

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

CUSTODIOL®

Kardioplegische Lösung / Organkonservierung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CUSTODIOL® Kardioplegische Lösung/Organkonservierungslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Lösung enthalten:

0,8766 g	Natriumchlorid	15,0 mmol
0,6710 g	Kaliumchlorid	9,0 mmol
0,8132 g	Magnesiumchlorid Hexahydrat	4,0 mmol
0,0022 g	Calciumchlorid-Dihydrat	0,015 mmol
27,9289 g	Histidin	180,0 mmol
3,7733 g	Histidinhydrochlorid Monohydrat	18,0 mmol
0,4085 g	Tryptophan	2,0 mmol
5,4651 g	Mannitol	30,0 mmol
0,1842 g	Kaliumhydrogen-2-oxopentandioat Synonym: Kaliumhydrogen-2-ketoglutarat	1,0 mmol

1000 ml CUSTODIOL® enthält
15,0 mmol Natrium (Na⁺).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kardioplegische Lösung / Organkonservierungslösung.

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung (max. G5, Ph. Eur., aktuelle Ausgabe). Der pH-Wert liegt bei 25°C bei 6,92 - 7,30. Die Osmolalität beträgt 275-305 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete Kardioplegie bei kardiochirurgischen Eingriffen, Schutz von Organen bei Eingriffen in Blutleere (Herz, Niere, Leber), Konservierung von Organtransplantaten (Herz, Niere, Leber, Pankreas), Konservierung von Venen- und Arterientransplantaten und Multiorganprotektion (die die Lunge ausschließen)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

A. Herz

Für das Herz gelten die folgenden Dosierungsrichtwerte:

- Temperatur der Lösung 5°C - 8°C

- Perfusionsvolumen:
1 ml Lösung/Minute und Gramm geschätztes Herzgewicht.

(Das normale Herzgewicht beträgt bei einem Erwachsenen rund 0,5 %, bei einem Säugling etwa 0,6 % des Körpergewichts).

- Perfusionsdruck (= Druck in der Aortenwurzel):
Beim Erwachsenen initial 140-150 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 100-110 mm Hg; nach Eintritt des Herzstillstandes Reduktion auf 50-70 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 40-50 mm Hg.

Bei Säuglingen und Kleinkindern initial 110-120 cm Wassersäule über Herzhöhe, entsprechend 80-90 mm Hg; nach Eintritt des Herzstillstandes Reduktion auf 40-50 cm Wassersäule, entsprechend 30-40 mm Hg. Bei Patienten mit ausgeprägter Koronarsklerose sollten eher höhere Drücke über längere Zeit aufrechterhalten werden. Es ist darauf zu achten, dass das gesamte Perfusionsvolumen aus dem rechten Vorhof abgesaugt wird, um eine Volumenbelastung des Säuglings/Kleinkindes zu vermeiden.

- Perfusionszeit:
Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit etwa 6-8 Minuten. Um eine homogene Äquilibration des Myokards zu erreichen, sollte diese Zeit keinesfalls unterschritten werden.

- Perfusionstechnik:
Hydrostatische Perfusion unter Kontrolle der Zeit und der Höhe über dem Herzen oder Perfusion über eine Perfusionspumpe unter Kontrolle der Zeit und des Drucks in der Aortenwurzel.

- Kardioplegische Nachperfusion:
Ist nach Einschätzung des Operateurs eine Nachperfusion erforderlich, so ist zunächst unbedingt darauf zu achten, daß die Lösung, wie initial, 5°C - 8°C kalt ist. Die Perfusionszeit je Nachperfusion sollte 2-3 Minuten betragen; der Perfusionsdruck sollte jeweils dem

Druck in der letzten Minute der initialen kardioplegischen Koronarperfusion entsprechen.

Die Ischämietoleranz des Herzens bei gleichzeitiger systemischer Hypothermie (27°C - 29°C) bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist bis zu einer Aortenabklemmzeit von 180 Minuten problemlos.

- Transplantation:
Soll das mit CUSTODIOL® perfundierte Herz transplantiert werden, so muss es zur Gewährleistung der Protektion bis zur Implantation in den Empfänger in CUSTODIOL® (2°C - 4°C) gelagert werden.

