

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardioplexol liuos sydämenpysäytystä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Liuos A:

95 ml sisältää:	magnesiumsulfaattiheptahydraatti	4,0 g	(16,2 mmol)
	kaliumkloridi	0,746 g	(10,0 mmol)
	ksylitoli	4,5 g	(29,6 mmol)

Liuos B:

5 ml sisältää:	prokaiinihydrokloridi	0,3 g	(1,1 mmol)
----------------	-----------------------	-------	------------

Käyttövalmis Cardioplexol-liuos (koostuu liuksesta A ja liuksesta B):

100 ml sisältää:	magnesiumsulfaattiheptahydraatti	4,0 g	(16,2 mmol)
	kaliumkloridi	0,746 g	(10,0 mmol)
	ksylitoli	4,5 g	(29,6 mmol)
	prokaiinihydrokloridi	0,3 g	(1,1 mmol)

Osmolaarisuus = 850 mosm/l

pH n. 6

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos sydämenpysäytystä varten

Cardioplexol on kaksiosainen liuos:

Cardioplexol-liuos A on kirkas, väritön liuos.

Cardioplexol-liuos B on kirkas, vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cardioplexol on tarkoitettu aikuisille välittömän ja pitkäkestoisen diastolisen kardioplegisien pysäytyksen aikaansaamiseksi avosydänkirurgisissa toimenpiteissä, jotka suoritetaan perinteisen kehonulkoisen verenkierron (conventional extracorporeal circulation, CECC) avulla, tai sepelvaltimoiden ohitusleikkauksissa, jotka suoritetaan minimaalisen kehonulkoisen verenkierron (miniaturised extracorporeal circulation, MECC) avulla.

4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan sepelvaltimoon, ainoastaan käytettäessä sydän-keuhkokonetta avosydänkirurgiassa, kun koronaariverenkierto on eristetty systeemisestä verenkierrosta.

Cardioplexol liuos sydämenpysäytystä varten -injektion saa antaa vain sydänkirurgi, joka on saanut koulutuksen kyseisen lääkevalmisteen antamiseen ja jolla on kokemusta kyseisen lääkevalmisteen esikäsittelystä ja antamisesta. Terveystieteiden ammattilaisille saatavilla olevassa koulutusohjelmassa on olennaiset tiedot uusille käyttäjille Cardioplexol-valmisteen tehokkaan ja turvallisen käytön varmistamiseksi.

Jatkuva EKG-seuranta on välttämätöntä, jotta sydämen sähköisen toiminnan muutokset voidaan havaita leikkauksen aikana.

Kardioplegian jälkeen sydämen defibrilloimiseksi tarvittavien laitteiden ja inotrooppisten tukilääkkeiden on oltava helposti saatavilla.

Annostus

Aloituseros:

Tavanomainen aloituseros on 100 ml:n kerta-annoksena annettava injektio käyttövalmistusta liuosta. Käyttövalmis liuos koostuu 95 ml:sta elektrolyyttiliuosta (liuos A) ja 5 ml:sta prokaiimiliuosta (liuos B).

Liuos on annettava välittömästi aortan pihdityksen jälkeen ja injektoidava nopeasti (10–15 sekunnin kuluessa). Jos sydän ei lakkaa lyömästä 10–15 sekunnin kuluessa, on erittäin tärkeää selvittää mahdollisia syitä, jotka saattavat vaatia välittömiä toimenpiteitä.

Näitä selvityksiä ovat muun muassa:

- Onko aortan tyven venttikanyyli vielä auki?
Jos vastaus on kyllä, voi olla, että kardioplegialiuos on suoraan eliminoitunut. Tässä tapauksessa sulje tai irrota ventti ja anna uusi aloituseros käyttövalmistusta liuosta.
- Onko aortan pihditys oikeassa asennossa?
Jos pihdityksellä ei saavuteta täydellistä sulkua, veren takaisinvirtaus voi estää kardioplegisen liuoksen vaikutuksen. Aseta tällaisessa tapauksessa aortan sulkeva pihti uudelleen paikalleen ja anna uusi aloituseros käyttövalmistusta liuosta.
- Onko potilaalla aorttaläpän vuoto, jota ei ole havaittu aiemmin?
Tässä tapauksessa käyttövalmis liuos on annettava suoraan sepelvaltimoaukkoihin sopivalla sepelvaltimokanyylillä.
- Onko potilaalla sydänkammion hypertrofia?
Jos vastaus on kyllä, anna 50–100 ml:n lisäannos (alkuperäisen injektion kokonaistilavuus = 150–200 ml).

Jos mikään näistä syistä ei päde ja sydän ei ole lakannut lyömästä, anna 50–100 ml:n lisäannos käyttövalmistusta liuosta.

Ylläpitoannos:

Kardiopleginen suojaus on toistettava, jos iskeemistä jaksoa on pidennettävä. Tyypillisesti toinen 100 ml:n annos käyttövalmistusta liuosta on annettava 45 minuutin kuluttua aortan pihdityksestä ja sen jälkeen 30 minuutin välein, kunnes sydämen reperfuusio on saavutettu.

Jos iskeemisen jakson pidennyksen odotetaan olevan alle 30 minuuttia, lisäannos voidaan pienentää 50 ml:aan. Muissa tilanteissa tai kammiohypertrofian yhteydessä on suositeltavaa antaa kokonainen 100 ml:n lisäannos.

Taulukko 1

	Injektion ajoitus	Tilavuus
--	--------------------------	-----------------

<i>Ensimmäinen injektio</i>		
<i>Aloitusannos</i>	<i>Tavanomainen tilanne:</i> - välittömästi aortan pihdityksen jälkeen	100 ml
	<i>Erityistilanteet:</i> - kammiohypertrofian yhteydessä tai muissa tilanteissa, joissa sydän on tavanomaista suurempi - jos sydämen toiminta jatkuu (mekaanisesti ja/tai sähköisesti) ja jos muut mahdolliset syyt on suljettu pois	lisäksi 50–100 ml (yhteensä = 150–200 ml) lisäksi 50–100 ml (yhteensä = 150–200 ml)
<i>Seuraavat annokset</i>		
2. annos	45 minuuttia aortan pihdityksen jälkeen	lisäannos 50–100 ml
3. annos	75 minuuttia aortan pihdityksen jälkeen	lisäannos 50–100 ml
4. annos	105 minuuttia aortan pihdityksen jälkeen	lisäannos 50–100 ml

Pediatriset potilaat

Cardioplexol-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Erityisryhmät

Sydämen hypertrofia ja muut tilanteet, joissa sydän on laajentunut

Vaikka asiaa ei ole nimenomaisesti tutkittu, nykyinen kliininen tietämys viittaa siihen, että aloitusannosta olisi nostettava 150–200 ml:aan. Jokaisen tätä seuraavan annoksen on oltava 100 ml, ja seuraavat annokset on annettava oikeaan aikaan (taulukossa 1 kuvatulla tavalla).

