta.

Transplante: após a explantação e durante o transporte o fígado deve ser imerso inteiramente em solução fria de histidina-triptofano-cetogluturato. O órgão deve ser inteiramente coberto pela solução.

Normalmente aceita-se que o tempo de duração de isquemia não ultrapassa 12-15 horas. Caso o fígado é operado *ex situ* (por exemplo durante extração de um tumor), deve ser mantido numa solução fria durante todo procedimento. Após terminação de tal chamada „*bench procedure*“, o fígado deve ser autotransplantado imediatamente.

PÂNCREAS

Para a proteção do pâncreas aplicam-se todas as observações/indicações apresentadas no parágrafo „Fígado“. Isto significa que as indicações relacionadas com todos os parâmetros críticos (temperatura da solução, volume, pressão e duração da perfusão) apresentados no parágrafo sobre o fígado são importantes também para do pâncreas.

VEIAS E/OU TRANSPLANTE DA ARTÉRIA

As veias para o transplante (normalmente uma parte da veia safena magna) e/ou artérias para o transplante (normalmente uma parte da artéria torácica interna) estão esfriadas e mantidas em 50-100 ml da solução histidina-triptofano-cetogluturato à temperatura de 5° – 8°C. A parte da veia ou da artéria é implantada após a retirada da solução.

PROTEÇÃO DE VÁRIOS ÓRGÃOS

As técnicas principais de perfusão estão presentemente, em grande parte, padronizadas e descritas nos devidos manuais de cirurgia. Quanto à técnica de perfusão, a perfusão gravitacional com o sistema de perfusão maior possível está aceita no mundo inteiro. A solução de histidina-triptofano-cetogluturato se caracteriza por viscosidade excepcionalmente baixa mesmo em temperaturas próximas a 0°C. Por isso, grandes quantidades da solução em temperatura baixa e com uma pressão moderada podem ser administradas de acordo com as técnicas de perfusão.

A proteção multiórgão não é relacionada com uma certa quantidade da solução mas com o tempo de perfusão curto e limitado – 8-10 minutos. Administração de grandes volumes da solução histidina-triptofano-cetogluturato em temperatura baixa (0°– 4°C) possibilita um esfriamento do órgão rápido e eficaz, bem como uma proteção dos órgãos por tempo adequado.

TRANSPORTE DO ÓRGÃO DO DOADOR

O tempo de armazenamento de órgãos captados para o transplante é idêntico com o definido nos manuais de instruções dos produtos com a mesma composição química. Os protocolos hospitalares de armazenamento em hipotermia são diferentes, mas a „técnica de saco triplo“ tornou-se popular no mundo inteiro. O órgão captado do doador está empacotado em um saco estéril, especialmente projetado, com a solução de histidina-triptofano-cetogluturato. O órgão tem que ser inteiramente imerso na solução.

O saco é vedado com a fita adesiva e depois colocado em um segundo recipiente, também cheio de solução histidina-triptofano-cetogluturato a fim de eliminar o ar que pode afetar isolamento térmico e resfriamento. O órgão, devidamente protegido, graças ao recipiente duplo está colocado em um container de plástico estéril com uma tampa de segurança hermética. O container hermeticamente fechado está, em seguida, colocado em uma caixa de transporte com gelo, a fim de manter a temperatura adequada durante o transporte. Em aditamento encontram-se também os documentos com as informações sobre o doador, análises de laboratório e algumas amostras de sangue do doador. O transporte do órgão em solução histidina-triptofano-cetogluturato deve ser realizado possivelmente mais rápido.

Condições de armazenamento seguro: A solução destinada ao transporte tem que ser armazenada à temperatura de 2°C – 4°C.

Utilização inadequada e superdosagem: Em consequência de introdução ao sistema circulatório de grandes volumes da solução pode surgir um desequilíbrio de eletrólitos (hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hipercalemia). Indica-se um monitoramento cuidadoso de eletrólitos no soro. Inativação do músculo cardíaco torna o mesmo vulnerável a distensão excessiva. Deve-se, então, assegurar uma pressão adequada no ventrículo do coração.

Não se deve ultrapassar a quantidade da solução nem da pressão de perfusão indicadas.

Medidas de precaução especiais têm que ser aplicadas nos casos de coração de bebês e crianças.

O emprego da solução de histidina-triptofano-cetogluturato em temperatura inadequada pode causar o tal chamado „paradoxo do cálcio“ e conduzir a destruição das células do músculo cardíaco durante a implantação do órgão. Portanto, antes de uso, a solução tem que ser sempre esfriada como indicado nos protocolos cirúrgicos. Antes da implantação deve-se retirar a solução PlegiStore® do órgão através de lavagem.

Efeitos adversos: presentemente não são conhecidos.

Advertências e meios de precaução a respeito do prazo de validade do produto: verifique a data de validade do produto na embalagem. A data de validade refere-se ao produto juntamente com o recipiente integral (saco).

OBSERVAÇÃO: Não utilize a solução após o prazo de validade.

Não utilize a solução, mesmo ainda dentro do prazo de validade, se sua cor estiver intensivamente amarela, igual ou mais intensiva de Y5 (ver a tabela de cores Eur. Ph. edição atualizada).

Use a solução somente quando a mesma estiver clara, sem partículas visíveis.

Condições de armazenamento: armazenar na geladeira (2°C – 15°C) e proteger contra a luz. A solução é estéril e destinada ao uso único de administração contínua.

Descarte os restantes da solução para evitar o risco de contaminação devido à perda da esterilidade.

Forma do produto médico e conteúdo:

O saco EVA (livre de PVC) 1 litro x 10 ou 2 litros x 5 em caixa de papelão de transporte.

