

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Corhum soluzione per cardioplegia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione contengono:

	g	mmol
Sodio cloruro	0,8766	15,0
Potassio cloruro	0,6710	9,0
Magnesio cloruro esaidrato	0,8132	4,0
L-istidina cloridrato monoidrato	3,7733	18,0
L-istidina	27,9289	180,0
Triptofano	0,4085	2,0
Mannitolo	5,4651	30,0
Acido 2-ossoglutarico	0,1461	1,0
Calcio cloruro diidrato	0,0022	0,015

Eccipienti con effetti noti:

1000 ml di Corhum soluzione per cardioplegia contengono 15,0 mmol di sodio e 9,0 mmol di potassio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per cardioplegia.

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

pH: 7.02 - 7.20 a 25°C.

Osmolalità: 279-341 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cardioplegia negli interventi di cardiocirurgia

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le seguenti linee guida si applicano al cuore:

- Temperatura della soluzione: 5°-8°C

- Volume di perfusione: 1 ml di soluzione al minuto e per grammo di peso cardiaco (per gli adulti il peso normale del cuore corrisponde allo 0,5% circa del peso corporeo, per i bambini corrisponde a circa lo 0,6% del peso corporeo).

- Pressione di perfusione (= pressione nella radice aortica): negli adulti, posizionare inizialmente il contenitore a circa 140-150 cm al di sopra del livello del cuore, equivalenti a 100-110 mmHg. Dopo l'arresto cardiaco, ridurre la pressione, abbassando il contenitore a 50-70 cm al di sopra del livello del cuore, equivalenti a 40 – 50 mmHg.

- Tempo di perfusione: Con questo regime di dosaggio e pressione, il tempo di perfusione deve essere di 6 – 8 minuti. Per assicurare un'equilibrata miocardica omogenea, questo tempo non deve essere mai ridotto.

- Tecnica di perfusione: la perfusione idrostatica deve essere attentamente monitorata in modo da soddisfare l'altezza e il tempo richiesto. In alternativa, utilizzare una pompa di perfusione e monitorare il tempo e la pressione nella radice aortica.

- Ri-perfusione cardioplegica: se il chirurgo ritiene che sia necessaria una ri-perfusione, si deve fare attenzione che la soluzione sia raffreddata ad una temperatura di 5°- 8°C come per la perfusione iniziale. Il tempo di perfusione di ciascuna ri-perfusione deve essere di 2-3 minuti e in ogni caso la pressione di perfusione deve corrispondere alla pressione negli ultimi minuti della perfusione coronarica iniziale. Durante l'ipotermia sistemica (27°-29°C), la tolleranza all'ischemia del cuore quando si utilizza la macchina cuore-polmone non dovrebbe causare problemi fino a un tempo di bloccaggio aortico di 180 minuti.

Popolazione pediatrica

Per neonati e lattanti, inizialmente posizionare il contenitore 110-120 cm sopra il livello del cuore, equivalente a 80-90 mmHg. Dopo l'inizio dell'arresto cardiaco ridurre la pressione, abbassando il contenitore a 40-50 cm sopra il livello del cuore, equivalente a 30-40 mmHg.

Pazienti con sclerosi coronarica grave

Nei pazienti con grave sclerosi coronarica pressioni un po' più elevate devono essere mantenute per periodi più lunghi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Corhum soluzione per cardioplegia non è indicata per la somministrazione endovenosa o intra-arteriosa, ma solo per perfusione selettiva del cuore.

Pertanto, Corhum soluzione per cardioplegia non deve essere utilizzata per infusione sistemica. Per ragioni di sicurezza, in caso di un'operazione d'emergenza sul cuore durante la gravidanza, la soluzione cardioplegica deve essere aspirata dall'atrio e dal ventricolo destro dopo il completamento dell'intervento. A seconda della natura del difetto cardiaco, della tecnica impiegata, della durata dell'operazione e del peso del paziente, possono passare nella circolazione sistemica fino a 3 litri di soluzione per cardioplegia. Ciò può comportare un abbassamento dei livelli sierici di calcio e di sodio. In tali casi deve essere effettuato un opportuno monitoraggio di laboratorio.

Corhum soluzione per cardioplegia non è indicata per la sostituzione del volume circolante o per la sostituzione di aminoacidi o elettroliti.

