

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Custodiol solución para cardioplejía y para conservación de órganos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1.000 ml de solución contienen:

0,8766 g de cloruro de sodio	15,0 mmol
0,6710 g de cloruro de potasio	9,0 mmol
0,8132 g de cloruro de magnesio hexahidrato	4,0 mmol
0,0022 g de cloruro de calcio dihidrato	0,015 mmol
27,9289 g de histidina	180,0 mmol
3,7733 g de clorhidrato de histidina monohidrato	18,0 mmol
0,4085 g de triptófano	2,0 mmol
5,4651 g de manitol	30,0 mmol
0,1461 g de ácido α -cetoglutárico	1,0 mmol

Excipientes con efecto conocido

1.000 ml de Custodiol contienen 15,0 mmol de sodio y 10,0 mmol de potasio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para cardioplejía y para conservación de órganos

Solución transparente, de aspecto incoloro a amarillo pálido. El pH es de 7,02 - 7,20 a 25 °C. La osmolalidad es de 275 - 305 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Cardioplejía en intervenciones quirúrgicas cardíacas,
- protección de órganos durante las intervenciones en campo exangüe (corazón, riñón, hígado),
- conservación de trasplantes de órganos: perfusión y conservación en frío (corazón, riñón, hígado, páncreas).

4.2. Posología y forma de administración

A. Cardioplejía

Volumen de perfusión:

La velocidad de perfusión es de 1 ml/minuto/gramo de peso cardíaco. El peso normal del corazón corresponde a aproximadamente el 0,5 % del peso corporal en un adulto, lo que resulta en un volumen total de Custodiol entre 1,5 y 2 litros.

Temperatura de la solución entre 6 °C y 10 °C en procedimientos a corazón abierto

Presión de perfusión (= presión en la raíz aórtica):

En los adultos, se utiliza inicialmente una presión hidrostática de 110 a 140 cm, equivalente a 80 a 110 mmHg. El cirujano debe asegurarse de que la válvula aórtica se esté cerrando adecuadamente. Tras el inicio de la parada cardiaca, la presión se reduce a la mitad, es decir, a una presión hidrostática de 50 a 70 cm, equivalente a 40 a 50 mmHg. En caso de estenosis coronaria grave, se debe utilizar una presión más alta (aprox. 50 mmHg).

Tiempo de perfusión:

Utilizando esta pauta de dosificación y presión, el tiempo de perfusión debe ser de 6 a 8 minutos con el fin de lograr un equilibrio miocárdico homogéneo y no debe ser de menor duración bajo ninguna circunstancia.

Técnica de perfusión:

Tras el pinzamiento de la aorta y la aspiración simultánea del ventrículo izquierdo, la solución se administrará de forma anterógrada. La perfusión para cardioplejía puede administrarse mediante una bomba de rodillo con volumen constante o mediante gravedad (después de la parada cardiaca, la bolsa con la solución se debe mantener de 40 a 50 mmHg).

Directrices de administración de las perfusiones para cardioplejía adicionales:

Si resulta necesario administrar más perfusiones para cardioplejía, el tiempo de perfusión debe ser de 1 - 2 minutos (equivalente a 200 - 400 ml); la presión de perfusión debe corresponder a la presión en el último minuto de la perfusión coronaria para cardioplejía inicial.

En la mayoría de los casos, se somete al paciente a una hipotermia sistémica moderada.

Custodiol se suele administrar a través de la raíz aórtica. En caso de insuficiencia aórtica y de cirugía de disección de la aorta torácica, la solución se debe administrar mediante perfusión coronaria selectiva en los orificios coronarios.

Debido a una limitada cantidad de datos clínicos, todavía no se ha confirmado una relación beneficio/riesgo positiva para el uso de Custodiol en procedimientos quirúrgicos cortos (<90 minutos).

Directrices de administración de las perfusiones retrógradas en el seno coronario:

No superar una presión de perfusión de 30 mmHg (normalmente unos 250 ml/min) en las perfusiones retrógradas de la misma duración que las anterógradas (6 - 8 minutos como mínimo).

B. Trasplante cardiaco :

Tras el pinzamiento transversal de la aorta ascendente, el corazón se perfunde durante al menos 6 minutos. Esto se realiza con una velocidad de perfusión de 1 ml/minuto por gramo de peso del corazón, hasta una cantidad total de 3,5 litros o más para los adultos

Presión de perfusión (= presión en la raíz aórtica):

En los adultos, se utiliza inicialmente una presión hidrostática de 110 a 140 cm, equivalente a 80 a 110 mmHg. El cirujano debe asegurarse de que la válvula aórtica se esté cerrando adecuadamente. Tras el inicio de la parada cardíaca, la presión se reduce a la mitad, es decir, a una presión hidrostática de 50 a 70 cm, equivalente a 40 a 50 mmHg. En caso de estenosis coronaria grave, se debe utilizar una presión más alta (aprox. 50 mmHg).