Aorttaläpän vuoto

Jos aorttaläpän vuodon vaikeusaste on > 1, käyttövalmiin liuoksen injektio aortan tyveen on vasta-aiheista, koska koronaarisuoniin pääsevän käyttövalmiin liuoksen määrä ei välttämättä riitä. Sen sijaan käyttövalmiin liuoksen annokset on injektoitava suoraan sepelvaltimoaukkoihin sopivan sepelvaltimokanyylin avulla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Heikentynyt maksan toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Antotapa

Yksityiskohtaiset tiedot käyttövalmiin kardioplegisen liuoksen valmistuksesta ovat kohdassa 6.6.

Valmiste on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan sepelvaltimeen. Cardioplexol liuos sydämenpysäytystä varten -injektio saa antaa vain sydänkirurgi, joka on saanut koulutuksen kyseisen lääkevalmisteen antamiseen ja jolla on kokemusta kyseisen lääkevalmisteen esikäsittelystä ja antamisesta. Sepelvaltimeen annettava injektio (aloitus- ja ylläpitoannokset) annetaan, kun käyttövalmis liuos on jäädytetty lämpötilaan 2–8 °C.

Cardioplexol-valmisteen osakomponentteja eli liuosta A ja liuosta B ei saa antaa erikseen.

Valmisteen antaminen:

- Kirurgi ottaa ensimmäisen 50 ml:n ruiskun ja liittää sen Luer-lock-liittimen avulla aortan kardioplegiakanyylin 3-tiehanaan.
- Ruiskua pidetään pystysuorassa ja kanyylistä aspiroidaan muutama ml verta liitännän tarkistamiseksi ja jotta kanyyli tyhjenee täysin ilmasta.
- Aortta suljetaan pihdityksellä.
- Ensimmäisen ruiskun koko sisältö käyttövalmista liuosta injektoidaan käsin nopeasti (noin 5 sekunnissa) aortan tyveen.
- Tyhjä ruisku irrotetaan ja korvataan välittömästi toisella 50 ml:n ruiskulla.
- Ilman poiston jälkeen toisen ruiskun sisältö annetaan nopeasti (noin 5 sekunnissa) samalla tavalla.

Varoitus:

- On suositeltavaa, että aorttaläppää seurataan transesofageaalisella kaikukardiografialla (TEE) anestesian aikana TAI anestesian indusoinnin jälkeen, jotta aorttaläpän toimivuus voidaan varmistaa. Jos potilaalla on aorttaläpän vuoto (vaikeusaste > 1), käyttövalmis Cardioplexol-liuos on annettava suoraan sepelvaltimoaukkoihin eikä aortan tyveen.
- Varmista, että aortan pihditys on asianmukaisesti paikallaan ja että aortta on täysin suljettu.
- Varmista, että aortan ventti on suljettu, ennen kuin kardiopleginen liuos injektoidaan aortan tyveen.
- Injektio on aloitettava viipymättä sen jälkeen, kun aortta on pihditetty.
- Kummankin 50 ml:n ruiskun sisältämä käyttövalmis liuos on annettava nopeasti (10–15 sekunnin kuluessa).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, etenkin prokaiinille, paikallispuudutteille (esterityyppisille), sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Cardioplexol-valmisteen antaminen potilaille, joilla on *myasthenia gravis*, voi lisätä lihasheikkoutta.

Potilailla, joilla on pseudokoliiniesteraasin puutos, voi ilmetä lisääntyneitä myrkytysoireita vaikuttavan aineen prokaiinin vuoksi.

Älä anna valmistetta, elleivät liuokset ole kirkkaita ja säiliöt vahingoittumattomia.

Suosittelujen valmistus- ja antotapojen noudattamatta jättäminen voi lisätä sydänlihaskvaurion riskiä (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Käyttövalmista Cardioplexol-liuosta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Prokaiini pidentää ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Prokaiini vähentää sulfonamidien vaikutusta.

Prokaiinia ei saa käyttää samanaikaisesti koliiniesteraasin estäjien kanssa. Fysostigmiini ja muut koliiniesteraasin estäjät voivat vähentää prokaiinin metaboliaa ja siten lisätä sen vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cardioplexol liuos sydämenpysäytystä varten -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Cardioplexol-valmistetta saa antaa raskaana olevalle naiselle vain, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Cardioplexol-valmistetta saa antaa imettävälle naiselle vain, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Cardioplexol-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Cardioplexol-valmistetta saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset ovat vastaavia kuin avosydänleikkauksissa yleensä, ja niihin kuuluvat sydäninfarkti, poikkeamat elektrokardiogrammissa ja rytmihäiriöt, kuten kammiovärinä. Spontaani palautuminen kardioplegisestä sydämenpysäytyksestä voi viivästyä ja tahdistinta saatetaan tarvita. Sydämen toiminnan palauttaminen saattaa vaatia defibrillointia.

Kliinisessä tutkimuksessa seuraavien haittatapahtumien arvioitiin ainakin mahdollisesti liittyvän Cardioplexol-valmisteeseen.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina.

Esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Sydän:

Melko harvinainen: kuolema

Tuntematon: rytmihäiriöt, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot:

Melko harvinainen: lääkitysvirhe

Tuntematon: lääkevalmisteen viivästynyt vaikutus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Liuksen liiallinen anto voi johtaa sydänlihaksen verisuoniston tarpeettomaan laajentumiseen ja vuotoon perivaskulaariseen sydänlihakseen, mikä voi aiheuttaa kudosturvotusta. Kun kardioplegista liuosta annetaan suuria määriä, osa siitä voi päästä systeemiseen verenkiertoon ja aiheuttaa hemodiluutiota ja elektrolyyttihäiriöitä.

Cardioplexol-valmisteen yliannostustapauksia ei ole raportoitu vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa tai valmisteen tavanomaisessa käytössä.

Yliannostuksen jälkeen on ryhdyttävä asianmukaisiin tukitoimenpiteisiin.