B. Niere

Für die Niere können folgende Dosierungsrichtwerte empfohlen werden:

- Temperatur der Lösung: 5°C - 8°C

- Perfusionsvolumen:
1,5 ml CUSTODIOL® pro Minute und Gramm geschätztes Nierengewicht (das normale Gewicht der Niere eines Erwachsenen beträgt etwa 150 Gramm).

- Perfusionsdruck (A. renalis):
120-140 cm Wassersäule über Nierenhöhe entsprechend rund 90-110 mm Hg an der Spitze des Perfusionskatheters in der A. renalis.

- Perfusionszeit:
Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit 8-10 Minuten. Diese Zeit ist notwendig, um eine homogene Äquilibration des Extrazellularraumes der Niere (inkl. des Interstitiums und des tubulären Systems) zu erreichen, wobei diese Zeit keinesfalls unterschritten werden sollte.

- Flankierende Maßnahmen:
Wichtig im Sinne einer optimalen Ausschöpfung der protektiven Effizienz des CUSTODIOL® an der Niere ist die Sicherung einer ausgeprägten Diurese vor Beginn der Perfusion (pharmakologisch und/oder Hydrierung des Patienten).

- Perfusionstechnik:

Die hydrostatische Perfusion soll unter Kontrolle der Zeit und der Höhe über der Niere oder Perfusion über eine Pumpe unter Kontrolle der Zeit und des Drucks an der Spitze des Perfusionskatheters erfolgen.

- Transplantation:

Soll die mit CUSTODIOL® perfundierte Niere transplantiert werden, so muss sie zur Erhaltung der Protektion in 2°C - 4°C kaltem CUSTODIOL® gelagert und transportiert werden. Eine Protektion kann sicher über 48 Stunden erfolgen.

C. Leber

Für die Leber können folgende Dosierungsrichtwerte empfohlen werden:

- Temperatur der Lösung: 5°C - 8°C

- Perfusionsvolumen:

Werden Leber, Pankreas und Nieren zusammenhängend in einem sogenannten Spenderorganismus protektioniert, ist eine Perfusionsmenge von 150 - 200 ml CUSTODIOL® /kg Körpergewicht erforderlich. Das entspricht bei dieser „Gesamtprotektion“ einer Perfusionsmenge an kaltem CUSTODIOL®-Lösung von 8 - 12 Liter bei einem ca. 70-80 kg schweren Menschen.

- Perfusionsdruck:

Schwerkraftperfusion (empfohlene Höhe des Behälters der CUSTODIOL®-Lösung 1 m über OP-Tisch-Niveau).

- Perfusionszeit:

Unter diesem Dosierungs- und Druckregime beträgt die Perfusionszeit etwa 10-15 Minuten. Eine Perfusionszeit von 8 Minuten sollte nicht unterschritten werden.

- Flankierende Maßnahmen:

Bei einem Organspender sollte vor Beginn der Perfusion das Blut heparinisiert werden.

- Perfusionstechnik:

Über entsprechend vorbereitete Perfusionsschläuche (luftleeres System) wird die CUSTODIOL®-Lösung in die infra-renale Aorta oder eine Iliakalarterie des Organspenders eingeleitet. Gleichzeitig

mit Beginn der Schwerkraftperfusion wird die Vena Cava im Abdomen des Organspenders eröffnet. Der Ausfluss der Lösung kann damit ungehindert erfolgen. Die Lösungsmenge wird insgesamt über die abdominale Aorta appliziert und alle Bauchorgane sind in die Protektion mit einbezogen. Die Gallenwege sollen innerhalb oder außerhalb des Organismus mit minimal 100 ml kalter CUSTODIOL®-Lösung gespült werden - meist unter Zuhilfenahme eines kleindimensionierten Katheters.

Wird nur die Leber bzw. nur ein Teil der Leber (z.B. bei der Lebendspende) ohne andere Organe entnommen, so verringert sich das perfundierte Volumen dementsprechend. Entscheidend ist die Perfusionszeit von nicht weniger als 8 Minuten, normalerweise 10 - 15 Minuten. In diesem Fall ist auf ausreichende Perfusion sowohl des arteriellen als auch des portalvenösen Schenkels zu achten.