Tiempo de perfusión:

Utilizando esta pauta de dosificación y presión, el tiempo de perfusión debe ser de 6 a 8 minutos con el fin de lograr un equilibrio miocárdico homogéneo y no debe ser de menor duración bajo ninguna circunstancia.

Técnica de perfusión:

Tras el pinzamiento de la aorta y la aspiración simultánea del ventrículo izquierdo, la solución se administrará de forma anterógrada. La perfusión para cardioplejía puede administrarse mediante una bomba de rodillo con volumen constante o mediante gravedad (después de la parada cardíaca, la bolsa con la solución se debe mantener de 40 a 50 mmHg).

Si el corazón perfundido con Custodiol va a ser trasplantado, para mantener la protección, debe ser almacenado y transportado en Custodiol frío a entre 2 °C y 4 °C. De este modo, es posible lograr una protección fiable durante un máximo de cinco horas.

C. Trasplante de riñón

Para el riñón se recomiendan las siguientes directrices generales de administración:

Temperatura de la solución: entre 5 °C y 8 °C

Volumen de perfusión:

Perfusión de 1,5 ml de Custodiol por minuto y gramo de peso de riñón estimado (el peso normal de un riñón en un adulto es de aproximadamente 150 gramos). Incluyendo los 500 ml de solución de conservación, esto resulta en un volumen total de aprox. 2,5 litros de Custodiol por órgano.

Presión de perfusión (arteria renal):

Columna de 120 a 140 cm de agua sobre el nivel del riñón, equivalente a aproximadamente 90 a 110 mmHg en la punta del catéter de perfusión en la arteria renal.

Tiempo de perfusión:

Utilizando esta pauta de dosificación y presión, el tiempo de perfusión es de 8 a 10 minutos. Este tiempo es necesario para lograr un equilibrio homogéneo del espacio extracelular del riñón (incluidos el intersticio y el sistema tubular) y no debe ser de menor duración bajo ninguna circunstancia.

Medidas acompañantes:

Con el fin de obtener el máximo beneficio de la eficacia protectora de Custodiol en el riñón, es importante garantizar una pronunciada diuresis antes del inicio de la perfusión (mediante fármacos y/o hidratación del paciente).

Custodiol se administra a través de la arteria renal.

Si el riñón perfundido con Custodiol se va a trasplantar, se debe conservar y transportar en Custodiol frío, entre 2 °C y 4 °C, con el fin de mantener la protección. De este modo, es posible lograr una protección fiable durante 48 horas.

D. Trasplante de hígado

Para el hígado se pueden recomendar las siguientes directrices generales de administración:

Temperatura de la solución: entre 5 °C y 8 °C

Tiempo de perfusión:

Utilizando esta pauta de dosificación y presión, el tiempo de perfusión es de 8 minutos (10 - 15 minutos).

Volumen de perfusión:

Si es preciso proteger de forma conjunta el hígado, el páncreas y los riñones en un denominado organismo donante, se necesita un volumen de perfusión de 150 - 200 ml de Custodiol /kg de peso corporal. Con esta "protección global", esto equivale a un volumen de perfusión de solución de Custodiol fría de 8 - 12 litros en los pacientes con un peso aproximado de 70 - 80 kg.

Si solo se va a extraer el hígado o parte del mismo (p. ej., en caso de un donante vivo) sin otros órganos, el volumen perfundido se reduce en consonancia.

Presión de perfusión:

Columna de agua de 100 cm por encima del nivel del hígado.

Medidas acompañantes:

En un donante de órganos, la sangre debe heparinizarse antes del inicio de la perfusión.

Los conductos biliares deben lavarse abundantemente con un mínimo de 100 ml de Custodiol frío dentro o fuera del cuerpo, generalmente con la ayuda de un catéter de pequeño calibre.

A continuación, el hígado extraído quirúrgicamente se embala o se envía para trasplante inmerso en Custodiol frío. El órgano debe estar completamente cubierto de Custodiol frío. Se recomienda un tiempo de isquemia fría <10 horas.

E. Páncreas

El volumen y el tiempo de perfusión se deben ajustar, con respecto al hígado, a un injerto de mucho menor tamaño, como es el páncreas. La perfusión óptima depende de un enfriamiento y una exanguinación minuciosos del órgano. Esto se puede lograr con aproximadamente 3 - 4 litros de Custodiol. Se deben evitar el sobretratamiento y el lavado del injerto.