Sydämen, verenkierron ja hengityselimistön toiminnan ylläpitämiseksi on toteutettava asianmukaisia tukitoimenpiteitä:

- Apnea: Saattaa olla tarpeen käyttää teko hengitystä.
- Verenkiertovajaus: Vasopressori ja suonensisäinen nesteytys.
- Kouristukset: Happi ja laskimoon annettava diatsepaami.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: infuusiokonsentraatit; elektrolyyttiliuokset, kardioplegialiuokset.
ATC-koodi: B05XA16

Cardioplexol aiheuttaa sydämen nopean ja täydellisen pysähtymisen (kardioplegian). Kardioplegia on otettu käyttöön useita vuosia sitten, ja se on nykyään yleisesti hyväksytty sydänlihaksen suojausmenetelmä sydänleikkauksen aikana. Kardioplegia lisää merkittävästi avosydänleikkausten turvallisuutta.

Kardioplegisen liuksen käyttö suojaa sydänlihasta aiheuttamalla nopean ja täydellisen diastolisen pysähdyksen. Tämä minimoi sydänlihaksen energiantarpeen ja ehkäisee iskeemisiä vaurioita pysäytysvaiheen aikana.

Cardioplexol-valmisteen vaikuttavien aineiden tärkeimmät vaikutukset ovat:

- Kalium aiheuttaa nopean diastolisen pysähtymisen

- Magnesium estää magnesiumin häviämistä soluista, mikä varmistaa, että magnesiumia on saatavilla entsyymien kofaktoriksi. Lisäksi magnesium vähentää energiankulutusta torjumalla kalsiumin vaikutuksia sydämen eksitaatio-kontraktiomekanismiin. Magnesiumilla on myös osoitettu olevan heikko sydäntä pysäyttävä vaikutus. Magnesiumionit voivat auttaa vakauttamaan sydänlihaskalvoa estämällä myosiinifosforylaasia, mikä säästää ATP-varantoja iskemian jälkeistä toimintaa varten.
- Prokaiinihydrokloridi, joka on esterityyppinen paikallispuudute, estää hermoimpulssien syntymistä ja johtumista vähentämällä hermokalvon ionien läpäisevyyttä. Prokaiinihydrokloridilla on siis sydänlihasta suojaavia vaikutuksia, kun sitä lisätään kardioplegisiin liuoksiin.
- Ksylitoli toimii osmoottisena aineena.

Kliininen teho ja turvallisuus

Cardioplexol-valmistetta verrattiin Buckbergin liuokseen yhdessä yksinkertaisesti sokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin valmisteen tehoa välittömän ja pitkäkestoisen diastolisen kardioplegisen pysäytyksen aikaansaamiseksi avosydänleikkauksen aikana. Tutkimukseen osallistui 240 arvioitavissa olevaa potilasta, joille oli tehtävä primaarinen elektiivinen sydämen sepelvaltimon ohitusleikkaus ja/tai sydämen läpän korjausleikkaus/tekoläppäleikkaus. Näistä potilaista 119 sai tätä lääkevalmistetta.

100 ml:n kerta-annos Cardioplexol-valmistetta osoittautui tehokkaaksi suojaukseksi sydänsoluille iskeemisen jakson aikana, mikä mahdollisti sydämen toiminnan nopean ja täydellisen palautumisen pysäytyksen jälkeen.

Ensisijaisen päätetapahtuman (TnT) suurin havaittu mediaaniarvo oli 0,8 ng/ml molemmissa hoitoryhmissä: keskiarvot olivat 0,83 Cardioplexol-valmistelle ja 0,78 Buckbergin liuokselle. Ensisijaisen päätetapahtuman ITT-analyysissä Cardioplexol-valmisteen ei voitu osoittaa olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) Buckbergin liuoksen kanssa. Ensimmäisten 24 tunnin aikana mitatun maksimaalisen TnT-arvon osalta muokattu protokollan mukainen populaatio, johon kuuluivat molempien ryhmien kaikki potilaat lukuun ottamatta kuutta potilasta, joilla oli vaikea poikkeama Cardioplexol-valmisteen anto-ohjelmasta, osoitti kuitenkin, että Cardioplexol oli vähintään samanveroinen (non-inferior) Buckbergin liuoksen kanssa; 95 prosentin luottamusvälin yläraja oli 1,16.

Kun huomioitiin TnT-arvot 6 tuntia reperfuusion jälkeen, Cardioplexol-valmiste osoittautui vähintään samanveroiseksi (non-inferior) Buckbergin liuoksen kanssa kaikissa analyyseissä. 6, 12 ja 24 tuntia sepelvaltimoreperfuusion jälkeen kummassakaan ryhmässä saadut tulokset eivät poikenneet merkittävästi toisistaan. Tämä koskee myös CK- ja CK-MB-enimmäisarvoa sekä CK- ja CK-MB-arvoa 3, 6, 12 ja 24 tunnin kohdalla. Tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman (CK-MB:n enimmäisarvo ensimmäisen 24 tunnin aikana) tulokset olivat lähellä ensisijaisen päätetapahtuman tuloksia ilman ryhmien välisiä eroja. Muiden toissijaisten päätetapahtumien tärkeimmät löydökset olivat Cardioplexol-ryhmässä aortan pihdityksen ja täydellisen sydämen pysähdyksen välisen ajan erittäin merkitsevä lyheneminen (geometrisen keskiarvon suhde 0,18; 95 %:n CI 0,15–0,22, $p < 0,001$) ja defibrillaatio-osuuden merkitsevä väheneminen aorttapihdin aukaisun ja sepelvaltimoiden reperfuusion jälkeen (riskisuhde 0,29; 95 %:n CI 0,18–0,47, $p < 0,001$). Löydökset vahvistivat nopeamman sydämenpysähdyksen hyödyn sekä sen, että Cardioplexol-ryhmässä tarvittiin vähemmän lisäinfuusioita.

Viive kardioplegisen injektion ja sydämenpysähdyksen välillä oli kymmenen kertaa lyhyempi Cardioplexol-ryhmässä kuin Buckberg-ryhmässä. Mediaaniaika sydämenpysähdykseen ja mediaaniviive aortan pihdityksen ja sydämenpysähdyksen välillä erosivat ryhmien välillä: ajat olivat 7 ja 12 sekuntia Cardioplexol-valmisteen ja 70 ja 71 sekuntia Buckbergin kardioplegialiuoksen osalta. Vaikka mediaani on vertailukelpoinen molemmissa ryhmissä, viiveessä ennen sinusrytmien palautumista on taipumusta pidentymiseen vähintään 25 prosentissa Buckberg-ryhmän tapauksista.