Meios de precaução especiais na descarga dos restantes não utilizados: os restantes da solução não utilizados devem ser descartados de acordo com os regulamentos locais.

Informações gerais e o mecanismo de funcionamento:

A solução histidina-triptofano-cetoglutarato prolonga a tolerância à isquemia do órgão protegido principalmente através de dois mecanismos:

1. A composição eletrolítica da solução histidina-triptofano-cetoglutarato impede a ativação de processos que utilizam a energia, reduzindo ao mínimo o nível da demanda de energia.
2. A produção anaeróbia de energia é limitada pelo aumento da inibição de glicólise com relação a redução do pH por motivo da aglomeração de ácido láctico. A solução tampão de histidina / histidina HCl retarda a queda de pH nos tecidos durante a isquemia, aumentando dessa maneira a proporção da energia anaeróbia glicolítica produzida.

Potassium hydrogen 2-oxopentandioate age como um substrato da produção de energia anaeróbica.

Existe a opinião que o triptofano protege as membranas.

O manitol esta relacionado com a proteção contra edema de células.

A osmolaridade total da solução é um pouco menor que a osmolaridade do soro e do espaço intracelular.

Propriedades toxicológicas: a introdução de grandes volumes da solução ao sistema circulatório pode causar a hipervolemia e, como consequência, distúrbios eletrolíticos (hiponatremia, hipocalcemia, hipercalemia, hipermagnesemia). O triptofano e a histidina podem alcançar nível mais elevado no plasma sanguíneo durante as primeiras 24 horas. Não se observa uma negativa influência sobre o metabolismo.

Farmacocinética: dependendo do caráter, do tempo de duração da cirurgia, do método de operação e da massa do corpo do paciente, o volume da solução introduzida no sistema circulatório deve ser de 0,1 a 3,0 litros.

Potassium hydrogen 2-oxopentandioate é metabolizado principalmente no ciclo de ácido cítrico.

Histidina e triptofano são metabolizadas principalmente no fígado, mas também parcialmente excretados pelos rins.

Manitol é excretado em sua forma inalterada pelos rins.

OBSERVAÇÃO

Este produto médico deve ser usado somente pelo pessoal médico especializado.

	Data de produção		Atenção: Leia o manual de instruções para o uso.		2274	O produto cumpre as exigências da Diretiva Europeia aplicável a Dispositivos Médicos MDD. O fabricante possui certificado emitido pelo Órgão de Notificação No 2274
	Data de validade		Não usar caso a embalagem for danificada.			O produto possui o manual de instruções.
	Número da série		Empacotamento asséptico		+15°C	Limite das temperaturas de armazenamento admissíveis
REF	Número de catálogo		Descartável			Apirogênica
	Armazenar longe da luz direta do sol.		Dispositivo médico		Fabricante	Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6 04-281 Varsóvia, Polónia www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6

04-281 Varsóvia, Polónia

Telefon: +48 608336159

Fax: +48 22 3078113

Email: office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Ёмкость с жидкостью для перфузии
и хранения органов, предназначенных
для трансплантации**

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

RU

 **carnamedica**

IfU/PLST/ru/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ул. Ольшинки Гроховской 21, офис U6
04-281 Варшава, Польша

 **2274**

Содержимое ёмкости: Раствор для перфузии и хранения при низкой температуре органов, предназначенных для трансплантации

PlegiStore®

(Bretschneider's Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate Solution)

НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Опись раствора: Состав: 1000 мл раствора содержит:

Натрия хлорид	0,8766 г	15,0 ммоль/л/л
Калия хлорид	0,6710 г	9,0 ммоль/л
Магния хлорида гексагидрат	0,8132 г	4,0 ммоль/л
Гистидина гидрохлорида моногидрат	3,7733 г	18,0 ммоль/л
Гистидин	27,9289 г	180,0 ммоль/л
Триптофан	0,4085 г	2,0 ммоль/л
Маннитол	5,4651 г	30,0 ммоль/л
Кальция хлорида дигидрат	0,0022 г	0,015 ммоль/л
2-оксопентандиоат калия водорода	0,1842 г	1,0 ммоль/л
(синоним: водород 2-кетоглутарат калия)		
Калия гидроксид для регулирования pH		q.s.
Вода для инъекций		q.s. 1000 мл

Физико-химические свойства: pH: 7,02-7,20 при 25°С; 7,40-7,45 при 4°С; Осмоляльность: 310 мосм/кг

Тип раствора и способ действия: Водный раствор электролитов и аминокислот для перфузии органов и их хранения. Остановка кровообращения в результате электромеханической блокады. Защита органа, хранение, консервация. Охлаждение поверхности органов (сердца, почки, печени, поджелудочной железы). Защита сосудистых трансплантатов.

Показания к применению: При кардиоплегии (промывание органов в целях их защиты), при кардиохирургических операциях, в качестве защиты органов во время операции с их ишемией (сердце, почки, печень), хранение в целях трансплантации органов с венозными или артериальными сегментами (сердце, почка, печень, лёгкие, поджелудочная железа). Раствор должен применяться только обученным медперсоналом в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Противопоказания: Неизвестны в настоящее время.

Меры предосторожности и предостережения: Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат не предназначен для внутривенного и внутриартериального введения, а исключительно для селективной перфузии остановленного сердца или почек; охлаждения их поверхности, защиты и предохранения органов во время их транспортировки от донора к реципиенту, а также для сохранения сосудистых имплантатов.

Нельзя использовать раствор для инфузии на целом организме, внутривенных инъекций и вливаний. Кроме того он не служит для регидратации, восполнения недостатка электролитов и аминокислот. Из-за требований безопасности в ситуации острой операции на сердце во время беременности, кардиоплегический раствор должен быть удалён аспиратором из правого предсердия и желудочка сердца после операции.

