

 5. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Corhum, opløsning til kardioplegi**

**0. D.SP.NR.**

30974

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Corhum

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1000 ml opløsning indeholder:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **g** | **mmol** |
| Natriumchlorid | 0,8766 | 15,0 |
| Kaliumchlorid | 0,6710 | 9,0 |
| Magnesiumchloridhexahydrat  | 0,8132 | 4,0 |
| L-histidinhydrochloridmonohydrat  | 3,7733 | 18,0 |
| L-histidin | 27,9289 | 180,0 |
| Tryptophan | 0,4085 | 2,0 |
| Mannitol | 5,4651 | 30,0 |
| 2-oxoglutarsyre | 0,1461 | 1,0 |
| Calciumchloriddihydrat | 0,0022 | 0,015 |

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på

1000 ml Corhum indeholder 15,0 mmol natrium og 9,0 mmol kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Opløsning til kardioplegi

Klar, farveløs til let strågul blanding.

pH: 7,02 - 7,20 ved 25 °C.

Osmolalitet: 279-341 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kardioplegi i forbindelse med hjertekirurgi.

**4.2 Dosering og administration**

Følgende retningslinjer gælder for hjertet:

* Blandingens temperatur: 5 °C-8 °C.
* Perfusionsvolumen: 1 ml blanding pr. minut og pr. gram anslået hjertevægt (hos voksne er den normale hjertevægt ca. 0,5 % af kropsvægten, og for spædbørn ca. 0,6 % af kropsvægten).
* Perfusionstryk (= tryk i aortaroden): Hos voksne skal posen i første omgang anbringes 140-150 cm over hjertets niveau, svarende til 100-110 mmHg. Efter hjertearrest reduceres trykket ved at sænke posen til 50-70 cm over hjertehøjde, svarende til 40-50 mmHg.
* Perfusionstid: Ved denne dosering og dette trykregime vil perfusionstiden være ca. 6-8 minutter. Af hensyn til en homogen balancering af myokardiet bør perfusionstiden aldrig være kortere.
* Perfusionsteknik: Hydrostatisk perfusion skal overvåges nøje, så den krævede tid og højde overholdes. Alternativt kan en perfusionspumpe anvendes og tid og tryk overvåges i aortaroden.
* Kardioplegisk reperfusion: Hvis kirurgen skønner, at reperfusion er nødvendigt, skal det sikres, at blandingen afkøles til en temperatur på 5 °C- 8 °C som ved den første perfusion. Perfusionstiden for hver reperfusion bør være 2-3 minutter, og perfusionstrykket bør under alle omstændigheder svare til trykket i det sidste par minutter af den indledende kardioplegiske koronarperfusion. Ved systemisk hypotermi (27 °C-29 °C) bør hjertets iskæmitolerance ved brug af hjerte-lunge-maskinen ikke volde problemer ved en aortaklemmetid på op til 180 minutter.

*Pædiatrisk population*

Ved spædbørn og småbørn skal posen i første omgang anbringes 110-120 cm over hjertets niveau, svarende til 80-90 mmHg. Efter hjertearrest reduceres trykket ved at sænke posen til 40-50 cm over hjertehøjde, svarende til 30-50 mmHg.

*Patienter med svær koronar sklerose*

Hos patienter med svær koronar sklerose bør et noget højere tryk opretholdes i længere perioder.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Corhum er ikke beregnet til intravenøs eller intraarteriel administration, men kun til selektiv perfusion af hjerte i arrest.

Derfor må Corhum ikke anvendes til systemisk infusion. Af sikkerhedshensyn skal opløsning til kardioplegi ved akut hjerteoperation under graviditet aspireres fra højre atrium og ventrikel efter endt operation. Afhængigt af arten af hjertedefekten, den anvendte operationsteknik, indgrebets varighed og patientens legemsvægt kan op til 3 liter perfusionsblanding komme ind i kredsløbssystemet. Dette kan resultere i et vist fald af calcium- og natriumindhold i serum. I sådanne tilfælde skal passende laboratoriekontrol foretages.