Investigaciones previas sugieren que se debe tener cuidado de no lavar excesivamente el aloinjerto de páncreas con ninguna solución de conservación, ya que esto puede provocar edema y pancreatitis del

aloinjerto y parece existir un claro beneficio de mantener un tiempo de isquemia fría lo más corto posible. Se recomienda un tiempo de isquemia fría <10 horas. Con volúmenes de lavado más grandes (>5 litros) y tiempos de isquemia más prolongados (>12 h), puede existir un riesgo de pancreatitis del aloinjerto.

Población pediátrica

Solo se dispone de una limitada cantidad de datos sobre el uso en niños y adolescentes.

Corazón

-Presión de perfusión:

En recién nacidos y lactantes, inicialmente columna de 110 a 120 cm de agua sobre el nivel del corazón, equivalente a 80 a 90 mmHg; tras el inicio de la parada cardiaca, reducción a columna de 40 a 50 cm de agua, equivalente a 30 a 40 mmHg. En los pacientes con esclerosis coronaria grave, se deben mantener presiones más altas durante un periodo de tiempo más prolongado. Se debe abrir la aurícula derecha y aspirar completamente la solución cardiopléjica fuera del circuito de derivación para evitar la hemodilución.

El volumen de perfusión depende de la edad del niño: 50 ml/kg (1^{er} mes de vida), 30 ml/kg (2^o mes - 1^{er} año), 20 ml/kg (>1^{er} año), mientras que el tiempo de perfusión es de 4 - 6 minutos en todos los casos. Por ejemplo, un peso del corazón estimado de 50 g precisaría aproximadamente 350 ml.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Solo se deben utilizar soluciones de aspecto incoloro a amarillo pálido de envases intactos. Custodiol se extraerá de la nevera inmediatamente antes del uso.

No apto para administración sistémica. Custodiol no es adecuado para la reposición del volumen circulatorio ni para la restitución de aminoácidos o electrolitos.

Como medida de precaución, en caso de una intervención cardiaca urgente durante el embarazo, la solución para cardioplejía se debe extraer mediante aspiración de la aurícula y el ventrículo derechos del corazón una vez finalizada la intervención.

Dependiendo de la intervención subyacente, el método utilizado, la duración del procedimiento y el tamaño del paciente, pueden entrar en la circulación sistémica hasta 3 l de solución para cardioplejía. Esto puede provocar una caída de las concentraciones séricas de calcio y sodio, por lo que se debe realizar una adecuada monitorización de estos parámetros analíticos.

La inactivación del corazón explica su propensión a la distensión. Por lo tanto, debe producirse una relajación del ventrículo izquierdo al inducir la cardioplejía y es importante garantizar un adecuado drenaje

ventricular. No se deben superar los volúmenes y presiones de perfusión recomendados. Es necesario obrar con especial cautela en los corazones de niños y lactantes. Para información detallada sobre los volúmenes, los tiempos y la técnica de perfusión, consultar las recomendaciones indicadas en la sección 4.2.

Dado que la concentración de sodio de Custodiol es menor que la de la sangre, la administración de Custodiol puede causar hiponatremia. Es importante señalar que esta hiponatremia no modifica la osmolaridad sanguínea, ya que Custodiol tiene una osmolaridad cercana a la de la sangre. Por lo tanto, no se prevén consecuencias nocivas en el paciente derivadas de la reducción de la concentración de sodio causada por la administración de Custodiol.

Con el fin de mitigar las consecuencias de la hemodilución asociadas al uso de Custodiol en la cirugía cardiaca, se recomienda utilizar hemofiltración durante la circulación extracorpórea (CEC).

En caso de una perfusión permanente inapropiada con solución para cardioplejía insuficientemente enfriada ($>20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y >15 minutos), se puede iniciar una denominada paradoja del calcio, que se produce tras la reconexión a la circulación en forma de destrucción de las células musculares cardiacas. Este riesgo no existe para las soluciones con un contenido de sodio $<20\text{ mmol/l}$, si el contenido de calcio es $>10\text{ }\mu\text{mol/l}$ y la solución está fría, es decir, a una temperatura $<15\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se perfunde de forma continua durante un periodo de tiempo limitado, es decir, no superior a 20 minutos.

No obstante, la inmersión de un corazón completo en Custodiol frío no representa un riesgo en el sentido de una paradoja del calcio, incluso cuando se utiliza durante horas, p. ej., durante el intervalo de tiempo comprendido entre la extracción del órgano del donante y su trasplante en el receptor. Por lo tanto, con una aplicación adecuada, una paradoja del calcio es virtualmente imposible incluso en condiciones experimentales extremas.