В зависимости от вида порока сердца, используемой техники, продолжительности операции и веса пациента, в общее кровяное русло может попасть до 3 литров кардиоплегического раствора. Это может привести к уменьшению в плазме содержания кальция и натрия. В таком случае обязательным является соответствующий мониторинг уровня электролитов.

Инактивация сердца приводит к увеличению его растяжимости. В связи с этим декомпрессию левого желудочка следует проводить во время начала кардиоплегии. Для сердца взрослых пациентов рекомендуется подавать раствор охлажденным до температуры 5°С – 8°С через коронарные артерии или с помощью приобретенного гидростатического давления (начальная высота ёмкости с раствором должна быть выше уровня сердца, таким образом, чтобы получить давление 100 мм рт.ст.) или с помощью насоса постоянного объема.

После остановки кровообращения (в течение первых минут после начала перфузии) ёмкость с раствором необходимо опустить до высоты 50-70 см над уровнем сердца чтобы получить давление порядка 40-50 мм рт.ст.

У пациентов со значительным сужением коронарных сосудов более высокое давление перфузии является необходимым несколько более долгое время (ок. 50 мм рт.ст.). Полное время инфузии должно составлять 6-8 минут, чтобы обеспечить однородную кардиоплегию. Подобным образом, с целью обеспечения баланса кардиоплегии в маленьких сердцах, требуется скорость перфузии 1 мл/мин/г оценочной массы сердца и давление 40-50 мм рт.ст. в течение 6-8 минут. В зависимости от оценки врача-хирурга дополнительная перфузия (если потребуется) должна быть проведена так же, как и начальная первая перфузия с учётом рекомендованного объёма и температуры 5°С – 8°С. Кардиоплегия заканчивается ещё одним открытием аорты. После кардиоплегии сердечная мышца очень ослаблена, в связи с чем рекомендуется вначале поддерживать низкое давление крови (около 2 мин при среднем АД 40 мм рт.ст.). Перфузионное давление можно затем нормализовать по мере увеличения активности миокарда. Часто активность миокарда восстанавливается самопроизвольно. Если этого не происходит, достаточно однократной дефибрилляции.

Лекарственные взаимодействия и несоответствия: Лекарственные взаимодействия неизвестны. Препараты, часто используемые в послеоперационный период это диуретики, нитропроизводные гликозидов, антигипертензионные препараты, бета-блокаторы и антагонисты кальция. Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглютарат нельзя смешивать с другими препаратами.

Несоответствия: Неизвестны в настоящее время.

СЕРДЦЕ

Температура раствора: 5-8°С

Объём перфузии: 1 мл раствора в минуту на грамм (1 мл / мин / г) оценочной массы сердца (у взрослых масса сердца составляет около 0,5% массы тела, у младенцев ок. 0,6% массы тела).

Давление перфузии (точно такое же как в восходящей аорте): у взрослых, следует поместить ёмкость вначале 140-150 см выше уровня сердца, что соответствует 100-110 мм рт. ст. После остановки сердца, следует уменьшить давление, помещая ёмкость 50-70 см над уровнем сердца, что соответствует 40-50 мм рт. ст. У младенцев и маленьких детей следует поместить ёмкость вначале 110-120 см над уровнем сердца, что соответствует 80-90 мм рт. ст. После прекращения кровообращения уменьшить давление, помещая ёмкость 40-50 см над уровнем сердца, что соответствует 30-40 мм рт. ст. У пациентов со значительным митральным стенозом давление должно быть немного выше и поддерживаться дольше.

Время перфузии: При соблюдении дозировки и давления, время перфузии должно составить 6-8 минут. Чтобы обеспечить однородную кардиоплегию сердечной мышцы не следует сокращать время перфузии.

Техника перфузии: следует внимательно контролировать время перфузии и высоту ёмкости. В качестве альтернативы можно использовать насос для перфузии и контролировать время и давление в аорте.

Повторная перфузия: Если хирург решит, что необходима повторная перфузия следует убедиться, что раствор охлаждён до температуры 5°С – 8°С, точно так же как и при начальной перфузии. Вре-

мя повторной перфузии должно составлять 2-3 минуты, давление перфузии должно соответствовать давлению во время последних минут начальной перфузии при кардиоплегии в коронарную артерию. Во время системной гипотермии (27°С – 29°С), толеранцию на ишемию сердечной мышцы при использовании машины „сердце-легкое” можно увеличить без проблем на время пережатия аорты до 180 минут.

Трансплантация: Сердце, предназначенное для трансплантации должно храниться в растворе Гистидин – Триптофан – кетоглутарат (2°С – 4°С), так, чтобы обеспечить соответствующую защиту до имплантации реципиенту.

ПОЧКА

Температура раствора: 5-8°С

Объём перфузии: 1,5 мл раствора в минуту на грамм (1,5 мл/мин/г), для почки с известной массой. Средняя масса почки у взрослых около 150 граммов.

Давление перфузии (почечная артерия): поместить ёмкость с раствором 120-140 см над уровнем почек, что соответствует 90-110 мм рт.ст., измерять от верхней точки катетера для перфузии почечной артерии.

Время перфузии: В данных условиях дозировки и давления, время перфузии составляет 8-10 минут. Данное время необходимо, чтобы обеспечить баланс во внеклеточном пространстве почки (в том числе в паренхиме и в системе почечных канальцев). Ни при каких обстоятельствах не следует сокращать время перфузии.

Дополнительная информация: Чтобы получить максимальный защитный эффект раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат на почку, важно эффективно увеличить диурез пациента, используя фармакологические препараты и/или увеличивая количество жидкости в организме.

Техника перфузии: Во время гидростатической перфузии следует внимательно контролировать время перфузии и высоту ёмкости. В качестве альтернативы можно использовать насос для перфузии и контролиро-вать время и давление на конце катетера для перфузии.