Cardioflexol-ryhmässä havaittiin myös, että katekoliamiinien kumulatiivinen annos ensimmäisen 24 tunnin aikana (geometristen keskiarvojen suhde 0,71, 95 %:n CI 0,52–0,98, $p = 0,035$) pieneni ja teho-osastolla olon kesto (aikasuhte 0,86, 95 %:n CI 0,78–0,95, $p = 0,003$) lyheni.

Defibrillaatio-osuus osoitti, että noin puolet Buckberg-ryhmän potilaista (51 %) tarvitsi defibrillointia leikkauksen lopussa (näistä 85 % tarvitsi sisäistä defibrillointia). Sen sijaan Cardioflexol-ryhmässä vain 13 % potilaista tarvitsi sähköistä rytminsiirtoa toimenpiteen lopussa (joista 87 % sisäistä defibrillointia). Sydämen onnistuneeseen defibrillaatioon tarvittavien iskujen määrä ja voimakkuus oli hieman alhaisempi Cardioflexol-ryhmässä.

Lisäksi laajamittainen käyttö sairaalaympäristössä avoimessa tutkimuksessa noin 13 vuoden aikana (2008–2021) yli 12 000 aikuispotilaalle, joille tehtiin sydänleikkaus kehon ulkopuolisen verenkierron avulla, on osoittanut Cardioflexol-lääkevalmisteen tehon ja turvallisuuden.

Vaiheen III tutkimuksessa tutkittiin koulutusohjelman vaikutuksia Cardioflexol-valmisteen oikeiden antojen määrään 157:llä 18–80-vuotiaalla potilaalla, joille tehtiin primaarinen elekttiivinen ohitusleikkaus (CABG) ja/tai sydänlähän korjausleikkaus/tekoläppäleikkaus täydellisen sternotomian tai hemisternotomian kautta sydämenpysähdyksen aikana ja sydän-keuhkokoneen avustuksella. Tutkimuksen tavoitteena oli lisätä Cardioflexol-valmisteen oikean annostelun todennäköisyyttä ja pienentää samalla annosteluvirheiden riskiä. Tutkimuksen osa I koostui koulutusohjelmasta, joka oli tarkoitettu suunniteltuihin sydänkirurgisiin toimenpiteisiin osallistuville kirurgeille ja muulle sairaalahenkilökunnalle. Osa II ($n = 57$, koulutusryhmä) sisälsi kirurgisia toimenpiteitä kahdelle potilaalle valmentajan valvonnassa, minkä jälkeen tehtiin leikkaus neljälle muulle potilaalle ($n = 100$, analyysiryhmä).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien poikkeamien määrä (%) Cardioflexol-valmisteen oikeasta käytöstä. Analyysiryhmässä ei havaittu merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, joten onnistumisprosentti oli 100 % (kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli 96,4; 100) sellaisilla kirurgeilla, joilla ei ollut aiempaa kokemusta Cardioflexol-valmisteen käytöstä. Injektion oikean ajoituksen, keston ja tilavuuden suhteen ei ollut poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

Toissijaisten päätetapahtumien TnT:n ja CK-MB:n osalta ryhmissä ei havaittu eroja koronaarireperfuusion jälkeisten mediaanin enimmäisarvojen ja eri ajankohtina mitattujen mediaaniarvojen välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Cardioflexol-valmisteen käytöstä kardioplegian käytössä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Koska Cardioflexol-valmistetta käytetään yksinomaan sydämenpysähdyksen aikaansaamiseen avosydänleikkauksen aikana, farmakokineettistä profiilia ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cardioflexol-valmisteella ei ole tehty ei-kliniisiä tutkimuksia. Cardioflexol-valmisteen yksittäisistä komponenteista on kuitenkin saatavilla rajoitetusti toksikologisia tietoja. Nämä saatavilla olevat ei-kliniiset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Cardioplexol-kardioplegia liuoksen käytöstä ei odoteta aiheutuvan ympäristövaikutusten riskiä. Lisätutkimukset Cardioplexol-kardioplegialiuoksen ainesosien mahdollisista ympäristövaikutuksista eivät ole tarpeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cardioplexol, liuos A:

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Cardioplexol, liuos B:

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kirjallisuudessa on kuvattu prokaiinin ja magnesiumsulfaatin fysikaalista yhteensopimattomuutta, joka johtaa hiukkasten muodostumiseen. Yhteensopimattomuus on riippuvainen ajasta. Tämän mahdollisen yhteisvaikutuksen välttämiseksi Cardioplexol-valmisteen liuos A ja liuos B sekoitetaan juuri ennen käyttöä. Sekoitettu käyttövalmis Cardioplexol-liuos voidaan säilyttää jääkaapissa 1 tunnin ajan alkuperäisessä injektiopullossa 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.3 Kesto aika

1 vuosi

Käyttökuntoon saatettu liuos (liuoksen A ja liuoksen B seos) voidaan säilyttää alkuperäisessä lasisessa injektiopullossa 2–8 °C:n lämpötilassa tunnin ajan ennen kuin se siirretään annosteluruiskuun aspiroimalla. Kun lääkevalmiste on vedetty injektiopullosta, se on käytettävä 15 minuutin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cardioplexol, liuos A: Tyypin 1 lasista valmistettu 100 ml:n injektiopullo, joka sisältää 95 ml liuosta. Injektiopullo on suljettu kumitulpalla, alumiinisella repäisykorkilla ja polypropyleenistä valmistetulla suojakorkilla.

Cardioplexol, liuos B: 5 ml:n kertakäyttöinen BD Sterifill SCF™ Crystal Clear Polymer (CCP) -ruisku.

Liuoksen A sisältävä injektiopullo ja alumiinipussi, jonka sisällä on liuoksen B sisältävä esitäytetty ruisku ja ruostumattomasta teräksestä valmistettu, steriili 18 G:n neula, on pakattu läpinäkyvään polykarbonaattimuovirasiaan. Muovirasia on pakattu tarralla suljettuun pahvirasiaan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiin kardioplegisen liuoksen valmistaminen

Käyttövalmiin Cardioplexol-liuoksen saa valmistaa tämälntyyppisiin toimenpiteisiin pätevytynyt henkilökunta (esim. leikkaushoitaja).

Ennen käyttöä molemmat komponentit sisältävä suljettu rasia on säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa vähintään 3 tunnin ajan, jotta lääkevalmiste saavuttaa oikean lämpötilan. Koska voi olla tarpeen antaa lisäannoksia Cardioplexol-valmistetta, jääkaapissa on säilytettävä toimenpiteen aikana lisäksi vähintään kahta suljettua Cardioplexol-rosiaa.