La reversión de la cardioplejía se produce al reabrir la aorta. Es aconsejable perfundir inicialmente el miocardio, que presentará una marcada flaccidez como consecuencia de la cardioplejía, con una baja presión arterial (presión arterial media de 40 mmHg durante aproximadamente 2 minutos). A medida que aumenta la actividad del miocardio, la presión de perfusión puede retornarse a la normalidad. La actividad cardiaca retorna frecuentemente con un ritmo espontáneo; de lo contrario, una desfibrilación suele ser suficiente.

Custodiol contiene 15,0 mmol de sodio por 1.000 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Custodiol contiene 10,0 mmol de potasio por 1.000 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

Esta solución no está destinada a ser utilizada con una máquina de perfusión continua.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con medicamentos tales como glucósidos, diuréticos, nitratos, antihipertensivos, betabloqueantes y antagonistas del calcio, que se utilizan de forma particularmente frecuente en el periodo perioperatorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

Custodiol solo se debe usar tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo durante el embarazo y la lactancia (ver también sección 4.4).

Por motivos de seguridad, en caso de una intervención urgente durante el embarazo, la solución para cardioplejía se debe extraer mediante aspiración de la aurícula y el ventrículo derechos del corazón una vez finalizada la intervención.

Fertilidad

Se desconoce si algún principio activo de Custodiol o sus metabolitos tienen algún efecto sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Custodiol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Trastornos cardiacos/vasculares

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

El uso terapéutico de Custodiol para perfusión puede generar una reducción de la presión arterial, ya que la conservación de la solución puede provocar la formación de un producto de reacción (micimopina) a partir de los componentes L-histidina y ácido α -cetoglutárico, que puede reducir la presión arterial al bloquear los receptores de la angiotensina II de subtipo 1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

El traspaso de grandes volúmenes de Custodiol a la circulación sistémica puede provocar una sobrecarga de volumen y alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hiperpotasemia). Se recomienda una monitorización periódica de los electrolitos séricos tras la aplicación sistémica.

La inactivación completa hace que el miocardio sea propenso a la distensión. No se deben superar los volúmenes y presiones de perfusión recomendados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sustitutos sanguíneos y soluciones de perfusión, aditivos para solución IV, soluciones electrolíticas. Código ATC: B05XA16.

Los dos principios de acción claves de una solución protectora de órganos son:

- minimización del requerimiento de energía del órgano durante el periodo de isquemia mediante la inactivación de sus células;
- optimización de la producción de energía anaeróbica (glucolítica) durante el periodo de isquemia mediante la amortiguación artificial del órgano.

La activación de diferentes células del organismo, como las de los nervios, músculos, hígado y riñón o las células parenquimatosas de los órganos endocrinos, tiene lugar de forma similar, en concreto, mediante la despolarización de la membrana externa y el aumento de la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma. El aumento del Ca^{2+} intracelular se debe, al menos en parte, al flujo de Ca^{2+} hacia el interior de la célula desde el espacio extracelular.

Custodiol inactiva el corazón, el riñón y el hígado fundamentalmente a través de su composición electrolítica.

La reducción de la concentración de sodio a valores aproximadamente citoplasmáticos (alrededor de 15 mmol/l) y la reducción simultánea de la concentración de calcio al nivel del citoplasma de una célula en reposo (<10 $\mu\text{mol/l}$) estabiliza el potencial de la membrana de las células a cerca del potencial de reposo normal y previene el flujo de sodio y calcio hacia el interior de las células causante de su activación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Biotransformación

La degradación del ácido α -cetoglutarico se produce a través del ciclo de ácido cítrico y también en parte a través de la glutamina y el ácido glutámico. La L-histidina y el triptófano se metabolizan principalmente en el hígado y también se excretan parcialmente por el riñón. El manitol se elimina sin cambios por vía renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no mostraron propiedades tóxicas de Custodiol.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

Solución de hidróxido de potasio (para ajuste del pH)

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

1 año

Para un solo uso. Una vez abierto, usar inmediatamente. Desechar la solución sobrante.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el frasco o la bolsa de plástico en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio tipo II con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de cierre de aluminio.

Bolsas de plástico transparente hechas de (desde el exterior al interior) polietileno y polipropileno con un tapón de goma de clorobutilo con carcasa de polipropileno y cápsula de cierre de aluminio.

Tamaños de envases:

Frascos de 500	ml
Frascos de 1.000	ml
Bolsas de 1.000	ml
Bolsas de 2.000	ml
Bolsas de 5.000	ml
10 frascos x 500	ml
6 frascos x 1.000	ml
6 bolsas x 1.000	ml
4 bolsas x 2.000	ml
2 bolsas x 5.000	ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tras la apertura, el producto no utilizado debe diluirse con agua y desecharse por el desagüe.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[84.838

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020