Трансплантация: Почки, предназначенные для трансплантации должны храниться в растворе Гистидин – Триптофан – кетоглутарат (2°С – 4°С), в соответствующем контейнере до времени имплантации.

ПЕЧЕНЬ

Температура раствора: 0-4°С

Объём: Если печень, поджелудочная железа и почки должны быть сохранены целиком у донора, необходима перфузия объёмом 150-200 мл раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат / кг массы тела. Для полиорганной защиты, у пациента массой ок. 70-80 кг, объём перфузии составляет 8-12 литров раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат.

Давление перфузии: Перфузия под действием гравитации выполняется посредством помещения ёмкости на высоте 1 м над уровнем сердца.

Время перфузии: В данных условиях дозировки и давления, время перфузии должно составить 10-15 минут, ни при каких обстоятельствах не может быть меньше 8 минут.

Дополнительная информация: Перед началом перфузии раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат кровь донора органов должна быть полностью насыщена гепарином.

Техника перфузии: Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат подается через аорту ниже почек или через бедренную артерию донора, через соответствующую канюлю для перфузии (система без наличия воздуха). Одновременно в начале гравитационной перфузии, с помощью силы гравитации, хирург открывает нижнюю полую вену в брюшной полости донора. Это позволяет раствору

течь без препятствий. Весь объём раствора подаётся через брюшную аорту, соответственно все органы брюшной полости защищены раствором. Желчные пути (внутри или снаружи тела донора) должны быть тщательно промыты минимум 100 мл холодного раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат. Промывание как правило осуществляется с помощью калиброванных катетеров.

Если будет удалена только печень либо её часть (например, в случае живого донора), без других органов, то объём перфузии должен быть соответствующим образом уменьшен. Время перфузии в любом случае не может быть короче 8 минут; как правило перфузия должна длиться 10-15 минут. В таком случае следует обеспечить соответствующее кровообращение как артериальное, так и от портальной вены.

Трансплантация: После изъятия, во время транспортировки, печень должна быть погружена в холодный раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат. Орган должен быть полностью погружен в раствор.

Считается, что время ишемии не должно превышать 12-15 часов. Если печень должна быть подвергнута операции *ex situ* (например, удаление опухоли), следует хранить её в холодном растворе в течение всей процедуры. После завершения так называемой „bench procedure”, она должна быть немедленно аутотрансплантирована.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Для защиты поджелудочной железы, применяются все данные/указания, представленные в пункте „Печень”. Это означает, что указания, касающиеся всех важных параметров (температура раствора, объём, давление и время перфузии) представленные в параграфе о печени, актуальны и для поджелудочной железы.

ВЕНЫ И / ИЛИ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ

Вены для трансплантации (как правило часть подкожной большой вены ноги) и/или артерии для трансплантации (как правило часть внутренней грудной артерии) охлаждаются и хранятся в 50-100 мл раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат при температуре 5° – 8° С. Сегмент вены или артерии имплантируется после изъятия из раствора.

ПОЛИОРГАННАЯ ЗАЩИТА

Основные техники перфузии стандартизируются, и по большей части стандартизованы и описаны в соответствующих учебниках по хирургии. Если речь идёт о технике перфузии, гравитационная перфузия с системой перфузии самого большого размера одобрена во всём мире. Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат имеет уникально низкую вязкость даже при температурах около 0° С. В связи с этим большие количества раствора при низкой температуре и умеренном давлении могут быть использованы в соответствии с техниками перфузии. Полиорганная защита связана не с определённым объёмом раствора, а с коротким и ограниченным временем перфузии – 8-10 минут. Использование большого объёма раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат при низкой температуре (0° – 4° С) обеспечивает быстрое и эффективное охлаждение и вытекающую из этого защиту органов в течение соответствующего времени.

ТРАНСПОРТИРОВКА ОРГАНА ОТ ДОНОРА

Время хранения законсервированных органов, предназначенных для трансплантации, идентично срокам хранения продуктов с аналогичным химическим составом, указанных в инструкциях. Больничные стандарты хранения в условиях гипотермии различны, однако „правило трёх пакетов” распространено во всём мире. Орган после изъятия помещается в стерильный специально спроектированный пакет, содержащий охлаждённый раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат. Орган должен быть полностью погружен в раствор. Пакет запечатывается специальной лентой или иным способом, а затем помещается во второй пакет, который также наполнен раствором Гистидин – Триптофан – кетоглутарат, с целью удаления внутреннего воздуха, который может повлиять на охлаждение. Таким образом защищённый орган помещается в стерильный полимерный контейнер с герметичной крышкой безопасности. Герметичный контейнер впоследствии помещается в транспортный контейнер со

льдом, чтобы сохранить нужную температуру во время транспорта. Также имеются сопроводительные документы касающиеся донора, лабораторные анализы и некоторые образцы крови донора. Транспортировка органа в растворе Гистидин – Триптофан – кетоглутарат должна быть максимально быстрой.

Условия безопасного хранения: Раствор для транспортировки должен храниться при температуре 2°С – 4°С

Неправильное использование и передозировка: Последствием введения больших объёмов раствора до кровообращения может быть нарушение водно-электролитного баланса (гипокальцемия, гипонатремия, гипермагниемия, гиперкалиемия). Рекомендуется соответствующий мониторинг уровня электролитов. После инактивации сердечная мышца очень подвержена растяжению, в связи с чем необходимо обеспечить соответствующее давление крови в желудочках сердца. Не следует превышать рекомендованных объёмов и давлений при перфузии.

Особые меры предосторожности следует предпринять во время использовании раствора при операциях на сердце у младенцев и детей.