Käyttövalmis Cardioplexol-liuos syntyy, kun (ruiskussa oleva) liuos B injisoidaan steriilisti liuoksen A sisältävään injektiopulloon.

Pätevän henkilökunnan suorittama valmistelu:

- Avaa alumiinipussi, joka sisältää 5 ml:n ruiskun (liuos B).
- Kiinnitä Cardioplexol-valmisteen mukana toimitettu neula (18 G:n neula).
- Irrota injektiopullon (liuos A) kumitulpan peittävä alumiininen repäisykorkki.
- Desinfioi kumitulppa.
- Lävistä kumitulppa neulalla ja injisoi 5 ml:n ruiskun sisältö (liuos B) injektiopulloon (liuos A).
- Vedä neula ja ruisku pois injektiopullosta.
- Ravista injektiopulloa varovasti mutta kuitenkin niin, että kumitulppa pysyy steriilinä.
- Anna injektiopullo pätevälle henkilökunnan jäsenelle niin, että vastaanottajan on helppo lävistää kumitulppa.

Pätevän henkilökunnan suorittama valmistelu:

- Ota esille 2 steriiliä 50 ml:n Luer-lock-ruiskua.
- Yhdistä yksi ruisku 14 G:n neulaan.
- Lävistä pätevän henkilökunnan jäsenen antama injektiopullo (varovasti, itse injektiopullo ei ole steriili).
- Vedä 50 ml **käyttövalmista** Cardioplexol-liuosta ruiskuun.
- Irrota ruisku neulasta.
- Liitä toinen ruisku neulaan ja vedä loput 50 ml käyttövalmista Cardioplexol-liuosta ruiskuun.
- Irrota ruisku neulasta (joka jää injektiopulloon ja jonka pätevä henkilökunta hävittää).
- Poista varovasti ilma molemmista ruiskuista.
- Pidä molemmat ruiskut pöydällä valmiina kirurgin käyttöön.

Varoitus:

- Liuoksen A (95 ml:n injektiopullo) ja liuoksen B (5 ml:n ruisku) saa sekoittaa aikaisintaan 30 minuuttia ennen kuin kirurgi antaa lääkevalmisteen.
- Käyttövalmis liuos (liuoksen A ja liuoksen B sekoitus) voidaan säilyttää alkuperäisessä lasisessa injektiopullossa 2–8 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan.
- Kun käyttövalmis liuos on siirretty kahteen 50 ml:n ruiskuun, se on injektioitava sepelvaltimoihin 15 minuutin kuluessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIT Gesundheit GmbH
Thaerstrasse 4a

47533 Kleve
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34198

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cardioplexol lösning för kardioplegi

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lösning A:

95 ml innehåller:	magnesiumsulfatheptahydrat	4,0 g	(16,2 mmol)
	kaliumklorid	0,746 g	(10,0 mmol)
	xylitol	4,5 g	(29,6 mmol)

Lösning B:

5 ml innehåller:	prokainhydroklorid	0,3 g	(1,1 mmol)
------------------	--------------------	-------	------------

Cardioplexol färdigberedd lösning (består av lösning A och lösning B):

100 ml innehåller:	magnesiumsulfatheptahydrat	4,0 g	(16,2 mmol)
	kaliumklorid	0,746 g	(10,0 mmol)
	xylitol	4,5 g	(29,6 mmol)
	prokainhydroklorid	0,3 g	(1,1 mmol)

Osmolalitet 850 mOsm/l

pH ca. 6

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för kardioplegi

Cardioplexol är ett tvåkomponentsystem:

Cardioplexol lösning A: är en klar, färglös lösning.

Cardioplexol lösning B: är en klar, ljusgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cardioplexol är avsett för vuxna för att inducera omedelbart och förlängt diastoliskt kardioplegiskt hjärtstopp vid öppen hjärtkirurgi med konventionell extrakorporeal cirkulation (CECC) eller koronar bypasskirurgi med minimal extrakorporeal cirkulation (MECC).

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för intrakoronar administrering under hjärt-lung-bypass när hjärtats cirkulation är isolerat från den systemiska cirkulationen.

Injektion av Cardioplexol lösning för kardioplegi ska endast utföras av hjärtkirurg som är upplärd och van med dess beredning och administrering. Ett utbildningsprogram för sjukvårdspersonal finns tillgängligt som tillhandahåller viktig information för nya användare för att säkerställa effektiv och säker användning med Cardioplexol.

Kontinuerlig EKG-övervakning är nödvändigt för att upptäcka förändringar i hjärtats elektriska aktivitet under operationen.

Lämplig utrustning för att defibrillera hjärtat efter kardioplegi samt läkemedel för inotrop stöd ska finnas nära till hands.

Dosering

Startdos:

Den vanliga startdosen är en engångsinjektion på 100 ml färdigberedd lösning. Den färdigberedda lösningen består av 95 ml elektrolytlösning (lösning A) och 5 ml prokainlösning (lösning B).

Lösningen ska administreras omedelbart efter avstängning av aorta och ska injiceras snabbt (inom 10-15 sekunder). Om hjärtat inte slutar slå inom 10-15 sekunder så är det viktigt att kontrollera möjliga orsaker som kräver omedelbar åtgärd.

Dessa kontroller innefattar:

- Är dräneringskanylen vid aortaroten fortfarande öppen?
Om ja, så kan det mycket väl vara så att kardioplegilösningen har eliminerats omedelbart. Om så är fallet, stäng eller koppla ifrån ventilen och administrera en ny startdos av den färdigberedda lösningen.
- Är kärklämman på aorta korrekt positionerad?
Om klämman inte skapar fullständig ocklusion kommer ett blodflöde i retrograd riktning att försämra kardioplegilösningens verkan. Om så är fallet, omplacera kärklämman på aorta och administrera en ny startdos av färdigberedd lösning.
- Finns en aortaklaffinsufficiens som inte har upptäckts tidigare?
Om så är fallet ska den färdigberedda lösningen administreras direkt in i koronarosterna med en lämplig kranskärlskanyl.
- Finns en kammarhypertrofi?
Om ja, administrera en kompletterande dos på 50-100 ml (total volym för initial injektion = 150-200 ml).

Om ingen av dessa möjliga orsaker gäller och om hjärtat inte slutar slå, administrera ytterligare en dos på 50-100 ml av färdigberedd lösning.