L'inattivazione del cuore è responsabile della sua sensibilità alla dilatazione.

Pertanto, il ventricolo sinistro deve essere rilasciato all'induzione della cardioplegia.

Per i cuori adulti si consiglia di perfondere la soluzione, raffreddata a 5°C - 8°C, attraverso le arterie coronarie sia per pressione idrostatica (altezza iniziale del contenitore della soluzione sopra il livello del cuore = 140 cm, pari a 100 mmHg) o con una pompa a volume costante. Dopo l'inizio dell'arresto cardiaco (entro i primi minuti dopo l'inizio della perfusione) il contenitore della soluzione deve essere abbassato a circa 50-70 cm sopra il livello del cuore, equivalente a 40-50 mmHg.

Nei pazienti con grave sclerosi coronarica pressioni un po' più elevate (ca. 50 mmHg) devono essere mantenute per periodi più lunghi. Il tempo complessivo di infusione dovrebbe essere di 6-8 minuti, in modo da garantire un equilibrio omogeneo. Allo stesso modo, per garantire un equilibrio omogeneo in cuori piccoli, è necessaria una velocità di perfusione di 1 ml/ minuto/g di peso cardiaco stimato e una pressione di 40-50 mmHg per 6-8 minuti. A seconda del giudizio del chirurgo, qualsiasi ulteriore perfusione (se necessaria) - come la perfusione iniziale - deve essere sempre effettuata al volume raccomandato e alla temperatura di 5°C - 8°C.

La cardioplegia termina con la riapertura dell'aorta. Dopo la cardioplegia il miocardio sarà estremamente flaccido, si consiglia quindi di perfondere inizialmente a bassa pressione sanguigna (pressione arteriosa media di 40 mmHg per ca. 2 minuti). La pressione di perfusione può essere aumentata fino al livello normale insieme all'attività crescente del miocardio. L'attività cardiaca

spesso ritorna spontaneamente alla normalità, ma, in caso contrario, una singola defibrillazione è di solito sufficiente.

Utilizzare soltanto le soluzioni da incolori a colore giallo pallido in contenitori intatti. Soluzioni di colore giallo che sono dovute alla presenza di prodotti di degradazione del triptofano non devono essere utilizzate.

L'inattivazione completa del cuore è responsabile della sua sensibilità alla dilatazione. È quindi necessario un adeguato drenaggio del ventricolo. Non superare i volumi e le pressioni di perfusione raccomandati.

Occorre prendere precauzioni speciali quando si tratta di cuori di neonati e bambini. Una perfusione inadeguata con soluzione cardioplegica non sufficientemente raffreddata ($>20^{\circ}\text{C}$ e >15 minuti) può causare il cosiddetto "paradosso del calcio" e portare alla distruzione delle cellule miocardiche una volta che l'organo è impiantato.

Tale rischio non si applica alle soluzioni con un contenuto di sodio <20 mmol/l, se il contenuto di calcio è > 10 $\mu\text{mol/l}$ e se la soluzione è fredda, cioè $<15^{\circ}\text{C}$, e viene perfusa continuamente per un periodo limitato non superiore a 20 minuti.

L'immersione di un cuore intero in Corhum soluzione per cardioplegia fredda, tuttavia, non costituisce un rischio in termini di paradosso del calcio neanche quando effettuata per ore – ad es. per il tempo compreso tra l'espianto dell'organo dal donatore e il trapianto nel ricevente. Pertanto, con un uso corretto, il paradosso del calcio è virtualmente impossibile anche in condizioni sperimentali estreme.

Corhum soluzione per cardioplegia contiene 15,0 mmol di sodio per 1000 ml, equivalenti al 17% dell'assunzione giornaliera massima di 2g per un adulto, raccomandata dalla WHO.

Corhum soluzione per cardioplegia contiene 9,0 mmol di potassio per 1000 ml. Da prendere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con medicinali come glicosidi, diuretici, nitrati, antipertensivi, beta-bloccanti e calcio antagonisti, che sono frequentemente utilizzati nel perioperatorio e in particolare durante gli interventi, non sono note.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

Corhum soluzione per cardioplegia deve essere utilizzata durante la gravidanza e l'allattamento solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. (vedere sezione 4.4).