Применение раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат при несоответствующей температуре может вызвать так называемый „парадокс кальция“ что приведет к разрушению клеток сердечной мышцы при трансплантации. В связи с этим перед использованием раствор должен быть охлаждён так как это описано в операционных протоколах. Перед трансплантацией следует удалить жидкость PlegiStore® из органа посредством его промывания.

Побочные действия: В настоящее время неизвестны

Предостережения и меры предосторожности, касающиеся срока годности: Проверь срок годности на упаковке. Срок годности касается раствора вместе с ёмкостью в которой он содержится (пакет).

ВНИМАНИЕ: Не использовать после истечения срока годности.

Не следует использовать раствор даже перед истечением срока годности, если он имеет интенсивно жёлтый цвет, такой же или более интенсивный чем Y5 (см. цветовая шкала Европейской Фармакопеи, последнее издание). Используй раствор только тогда, когда он чист и не содержит видимых частиц.

Условия хранения: Хранить в холодильнике (2°С – 15°С) вдали от света. Раствор стерилен и предназначен для однократного непрерывного использования. Утилизируй остатки чтобы предотвратить риск загрязнения из-за потери стерильности.

Форма медицинского изделия и содержание:

Пакет из ЭВА (без ПВХ) 1 литр x 10 или 2 литра x 5 штук в картонной коробке.

Специальные меры предосторожности при утилизации неиспользованных остатков: неиспользованные остатки раствора следует утилизировать в соответствии с местными правилами.

Общая информация и механизм действия

Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат увеличивает толеранцию ишемии защищаемого органа посредством двух механизмов:

1. состав электролитов раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат предотвращает активизацию энергетических процессов, уменьшая до минимума энергетические потребности органа.
2. анаэробное энергообразование ограничено торможением гликолиза в связи с уменьшением pH вследствие накопления молочной кислоты. Буфер гистидин / гистидин HCl приостанавливает уменьшение pH в тканях во время ишемии, увеличивая таким образом производство анаэробной энергии гликолиза.

Калия кетоглутарат играет роль субстрата для производства аэробной энергии.

Считается, что Триптофан имеет защитные свойства в отношении клеточных мембран.

Маннитол предотвращает клеточный отёк.

Полная осмолярность раствора немного меньше, чем осмолярность плазмы и внутриклеточного пространства.

Токсикологические свойства: Введение больших объёмов раствора в кровеносное русло может привести к гиперволемии и, в итоге, к нарушению водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипермагниемия). Триптофан и гистидин могут достичь высокого уровня в плазме крови в течение первых 24 часов. Не наблюдалось негативного влияния на метаболизм.

Фармакокинетика: В зависимости от характера и продолжительности операции, метода операции и массы тела пациента объём раствора, введенного в кровяное русло, должен составить от 0,1 до 3,0 литров.

Калия кетоглутарат метаболизируется в печени, главным образом в цикле лимонной кислоты.

Гистидин и Триптофан метаболизируются в основном в печени, хотя частично выводятся почками.

Маннитол без изменений выводится почками.

ВНИМАНИЕ

Медицинское изделие может использоваться только квалифицированным медперсоналом.

	Дата изготовления		Внимание! Ознакомьтесь с инструкцией по применению.		2274	Изделие соответствует требованиям Европейской Директивы для Медицинских Изделий (MDD). Производитель имеет сертификат, выданный Нотифицирующим органом № 2274
	Срок годности		Не использовать если упаковка повреждена.			Изделие содержит вкладыш с инструкцией по применению.
	Серия номер		Асептический разлив		+15°C +2°C	Температурные ограничения хранения
	Номер в каталоге		Одноразового использования			Апирогенно
	Хранить в защищенном от света месте.		Медицинское изделие		Производитель	Carnamedica Sp. z o.o. ул. Ольшынки Гроховской 21 кв. U6 04-281 Варшава, Польша www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ул. Ольшинки Гроховской 21, офис U6

04-281 Варшава, Польша

Телефон: +48 608336159

Факс: +48 22 3078113

E-mail: office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Behållare med vätska avsedd för perfusion
och förvaring av transplantationsorgan**

BRUKSANVISNING

SE

 **carnamedica**

IfU/PLST/se/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6
04-281 Warszawa, Polen

 **2274**

Behållarens innehåll: PlegiStore® lösning avsedd för perfusion och förvaring av transplantationsorgan i låg temperatur

Solution Bretschneiders histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning

STERIL, ICKE-PYROGEN LÖSNING FÖR KONSERVERING OCH PERFUSION AV ORGANS

EJ AVSEDD FÖR INJEKTIONER

Produktens beskrivning: Innehåll: 1000 ml

Natriumklorid	0,8766 g	15,0 mmol/l
Kaliumklorid	0,6710 g	9,0 mmol/l
Magnesiumkloridhexahydrat	0,8132 g	4,0 mmol/l
Histidinhydrokloridmonohydrat	3,7733 g	18,0 mmol/l
Histidin	27,9289 g	180,0 mmol/l
Tryptofan	0,4085 g	2,0 mmol/l
Mannitol	5,4651 g	30,0 mmol/l
Kalciumkloriddihydrat	0,0022 g	0,015 mmol/l
Kaliumväte 2-oxopentandioat	0,1842 g	1,0 mmol/l
(synonym: kaliumväte 2-ketoglutarat)		
Natriumhydroxid som justerar pH		q.s.
Injektionsvatten		Upp till 1000 ml

Fysikokemiska egenskaper: pH: 7,02-7,20 vid 25°C; 7,40-7,45 vid 4°C; Osmolalitet: 310 mOsm/kg

Produkttyp och effekt: En elektrolyt- och aminosyrebaserad vattenlösning av elektrolyter och aminosyror, avsedd för perfusion och förvaring av organ. Hjärtstillstånd till följd av en elektromekanisk spärr. Avsedd för skydd, förvaring och konservering av organ. Kyler ned organets yta (hjärta, njure, lever, lungor, bukspottkörtel). Skydd vid kärtransplantationer.