Underhållsdos:

Det kardioplegiska skyddet måste återupprepas om den ischemiska perioden måste förlängas. I normalfallet ska en andra dos på 100 ml av den färdigberedda lösningen administreras 45 minuter efter att aorta stängts av, och sedan var 30:e minut tills hjärtat reperfunderas.

Om förlängningen av den ischemiska perioden förväntas vara kortare än 30 minuter, kan tilläggsdosen minskas till 50 ml. I övriga situationer eller vid kammarhypertrofi så rekommenderas det att administrera ytterligare en full dos på 100 ml.

Tabell 1

	Tidpunkt för injektion	Volym
<i>Första injektion</i>		

Startdos	Normalfall: - Omedelbart efter aortaavstängning	100 ml
	Särskilda situationer: - vid kammarhypertrofi eller andra tillstånd där hjärtat är större än normalt - vid kvarstående hjärtaktivitet (mekanisk och/eller elektrisk), och om andra möjliga orsaker har uteslutits	ytterligare 50-100 ml (totalt = 150-200 ml) ytterligare 50-100 ml (totalt = 150-200 ml)
Upprepningar		
Andra dosen	45 minuter efter aortaavstängning	ytterligare 50-100 ml
Tredje dosen	75 minuter efter aortaavstängning	ytterligare 50-100 ml
Fjärde dosen	105 minuter efter aortaavstängning	ytterligare 50-100 ml

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Cardioplexol för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Hjärthypertrofi eller andra tillstånd med förstorat hjärta

Även om det inte har studerats specifikt så tyder tillgänglig klinisk kunskap på att startdosen ska ökas till 150-200 ml. Varje ytterligare dos ska vara 100 ml och administreras vid rätt tidpunkt (som beskrivs i Tabell 1).

Aortaklaffinsufficiens

Vid aortaklaffinsufficiens med en svårighetsgrad på >1 är injektion med färdigberedd lösning in i aortaroten kontraindicerat eftersom otillräcklig mängd lösning kan nå ut till hjärtats kranskärl. I stället ska dosen av färdigberedd lösning injiceras direkt in i koronarosterna med en lämplig kanyl.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig.

Äldre (65 år eller äldre)

Ingen dosjustering är nödvändig.

Administreringssätt

För detaljerad information om beredning av den färdigberedda kardioplegilösningen, se avsnitt 6.6.

Läkemedlet är endast avsett för intrakoronär administrering. Injektion av Cardioplexol lösning för kardioplegi ska endast utföras av hjärtkirurg som är utbildad i och van med dess beredning och administrering. Den intrakoronära injektionen (start- och underhållsdoser) ges med färdigberedd lösning kylt till 2-8 °C.

De enskilda komponenterna av Cardioplexol, lösning A och lösning B, får inte administreras separat.

Administrering:

- kirurgen tar den första 50 ml sprutan och ansluter den via Luer-lock till en trevägskran på kardioplegikanylen i aorta.
- sprutan hålls vertikalt och några milliliter blod aspireras från kanylen för att säkerställa att den är ansluten och tillse att kanylen är avluftad.
- aorta stängs av med kärklämna.
- hela innehållet i den första sprutan med färdigberedd lösning injiceras manuellt och snabbt (inom cirka 5 sekunder) in i aortaroten.
- den tomma sprutan kopplas bort och ersätts omedelbart med den andra 50 ml sprutan.
- efter avluftning administreras innehållet i den andra sprutan snabbt (cirka 5 sekunder) på samma sätt.

Försiktighet:

- Det är rekommenderat att övervaka aortaklaffen med transesofageal ekokardiografi under anestesi ELLER efter anestesiinduktion i syfte att verifiera att aortaklaffen inte läcker. Vid aortaklaffinsufficiens (svårighetsgrad >1) ska Cardioplexol färdigberedd lösning administreras direkt in i koronarosterna och inte in i aortaroten.
- Säkerställ att kärklämman över aorta är korrekt positionerad och att aortan är fullständigt avstängd.
- Säkerställ att aortadränaget är stängd innan kardioplegilösningen injiceras in i aortaroten.
- Injektionen ska påbörjas utan dröjsmål efter aortaavstängning.
- Innehållet i båda 50 ml sprutorna med färdigberedd lösning ska administreras snabbt (inom 10-15 sekunder).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, särskilt prokain, lokalanestetika (estertyp), sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering av Cardioplexol till patienter med myastenia gravis kan öka muskelsvagheten.

Patienter som lider av brist på pseudokolinesteras kan uppleva ökade toxiska symtom på grund av den aktiva substansen prokain.

Administrera inte lösningarna såvida de inte är klara och behållarna är oskadade.

Underlåtenhet att följa de rekommenderade metoderna för beredning och administrering kan öka risken för myokardskada (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cardioplexol färdigberedd lösning får inte blandas med andra läkemedel.

Prokain förlänger effekten av icke-depolariserande muskelavslappande substanser.

Prokain minskar effekten av sulfonamider.

Prokain ska inte användas samtidigt som kolinesterashämmare. Fysostigmin och andra kolinesterashämmare kan minska metabolismen av prokain och därmed öka dess effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Cardioplexol lösning för kardioplegi hos gravida kvinnor.

Cardioplexol ska endast ges till gravida kvinnor om det är klart indicerat.

Amning

Cardioplexol ska endast ges till ammande kvinnor om det är klart indicerat.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekten av Cardioplexol på fertiliteten hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats hos patienter vilka fått Cardioplexol är förknippade med öppen hjärtkirurgi och inkluderar hjärtinfarkt, onormalt EKG, arytmier såsom kammarflimmer. Spontan återhämtning från framkallat hjärtstopp kan vara fördröjd och kan senare kräva användning av en pacemaker. Defibrillering kan vara nödvändig för att återställa hjärtfunktion. I kliniska studier klassificerades följande biverkningar som åtminstone möjligen relaterade till Cardioplexol.

Biverkningarna anges nedan enligt organsystem och absolut frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Hjärtat

Mindre vanliga: Dödsfall

Ingen känd frekvens: Arytmi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: Felmedicinering

Ingen känd frekvens: Fördröjd läkemedelseffekt

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

För allt för stor tillförsel av lösningen kan leda till onödig dilatation av hjärtats blodkärl och läckage in i det perivaskulära myokardiet, vilket möjligen kan orsaka vävnadsödem. Vid tillförsel av stora volymer av kardioplegilösning, kan en del av lösningen komma in i den systemiska cirkulationen och orsaka hemodilution och elektrolytstörningar.

Inga fall av överdosering med Cardioplexol har rapporterats under kliniska fas III-studier eller vid rutinanvändning.