Corhum er ikke egnet til genopfyldning af cirkulerende volumen eller til udskiftning af elektrolytter eller aminosyrer. Hjertets inaktivering påvirker dets følsomhed over for overstrækning.

Det er derfor nødvendigt at dekomprimere venstre ventrikel ved start af kardioplegi. Ved voksne hjerter anbefales perfusion afopløsningen, der er afkølet til 5 °C-8 °C, gennem kranspulsårerne ved enten hydrostatisk tryk (posen med blandingen i oprindelig højde over hjertets niveau = 140 cm, svarende til 100 mmHg) eller med en pumpe med konstant volumen. Efter indtrådt hjertearrest (inden for de første minutter efter start af perfusion) skal posen med blandingen sænkes ned til ca. 50-70 cm over hjertets niveau, svarende til 40-50 mmHg.

Hos patienter med svær koronar sklerose skal et noget højere tryk (ca. 50 mmHg) opretholdes i længere perioder. Den samlede infusionstid bør være 6-8 minutter for at sikre en homogen balancering. For at sikre en homogen balancering i små hjerter er det ligeledes nødvendigt med en perfusionshastighed på 1 ml/minut/g estimeret hjertevægt og et tryk på 40-50 mmHg i 6-8 minutter. Afhængigt af kirurgens skøn skal enhver yderligere perfusion (hvis nødvendig) – ligesom den indledende perfusion – altid foretages med den anbefalede mængde og ved en temperatur på

5 °C-8 °C.

Kardioplegien afsluttes med genåbning af aorta. Efter kardioplegi vil myokardiet være ekstremt afslappet, og det anbefales derfor at perfundere indledningsvis ved lavt blodtryk (gennemsnitligt arterielt tryk på 40 mmHg i ca. 2 minutter). Perfusionstrykket kan øges op til det normale niveau i takt med den stigende aktivitet i myokardiet. Hjerteaktiviteten vender ofte spontant tilbage til normal tilstand. Hvis dette ikke er tilfældet, er en enkelt defibrillation normalt tilstrækkelig.

Brug kun farveløs til let strågul blanding fra intakte pakninger.

Gule blandinger, der skyldes tilstedeværelsen af nedbrydningsprodukter af tryptophan, bør ikke anvendes.

Den fuldstændige inaktivering af myokardiet gør det modtageligt for overstrækning. Derfor er en passende dræning af ventriklen nødvendig. De anbefalede perfusionsvolumener og -tryk må ikke overskrides.

Der bør træffes særlige forholdsregler ved behandling af spædbørns og børns hjerter.

Forkert perfusion med opløsning til kardioplegi, der ikke er tilstrækkeligt afkølet (>20 °C og >15 minutter), kan fremkalde såkaldte "calciumparadoks" og føre til ødelæggelse af myokardcellerne, når organet er implanteret.

Denne risiko gælder ikke ved blandinger med et natriumindhold på <20 mmol/l, hvis calciumindholdet er >10 μmol/l, og blandingen er kold, dvs. <15 °C, og tidsbegrænset, dvs. kontinuerlig perfundering i højst 20 minutter. Nedsænkning af et helt hjerte i kold Corhum kardioplegiopløsning medfører derimod ingen risiko for calciumparadoks, også selvom nedsænkningen varer i flere timer – f.eks. i tidsintervallet mellem eksplantation fra en donor og transplantation i en modtager. Ved korrekt anvendelse af Corhum er calciumparadoks derfor praktisk talt umuligt, selv under ekstreme eksperimentelle forhold.

Corhum indeholder 15,0 mmol natrium pr. 1000 ml, hvilket svarer til 17 % af det af WHO anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Corhum indeholder 9,0 mmol kalium pr. 1000 ml. Der skal tages hensyn til dette ved patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter på en kontrolleret kaliumdiæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner med lægemidler som glykosider, diuretika, nitroprodukter, antihypertensiva, betareceptorblokkere og calciumantagonister, som hyppigt anvendes perioperativt og navnlig under kirurgi, er ukendte.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet og amning

Corhum bør kun anvendes under graviditet og amning efter nøje afvejning af forholdet mellem fordele og risici (se også pkt. 4.4).