Rekommenderad användning: Vid kardioplegi (skydd av organ genom sköljning), organskydd vid operativ behandling av ischemi (hjärta, njurar, lever), förvaring av transplantationsorgan med vener eller artärer (hjärta, njurar, lever, lungor, bukspottkörtel). Lösningen får endast användas av medicinsk personal som genomgått utbildningar i enlighet med gällande operationsprocedurer.

Kontraindikationer: Inga kända kontraindikationer för närvarande.

Varningar och försiktighet: Histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösningen är inte avsedd för intravenös eller intraarteriell administrering, utan enbart för selektiv perfusion av ett stillastående hjärta eller lungor, nedkylning av organytan och konservering av organ under transporten från donatorn till mottagaren och konservering vid kärtransplantationer.

Får inte användas vid systemisk infusion, direkta injektioner eller intravenös infusion. Lämpar sig inte heller för rehydrering, tillförsel av elektrolyter eller aminosyror. Vid en oväntad hjärtoperation hos gravida kvinnor ska kardioplegilösningen av säkerhetsskäl sugas ut helt från hjärtats högra förmak och kammare efter avslutad operation.

Beroende på hjärtfel, tillämpad teknik, operationstid och patientens vikt kan upp till 3 liter av kardioplegilösning tillföras i det stora blodloppet. Detta kan leda till att kalcium- och natriumhalten i blodplasman sjunker. Då är det viktigt att övervaka elektrolytnivån.

Ett inaktiverat hjärta kan sträckas ut alldeles för mycket. Dekompressionen av vänster hjärtkammare ska därför ske då kardioplegin påbörjas. Vid vuxna hjärtan rekommenderas det att administrera en lösning kyld till 5°C – 8°C genom kranskärlen eller genom att uppnå rätt hydrostatiskt tryck (behållaren med lösningen bör placeras över hjärtat tills trycknivån uppnår 100 mmHg) eller genom att använda en pump med konstant volym.

Efter att blodcirkulationen stoppats (inom de första minuterna efter att perfusionen påbörjats) ska behållaren med lösningen sänkas till ca. 50-70 cm över hjärtat för att uppnå trycknivån: 40-50 mmHg. Hos patienter som lider av avsevärd förträngning av kranskärl behöver det höjda perfusionstrycket att bevaras lite längre (ca. 50 mmHg). Totalt borde infusionstiden uppgå till 6-8 minuter för att säkerställa balanserad kardioplegi. För att säkerställa balanserad kardioplegi i små hjärtan behövs ett kardioplegitempo på 1 ml / minut / uppskattad hjärtvikt och ett tryck på 40-50 mmHg i 6-8 minuter. Beroende på kirurgens bedömning ska en ytterligare perfusion (om den anses vara nödvändig) genomföras på samma sätt som den första, varvid hänsyn ska tas till rekommenderad volym och temperatur: 5°C – 8°C. I slutet av kardioplegin öppnas aortan igen. Efter avslutad kardioplegin är hjärtmuskel slapp, varför det rekommenderas att hålla blodtrycket på låg nivå (medelartärtryck: 40 mmHg i ca. 2 minuter). Perfusionstrycket kan höjas till standardnivån i takt med att hjärtmuskeln blir alltmer aktiv. Hjärtats funktion brukar återgå till det normala själv. Om så är inte faller räcker det oftast med en defibrillering.

Interaktioner med läkemedel och inkompatibiliteter: Inga uppgifter om interaktioner finns att tillgå. Patienter som ska genomgå operationen förses oftast med urindrivande läkemedel, nitroderivater av glykosider, läkemedel mot hypertension, betablockerare och kalciumantagonister. Histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösningen får inte blandas med andra läkemedel.

Inkompatibiliteter: Inga kända kompatibiliteter för närvarande

HJÄRTA

Lösningens temperatur: 5-8°C Perfusionsvolym: 1 ml lösning per minut och gram (1 ml / min / g) av uppskattad hjärtvikt (hos vuxna brukar hjärtats vikt utgöra ca. 0,5% av kroppsvikten, hos nyfödda barn ca. 0,6% av kroppsvikten).

Perfusionstryck (samma tryck som i aortastammen): hos vuxna patienter bör behållaren först placeras 140-150 cm över hjärtat vilket motsvarar 100-110 mmHg. Efter att blodcirkulationen stoppats bör man sänka trycket genom att placera behållaren 50-70 cm över hjärtat vilket motsvarar 40-50 mmHg. Hos nyfödda och småbarn bör behållaren först placeras 110-120 cm över hjärtat vilket motsvarar 80-90 mmHg. Efter att hjärtat stoppats bör man sänka trycket genom att placera behållaren 40-50 cm över hjärtat vilket motsvarar 30-40 mmHg. Hos patienter med signifikant kärlkransstenos bör trycket vara lite högre och bibehållas under längre tid.

Perfusionstid: Vid rätt dosering och tryck bör perfusionstiden uppgå till 6-8 minuter. För att säkerställa balanserad kardioplegi av hjärtmuskeln bör man inte förkorta doseringstiden.

Perfusionstekniker: perfusionstiden och behållarens höjd ska övervakas noggrant. Det finns även möjlighet att använda en perfusionspump och övervaka tiden och trycket i aortastammen.