Vid en överdos ska lämpliga stödåtgärder vidtas.

Lämpliga stödåtgärder för att upprätthålla hjärtcirkulation och respiratoriska funktioner ska tillämpas:

- Andningsstillstånd: Det kan vara nödvändigt att ge konstgjord andning.
- Cirkulationssvikt: Vasopressor och intravenösa vätskor.
- Kramper: Syrgas och intravenös diazepam.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Infusionskoncentrat; elektrolytlösningar, kardioplegilösningar
ATC-kod: B05XA16

Cardioplexol orsakar snabbt och fullständigt hjärtstopp (kardioplegi). Kardioplegi introducerades för många år sedan och är allmänt accepterad som den främsta metoden för att skydda myokardiet under hjärtkirurgi. Den har nämnvärt ökat säkerheten vid öppen hjärtkirurgi.

Användning av kardioplegilösning skyddar myokardiet genom att inducera ett snabbt och fullständigt diastoliskt hjärtstopp. Detta minimerar hjärtats energibehov och förhindrar ischemisk skada under hjärtstoppet.

De huvudsakliga effekterna av de aktiva substanserna i Cardioplexol är:

- Kalium inducerar snabbt diastoliskt hjärtstopp.
- Magnesium förhindrar förlust av cellulärt magnesium och bevarar därmed dess roll som en enzymatisk kofaktor. Magnesium minskar även energikonsumtionen genom att motverka kalciums verkan på excitations-kontraktionskopplingen. Magnesium har även visats ha en svagt hjärtstoppande verkan. Magnesiumjoner kan stabilisera myokardiets membran genom inhibering av myosinofosorylas som skyddar ATP-reserver för postischemisk aktivitet.
- Prokainhydroklorid, ett lokalanestetika av estertyp, blockerar generering och konduktion av nervimpulser genom att minska permeabiliteten av joner i nervmembranet samt uppvisar hjärtmuskelskyddande effekter när det tillsätts till kardioplegilösningar.
- Xylitol verkar som ett osmotiskt medel.

Klinisk effekt och säkerhet

Cardioplexol studerades mot Buckberg lösning i en enkelblind, randomiserad studie med avseende på dess effekt att inducera omedelbar och förlängd diastoliskt framkallat hjärtstopp under öppen hjärtkirurgi. Studien inkluderade 240 utvärderingsbara patienter som behövde primär elektiv koronar bypasskirurgi och/eller en hjärtklaffsreparation/-byte, varav 119 fick läkemedlet.

En engångsdos på 100 ml av Cardioplexol visades vara effektivt i att skydda hjärtcellerna under den ischemiska perioden, vilket möjliggör en snabb och fullständig reversibilitet av hjärtstoppet.

Med avseende på det primära effektmåttet, TnT, så observerades ett maximalt medianvärde på 0,8 ng/ml i båda behandlingsgrupperna, medelvärdet var 0,83 för Cardioplexol och 0,78 för Buckberg lösning. ITT-analysen för det primära effektmåttet kunde inte visa non-inferiority för Cardioplexol jämfört med Buckberg. Maximalt TnT-värde under de första 24 timmarna, en modifierad per protokollpopulation som inkluderade alla patienterna från båda behandlingsgrupperna förutom 6 patienter med allvarliga avvikelser från administreringsprotokollet för Cardioplexol, visade däremot non-inferiority för Cardioplexol jämfört med Buckberg med en övre gräns för 95% konfidensintervall (KI) på 1,16.

Om man tar hänsyn till TnT-värden vid 6 timmar efter reperfusion, så visades non-inferiority för Cardioplexol jämfört med Buckberg i alla analyser. Resultaten som uppmättes vid 6, 12 och 24 timmar efter koronar reperfusion skiljde sig inte signifikant mellan de två grupperna. Detta gäller även maxvärdet för CK och CK-MB och CK och CK-MB vid 3, 6, 12 och 24 timmar. Resultaten för det huvudsakliga sekundära effektmåttet (maxvärde för CK-MB under de första 24 timmarna) överensstämde med resultaten för det primära effektmåttet, utan skillnader mellan grupperna. Huvudsakliga fynd för de övriga sekundära effektmåtten var betydligt signifikant minskning i tiden mellan att kärklämman applicerats på aorta och fullständigt hjärtstopp för Cardioplexolgruppen (geometrisk medelkvot 0,18; 95% KI 0,15–0,22; $p < 0,001$) och i defibrilleringsandelen efter att kärklämman avlägsnats från aorta och koronar reperfusion (riskkvot 0,29; 95% KI 0,18–0,47; $p < 0,001$). Detta bekräftade fördelen med det snabbare hjärtstoppet samt det minskade behovet av en reinfusionsdos i Cardioplexolgruppen.

Fördröjningen mellan kardioplegiinjektion och hjärtstopp var 10 gånger kortare i Cardioplexolgruppen jämfört med Buckberggruppen. Mediantiden till hjärtstopp och medianfördröjning mellan att kärklämman applicerats på aorta och hjärtstopp skiljde sig mellan grupperna, 7 respektive 12 sekunder för Cardioplexol och 70 respektive 71 sekunder för Buckberg kardioplegi. Trots att medianen är jämförbara mellan grupperna så visar fördröjningen innan sinusrytmen återställs en tendens till förlängning i åtminstone 25% av fallen i Buckberggruppen.

Den kumulativa dosen av katekolaminer under de första 24 timmarna (geometrisk medelkvot 0,71; 95% KI 0,52–0,98; $p = 0,035$) och längden på intensivvårdsvistelse (tidskvot 0,86; 95% KI 0,78–0,95; $p = 0,003$) visade sig också vara lägre i Cardioplexolgruppen.

Defibrilleringsandelen visade att omkring hälften av patienterna i Buckberggruppen (51%) behövde en defibrillering vid slutet av operationen (varav 85% var intern defibrillering). Endast 13% av patienterna i Cardioplexolgruppen behövde en elkonvertering vid slutet av ingreppet (varav 87% var intern defibrillering). Antalet elektriska stötar och intensiteten som krävdes för att framgångsrikt defibrillera hjärtat var något lägre i Cardioplexolgruppen.

Ytterligare så fastställdes effekt och säkerhet av detta läkemedel med omfattande användning i en öppen studie i sjukhusmiljö där fler än 12 000 vuxna patienter genomgick hjärtkirurgi med extrakorporeal cirkulation under en period på cirka 13 år (2008–2021).