Af sikkerhedshensyn skal opløsning til kardioplegi i tilfælde af akut kirurgi under graviditet aspireres fra hjertets højre ventrikel ved endt operation.

Fertilitet

Det vides ikke, om de aktive ingredienser i Corhum eller dets metabolitter har nogen indvirkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Corhum har ingen eller kun ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hjerte-/karsygdomme

*Ikke kendt (hyppigheden kan ikke anslås på grundlag af de foreliggende data)*

Terapeutisk anvendelse af Corhum kan sænke blodtrykket, da L-histidin og 2-oxoglutarsyre under blandingens opbevaring kan danne et reaktionsprodukt (micimopin), der blokerer angiotensin II-receptorerne af subtype 1 og muligvis nedsætte blodtrykket.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Store mængder af Corhum i kredsløbet kan føre til et for stort cirkulerende volumen med deraf følgende elektrolytisk ubalance (hypokalcæmi, hyponatriæmi, hypermagnesæmi, hyperkaliæmi). Det anbefales at foretage passende overvågning af serumelektrolytterne.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kardioplegi-opløsninger, ATC-kode: B05XA16.

De to vigtigste egenskaber ved en organbeskyttende opløsning til kardioplegi er:

* minimering af organets energibehov gennem celleinaktivering under iskæmiens varighed
* optimering af den anaerobe (glykolytiske) energiproduktion under iskæmiens varighed ved kunstig buffering af organet.

Aktivering af cellerne sker gennem en depolarisering af den ydre membran og en stigning i koncentrationen af Ca2+ i cytoplasma. Denne intracellulære stigning i Ca2+ skyldes delvis tilstrømning af Ca2+ fra det ekstracellulære rum.

Corhum fremkalder inaktivering af hjertet primært som følge af den elektrolytiske sammensætning. Ved at reducere natriumkoncentrationen til omtrent cytoplasmatisk niveau (ca. 15 mmol/l) og samtidig sænke calciumkoncentrationen til niveauet for en hvilende celle i cytoplasmaet (<10 μmol/l) stabiliseres cellernes membranpotentiale nær det normale hvilepotentiale og forhindrer den intracellulære celleaktiverende natrium- og calciumtilstrømning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Biotransformation:

Nedbrydningen af 2-oxoglutarsyre foregår gennem citronsyrecyklussen, delvis også gennem glutamin og glutaminsyre.

L-histidin og tryptophan metaboliseres hovedsageligt i leveren og udskilles delvist også via nyrerne.

Mannitol udskilles uændret via nyrerne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data tyder ikke på, at Corhum, opløsning til kardioplegi, har toksiske egenskaber.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

Kaliumhydroxid (til justering af pH)

Nitrogen

**6.2 Uforligeligheder**

I mangel af yderligere oplysninger må Corhum ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

12 måneder ved 2 °C-8 °C.

Kun til engangsbrug. Anvendes straks efter åbning.

Ubrugt opløsning skal kasseres (se pkt. 6.6).

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Poserne skal opbevares i den originale yderkarton for at beskytte dem mod lys.

Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Corhum fås i 1000 ml og 2000 ml poser (polyolefin/styrenblokcopolymer) med to slanger (polyolefin/styrenblokcopolymer) lukket med en perforerbar prop i polyisopren med silikatfyldstof og polycarbonat og en injektionsstopper i chlorobutyl. Poserne er pakket i overposer af polypropylen for at sikre den primære poses sterilitet udvendigt.

Kartonæske med 10 × 1000 ml-poser

Kartonæske med 5 × 2000 ml-poser

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brug kun klare og farveløse til let strågule opløsninger fra intakte pakninger. Ubrugte lægemidler eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med bestemmelserne i den lokale lovgivning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico

Via G. Marconi, 2

24069 Cenate Sotto (Bergamo)

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60365

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. februar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-