Upprepad perfusion: Om en ytterligare perfusion är nödvändig enligt kirurgens bedömning bör man se till att lösningen kylts ned till 5°C – 8°C som vid den första proceduren. Denna gång ska perfusionstiden uppgå till 2-3 minuter, perfusionstrycket bör motsvara trycket under de första minuterna under initial perfusion vid kardioplegi i kranskärlet.

Vid systemisk hypotermi (27°C – 29°C) kan man förebygga hjärtmuskelschemi fram till att aortan kläms ihop för ca. 180 minuter.

Transplantation: Ett hjärta som ska transplanteras bör förvaras i en histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning (2°C – 4°C). På så sätt skyddas organet tills det opereras in i mottagarens kropp.

NJURE

Lösningens temperatur: 5-8°C

Perfusionsvolym: 1,5 ml av lösning, per minut, per gram (1,5 ml / min / g), av njuren. En genomsnittlig njure hos en vuxen människa brukar väga ca. 150 gram.

Perfusionstryck (njurartären): placera behållaren med lösningen 120-140 cm över njurnivån vilket motsvarar 90-110 mmHg, mätt från kateterns topp till platsen där perfusionen av njurartären utförs.

Perfusionstid: Vid ovannämnd dosering och tryck uppgår perfusionstiden till 8-10 minuter. Detta behövs för att säkerställa balansen i det extracellulära rummet (inbegripet den interstitiella vävnaden och njurtubuli). Perfusionstiden får under inga omständigheter förkortas.

Ytterligare åtgärder: För att säkerställa att histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösningen ger optimalt njurskydd är det viktigt att framkalla snabb och effektiv urinutsöndring hos patienten innan perfusionen påbörjas genom att ge patienten läkemedel eller tillföra vätska.

Perfusionsteknik: Vid hydrostatisk perfusion är det viktigt att noggrant kontrollera perfusionstiden och behållarens höjd. Det går också bra att använda en perfusionspump och kontrollera tiden och trycket i slutet av perfusionskatetern.

Transplantation: Njurar som ska transplanteras bör förvaras i en histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning i temperatur 2° C – 4° C i en lämplig behållare tills transplantationen påbörjas.

LEVER

Lösningens temperatur: 0-4° C

Volym: För att skydda lever, bukspottkörtel och njurar hos donatorn ska man genomföra en perfusion med en volym på 150-200 ml av en histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning / kg av kroppsvikten. För att skydda flera organ hos en patient som väger ca. 70-80 kg ska perfusionens volym uppgå till 8-12 liter av histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning.

Perfusionstryck: Vid en gravitationsperfusion placeras behållaren 1 m över hjärtnivån.

Perfusionstid: Vid ovannämnt tryck och dosering borde perfusionstiden uppgå till 10-15 minuter och aldrig mindre än 8 minuter.

Ytterligare åtgärder: Innan perfusion med hjälp av histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning påbörjas bör donatorns blod hepaniseras helt.

Perfusionsteknik: histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösningen doseras genom aortan under njurarna eller iliacaartären i donatorns kropp, med hjälp av en därför avsedd kanyl (luffritt system). Samtidigt, i början av gravitationsperfusionen öppnas hålvenen i donatorns buk med hjälp av gravitationskraften. På så sätt kan lösningen rinna in utan problem. Lösningen administreras genom bukaortan vilket gör att samtliga bukorgan skyddas. Gallvägarna (i eller utanför donatorns kropp) borde sköljas noggrant med minst 100 ml av kall histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning. Vid sköljning användas oftast kalibrerade katetrar.

Är det endast levern eller en del av den utan några andra organ som ska opereras ut (t.ex. hos en levande donator) får perfusionsvolymen minskas proportionerligt. Perfusionstiden får under inga omständigheter vara kortare än 8 minuter. Generellt bör perfusionen ta 10-15 minuter. Det är viktigt att säkerställa tillräcklig tillförsel av artärblod och blod i portådern.

Transplantation: Under transport efter uttag ska levern vara sänkt i kall histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning. Organet ska vara helt sänkt i lösningen.

Det anses att ischemin inte bör vara längre än 12-15 timmar. Vid en ex situ leveroperation (t.ex. vid borttagning av en böld) ska levern förvaras i kall lösning under hela proceduren. Efter avslutad "bench procedure" ska autotransplantation genomföras omedelbart.

BUKSPOTTKÖRTEL

Vid skydd av bukspottkörteln bör samtliga anmärkningar/rekommendationer avseende levern beaktas. Det innebär att samtliga anmärkningar angående de kritiska parametrarna (lösningens temperatur, volym, tryck och perfusionstid) som specificeras i avsnittet om levern gäller även bukspottkörteln.

TRANSPLANTATION AV VENER OCH / ELLER ARTÄRER

Vener (vanligtvis en del av den stora rosenvenen) och / eller artärer (vanligtvis en del av arteriae thoriacicae internaе) kyls ned och förvaras i 50-100 ml av histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning i temperatur 5° – 8° C. En del av venen eller artären implanteras efter att den tagits ut ur lösningen.

SKYDD AV FLERA ORGAN

Grundläggande perfusionstekniker är numera normaliserade och beskrivna i handböcker i kirurgi. Gravitationsperfusion är allmänt accepterad. Histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösningen kännetecknas av mycket låg viskositet till och med vid temperaturer kring 0°C. Stora lösningsmängder vid låg temperatur och medelhögt tryck får därför doseras enligt gällande perfusionstekniker.

Huvudfaktorn vid skydd av flera organ är inte lösningens volym utan den korta och begränsade perfusionstiden: 8-10 minuter. Genom att dosera stora mängder av histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning vid låg temperatur (0° – 4°C) kan man snabbt och effektivt kyla ned organen och skydda dem.