Per sicurezza, in caso di intervento di emergenza durante la gravidanza, la soluzione cardioplegica deve essere aspirata dall'atrio e dal ventricolo destro del cuore dopo il termine dell'intervento.

Fertilità

Non è noto se i principi attivi di Corhum soluzione per cardioplegia o i metaboliti abbiano effetti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Corhum soluzione per cardioplegia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie cardiovascolari

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

L'uso terapeutico di Corhum soluzione per cardioplegia per la perfusione può portare a una riduzione della pressione sanguigna, poiché durante la conservazione della soluzione la L-istidina e l'acido 2-ossoglutarico possono formare un prodotto di reazione (micimopina) che blocca i recettori dell'angiotensina II del sottotipo 1, che può ridurre la pressione sanguigna mediante il blocco dei recettori dell'angiotensina II di sottotipo 1.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il passaggio di volumi cospicui di Corhum soluzione per cardioplegia nella circolazione sistemica può portare a un sovraccarico di volume e a squilibri elettrolitici (ipocalcemia, iponatriemia, ipermagnesiemia, iperkaliemia). Si raccomanda un adeguato monitoraggio degli elettroliti sierici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: soluzioni per cardioplegia. ATC-Code: B05XA16

I due meccanismi d'azione principali della soluzione per la protezione di organi sono i seguenti:

- riduzione al minimo del fabbisogno di energia dell'organo per la durata dell'ischemia mediante inattivazione cellulare;
- ottimizzazione della produzione di energia per via anaerobica (glicolitica) per la durata dell'ischemia mediante tamponamento artificiale dell'organo.

L'attivazione avviene mediante depolarizzazione della membrana esterna e aumento della concentrazione di Ca²⁺ nel citoplasma.

Questo aumento di Ca²⁺ intracellulare è dovuto almeno in parte all'afflusso di Ca²⁺ dallo spazio extracellulare.

Corhum soluzione per cardioplegia causa l'inattivazione del cuore prevalentemente grazie alla sua composizione elettrolitica.

La riduzione della concentrazione di sodio a valori approssimativamente citoplasmatici (circa 15 mmol/l) e la simultanea riduzione della concentrazione di calcio al livello presente nel citoplasma di una cellula a riposo (<10 µmol/l) stabilizzano il potenziale di membrana della cellula in prossimità del normale potenziale a riposo e prevengono l'afflusso intracellulare di sodio e calcio che attiva la cellula.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biotrasformazione

La degradazione dell'acido 2 ossoglutarico avviene attraverso il ciclo dell'acido citrico, in parte anche attraverso glutamina e acido glutammico.

L-istidina e triptofano sono metabolizzati prevalentemente nel fegato e parzialmente escreti anche per via renale.

Il mannitolo viene eliminato immodificato per via renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano alcuna proprietà tossica di Corhum soluzione per cardioplegia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Soluzione di idrossido di potassio (per regolare il pH)
Azoto

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

12 mesi a 2°C – 8°C.
Esclusivamente monouso. Dopo l'apertura, utilizzare immediatamente.
La soluzione non utilizzata deve essere eliminata . (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) e tenere la sacca nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Corhum soluzione per cardioplegia è disponibile in sacche da 1000 ml e 2000 ml (copolimero a blocchi poliolefina/stirene) con due tubi (copolimero a blocchi poliolefina/stirene) chiusi con tappo perforabile in poliisoprene con filler silicato e policarbonato e tappo per iniezione di clorobutile. Le sacche sono confezionate all'interno del sovrasacco in polipropilene per garantire la sterilità esterna della sacca primaria.

Scatola di cartone con 10 sacche da 1000 ml.
Scatola di cartone con 5 sacche da 2000 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Usare soltanto soluzioni limpide, da incolore a colore giallo pallido, in contenitori non danneggiati. Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico
Via G. Marconi, 2
24069 Cenate Sotto (Bergamo) – Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046075014 - "Soluzione Per Cardioplegia" 10 Sacche Pvc Free Da 1000 MI
046075026 - "Soluzione Per Cardioplegia" 5 Sacche Pvc Free Da 2000 MI **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {DD month YYYY}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/YYYY}

Agenzia Italiana del Farmaco