Effekten av ett utbildningsprogram på andelen korrekta administreringar av Cardioplexol undersöktes i en fas III-studie med 157 patienter i ålder 18–80 år som genomgick primär elektiv koronar bypasskirurgi och/eller en hjärtklaffsreparation/-byte med fullständig eller hemisternotomi under

hjärtstopp och med hjälp av en hjärtlungmaskin. Studiens syfte var att öka sannolikheten för korrekt administrering av Cardioplexol och därmed minska risken för administreringsfel. Första delen av studien bestod av ett utbildningsprogram för kirurger och annan sjukhuspersonal som är involverad i planeringen av hjärtkirurgiska ingrepp. Andra delen (n=57; träningsset) innefattade kirurgisk intervention i 2 patienter under översyn av en instruktör, följt av kirurgi på ytterligare 4 patienter (n=100; analysset).

Studiens primära effektmått var antalet (%) större avvikelser från korrekt administrering av Cardioplexol. Inga större protokollavvikelser observerades i analyssetet, därmed var framgångsgraden för träning av kirurger utan någon tidigare erfarenhet av Cardioplexol, 100% med en tvåsidigt 95% konfidensintervall på [96,4; 100]. Det var inga protokollavvikelser gällande korrekt tidpunkt för injektion, varaktighet och volym.

För de sekundära effektmåtten TnT och CK-MB så var det inga skillnader mellan grupperna för maximala medianvärden och medianvärden under olika tidpunkter efter koronar reperfusion.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Cardioplexol för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kardioplegi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ingen farmakokinetisk profil är tillgänglig, då Cardioplexol uteslutande används för att framkalla hjärtstopp under öppen hjärtkirurgi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska studier har utförts med Cardioplexol. Det finns däremot begränsade toxikologiska data tillgängligt för de enskilda komponenterna i Cardioplexol. Dessa tillgängliga prekliniska data visar inga särskilda risker för människa.

Inga risker för miljöeffekter till följd av användning av Cardioplexol lösning för kardioplegi är förväntat. Inga ytterligare studier på möjliga miljöeffekter av de aktiva substanserna i Cardioplexol lösning för kardioplegi är nödvändiga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cardioplexol lösning A:

Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

Cardioplexol lösning B:

Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

I litteratur beskrivs en fysisk inkompatibilitet för prokain med magnesiumsulfat, vilken leder till bildning av partiklar. Denna inkompatibilitet är tidsberoende. För att undvika denna potentiella

interaktion ska Cardioplexol lösning A och Cardioplexol lösning B blandas strax före användning. Den färdigberedda Cardioplexol lösningen kan förvaras i kylskåp vid 2-8 °C i 1 timme i den ursprungliga injektionsflaskan.

6.3 Hållbarhet

1 år

Efter beredning (blandning av lösning A och lösning B) så kan lösningen förvaras i den ursprungliga injektionsflaskan av glas vid 2-8 °C i 1 timme, innan den överförs till administreringssprutan genom aspiration. När lösningen har dragits från injektionsflaskan ska den användas inom 15 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cardioplexol lösning A: 100 ml injektionsflaska av glas typ 1 fylld med 95 ml lösning. Injektionsflaskan är förseglad med en gummipropp, ett snäpplock av aluminium och säkerhetslock av polypropen.

Cardioplexol lösning B: 5 ml BD Sterifill SCF™ Crystal Clear Polymer (CCP) spruta för engångsbruk.

Injektionsflaskan (innehåller lösning A) är placerad i en genomskinlig plastlåda (polykarbonat) tillsammans med en aluminiumpåse innehållande en förfylld spruta (innehåller lösning B) och en steril 18 G nål i rostfritt stål. Plastlådan ligger i en pappkartong som förseglas med en klisterlapp.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av färdigberedd kardioplegilösning

Cardioplexol färdigberedd lösning ska beredas av personal som är kvalificerad för denna typ av ingrepp (t.ex. operationssköterska).

Innan administrering måste den förseglade kartongen som innehåller de två komponenterna förvaras i kylskåp vid 2-8 °C i minst 3 timmar för att uppnå korrekt temperatur. Då det kan finnas behov att administrera ytterligare doser av Cardioplexol ska minst 2 ytterligare förseglade kartonger av Cardioplexol förvaras i kylskåp under ingreppet.

Den färdigberedda lösningen av Cardioplexol erhålls genom steril injektion av lösning B (som finns i sprutan) till injektionsflaskan som innehåller lösning A.

Beredning av kvalificerad personal:

- Öppna aluminiumpåsen som innehåller 5 ml-sprutan (lösning B).
- Anslut nålen (18 G nål) som tillhandahålls med Cardioplexol.
- Ta bort snäpplocket av aluminium som täcker gummiproppen på injektionsflaskan (lösning A).
- Desinficera gummiproppen.
- Stick nålen genom gummiproppen och injicera 5 ml av sprutans innehåll (lösning B) i injektionsflaskan (lösning A).
- Avlägsna sprutan och dess nål.

- Skaka försiktigt injektionsflaskan samtidigt som du behåller gummiproppen steril.
- Håll fram injektionsflaskan till den kvalificerade person som ska utföra nästa beredningssteg, så han/hon enkelt kan sticka nålen genom gummiproppen.

Beredning av kvalificerad personal:

- Ta fram två sterila 50 ml Luer-lock sprutor.
- Anslut den ena sprutan till en 14 G nål.
- Stick nålen i injektionsflaskan som överräcks av kvalificerad personal (försiktigt, tänk på att injektionsflaskan inte är steril).
- Aspirera 50 ml av Cardioplexol **färdigberedd** lösning upp i sprutan.
- Avlägsna sprutan från nålen.
- Anslut den andra sprutan till nålen och aspirera återstående 50 ml av Cardioplexol färdigberedd lösning.
- Avlägsna sprutan från nålen (som lämnas kvar med injektionsflaskan och kasseras av kvalificerad personal).
- Avlufta försiktigt de två sprutorna.
- Förvara de två sprutorna på bordet så de är redo att användas av kirurgen.

Försiktighet:

- Blandningen av lösning A (injektionsflaska med 95 ml) och lösning B (spruta med 5 ml) ska utföras som tidigast 30 minuter innan den ska administreras av kirurgen.
- Färdigberedd lösning (blandning av lösning A och lösning B) kan förvaras i sin ursprungliga injektionsflaska av glas vid 2-8 °C i 1 timme.
- När lösningen har överförts till de två 50 ml-sprutorna ska den färdigberedda lösningen injiceras i kranskärlen inom 15 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIT Gesundheit GmbH
Thaerstrasse 4a
47533 Kleve
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34198

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.4.2024