TRANSPORTERING AV ORGAN FRÅN DONATORN

Transplantationsorgan får förvaras så länge som det framgår av bruksanvisningar avseende produkter med samma kemiska sammansättning. Det finns olika förvaringsrutiner på olika sjukhus men "de tre påsarnas regel" är numera vanligast. Ett explanterat organ packas i en därför avsedd steril påse som innehåller kyld histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning. Organet ska vara helt sänkt i lösningen.

Påsen tillsluts med en självklitrande tejp e.d. och placeras i en annan behållare som också fylls med histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning för att få ut luften som kan störa kylningsprocessen. Organet placeras i en steril plastbehållaren med ett tätt säkerhetslock. Den tätt tillslutna behållaren placeras sedan i en transportlåda med is så att temperaturen hålls på rätt nivå vid transport. Dokument med uppgifter om donatorn, laboratorieanalyser och vissa blodprover. Organ som förvaras i histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning bör transporteras på så kort tid som möjligt.

Säker lagring: Lösningen avsedd för transport bör förvaras vid temperatur: 2°C – 4°C

Felaktig användning eller överdosering: Vid administrering av stora lösningsmängder i blodomloppet kan elektrolytbalansen rubbas (hypokalcemi, hyponatremi, hypermagnesemi, hyperkaliemi). Det rekommenderas att övervaka elektrolytnivån i blodplasman. Ett inaktiverat hjärta kan sträckas ut alldeles för mycket. Det är därför viktigt att säkerställa rätt trycknivå i hjärtkammaren.

Rekommenderad perfusionsmängd och tryck får inte överstiga.

Särskilda försiktighetsåtgärder bör vidtas vid nyfödda och småbarn.

Användning av histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösning vid fel temperatur kan leda till en så kallad "kalciumparadox" som i sin tur kan förstöra hjärtmuskelnets celler under transplantationen. Lösningen ska därför alltid kylas ned innan användning i enlighet med gällande operationsrutiner. Innan transplantation är det viktigt att skölja ut PlegiStore® vätskan ur organet.

Negativa effekter: Inga kända negativa effekter för närvarande

Varningar och försiktighetsåtgärder relaterade till produktens hållbarhet: Se hållbarhetsdatumet på förpackningen. Hållbarhetsdatumet avser produkten och dess behållare (påse).

OBSERVERA: En lösning vars hållbarhetsdatum gått ut får inte användas.

En lösning som har en stark gul färg som motsvarar eller är mer intensiv än Y5 (se färgskalan Eur. Ph., den aktuella versionen) får inte användas även om dess hållbarhetsdatum inte gått ut.

Endast en ren lösning utan synliga partiklar får användas.

Förvaring: Förvaras i kylskåp (2°C – 15°C), skyddas mot solljus. Lösningen är steril och avsedd för kontinuerlig engångsadministrering.

Samtliga produktrester ska bortskaffas eftersom det föreligger en föroreningsrisk då produkten inte är steril längre.

Läkemedlets form och innehåll:

EVA-påse (utan PVC) 1 liter x 10 eller 2 liter x 5 stycken i en transportkartong

Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända rester: oanvända lösningsrester ska bortskaffas enligt lokala föreskrifter.

Generell information och funktion

Histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösningen ökar organets ischemitolerans huvudsakligen genom två mekanismer:

1. histidin-, tryptofan-, ketogluteratslösningens elektrolytsammansättning förhindrar aktivering av processer som innebär energiförbrukning genom att minimera organets energibehov
2. Den syrefria energiframställningsprocessen begränsas eftersom glykolysen hämmas i samband med pH-sänkningen till följd av ansamling av mjölksyra. Histidin / histidin HCl bufferten försenar pH-sänkningen i vävnader vid ischemi vilket bidrar till ökad syrefri framställning av glykolytisk energi.

Fungerar som ett substrat för energiframställning med syre.

Tryptofan anses skydda cellmembraner.

Mannitol förebygger cellsvullnad.

Lösningens sammanlagda osmolaritet är något mindre än blodplasmans och det intracellulära rummets.

Toxikologiska egenskaper: Vid administrering av stora lösningsmängder i blodomloppet kan elektrolytbalansen rubbas (hypokalcemi, hyponatremi, hypermagnesemi, hyperkaliemi).

Tryptofan- och histidinnivån kan öka i blodplasman under de första 24 timmarna. Ingen negativ effekt på metabolismen har upptäckts.

Farmakokinetiska egenskaper: Beroende på operationens typ och längd, tillämpad operationsmetod och patientens kroppsvikt bör lösningsvolymen som införs i blodomloppet uppgå till mellan 0,1 till 3,0 liter.
















Det sura 2 kaliumketoglutaratet bryts ned huvudsakligen i samband med citronsyracykeln.

Histidinet och tryptofanet bryts ner huvudsakligen i levern men avsöndras även av njurarna.

Mannitolen avsöndras i oförändrad form av njurarna.

OBSERVERA

Enligt gällande föreskrifter får denna produkt endast säljas till kvalificerad medicinsk personal.

	Tillverkningsdatum		OBS! Läs bruksanvisningen.		2274	Produkten uppfyller kraven i det europeiska direktivet om medicintekniska produkter MDD. Tillverkaren är certifierad av certifieringsorgan nr 2274
	Hållbarhetsdatum		Ska inte användas om förpackningen är skadad.			Produkten är försedd med en bruksanvisning.
	Serienummer		Aseptisk fyllning		+15°C	Begränsad förvaringstemperatur
	Katalognummer		Engångsanvändning			Icke-pyrogen
	Hålls borta från solljus.		Medicinsk utrustning			Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6 04-281 Warszawa, Polen www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6

04-281 Warszawa, Polen

Tfn.: +48 608336159

Fax: +48 22 3078113

E-post: office@carnamedica.com