- Transplantation:

Die chirurgisch entnommene Leber wird anschließend in kalter CUSTODIOL®-Lösung einliegend zur Transplantation verpackt bzw. verschickt. Das Organ muss hierbei völlig mit kalter CUSTODIOL®-Lösung bedeckt sein. Ein allgemeiner Konsens besteht darüber, dass kalte Ischämiezeiten von 12- 15 Stunden in der Regel nicht überschritten werden sollten.

Wird die Leber ex situ operiert (z.B. Tumor, Eukleation) muss sie während des gesamten Vorgangs in kalter CUSTODIOL®-Lösung gelagert sein. Sie wird unmittelbar nach Beendigung dieser sogenannten „bench procedure“ autotransplantiert.

D. Pankreasprotektion

Für die Protektion des Pankreas gelten im Rahmen des sogenannten Spenderorganismus die unter Punkt C genannten Vorgaben. Das heißt, Temperatur der Lösung, Perfusionsvolumen, Perfusionsdruck und Perfusionszeit sollten analog beachtet werden.

E. Venen- und/oder Arterientransplantate

Das entnommene Venentransplantat (zumeist ein Teil der V. saphena

magna) oder alternativ Arterientransplantat (zumeist ein Teil der A. thoracica interna) wird in kalter CUSTODIOL®-Lösung (etwa 50-100 ml) bei 5°C - 8°C gekühlt und gelagert. Nach Herausnahme aus der Lösung wird das Venen- oder Arterienstück implantiert.

F. Multiorganprotektion (die die Lunge ausschließen)

Die grundsätzliche Perfusionstechnik ist weitestgehend standardisiert und in den entsprechenden operativen Lehrbüchern dargelegt. Hinsichtlich der Perfusionstechnik wird weltweit grundsätzlich die sogenannte Schwerkraftperfusion mit möglichst großlumigem Perfusionssystem verwendet.

Die CUSTODIOL®-Lösung zeigt auch bei niedriger Temperatur eine ausgesprochen geringe Viskosität. Dies erlaubt die Applikation großer Volumina unter niedrigem Druck auch bei den für die Perfusion notwendigen niedrigen Temperaturen.

Die Zielgröße bei der Multiorganprotektion mit CUSTODIOL® ist nicht ein bestimmtes Volumen, sondern eine minimale Zeitvorgabe von ca. 8-10 Minuten. Dies hat zur Folge, dass durch die Applikation großer Volumina kalter CUSTODIOL®-Lösung (5°C - 8°C) es innerhalb dieser Zeitpunkte zu einer raschen und ausreichenden Kühlung und somit Protektion der Organe kommt.

G. Transport eines Spenderorganes

Die Technik der hypothermen Lagerung ist von Klinik zu Klinik verschieden, wobei sich international mehrheitlich eine sogenannte „triple bag technique“ durchgesetzt hat.

Der Transport eines entnommenen Organs vom Spender zum Empfänger erfolgt nach Maßgabe des jeweiligen Operateurs in Europa zumeist in einem dafür vorgesehenen sterilen Beutel, wobei das Organ abhängig von seiner Größe (Herz/Niere) in eiskalte CUSTODIOL®-Lösung gelegt wird. Das Organ muss von der Lösung vollständig bedeckt sein. Der Beutel wird z.B. mit einem Klebeband oder Ähnlichem fest verschlossen und wiederum in einen zweiten Behälter, der ebenfalls mit CUSTODIOL®-Lösung gefüllt ist, gelegt, um ein Versagen der Isolierung und Kühlung durch eingeschlossene

Luft zu vermeiden. Dieses doppelt gesicherte Organ wird in einen sterilen Plastikbehälter gelegt, und der Deckel wird sicher verschlossen. Der Plastikbehälter wird dann in einen Transportcontainer gestellt, in dem sich Eis für den Transport befinden soll. Informationen über den Spender, Kopien der Laboruntersuchungen und auch Blutproben des Spenders sollen beigelegt werden. Der Transport des Spenderorgans in CUSTODIOL®-Lösung sollte so rasch wie möglich erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur farblose bis schwach gelbliche Lösung aus unversehrtem Behältnis verwenden!

Durch Abbauprodukte von Tryptophan gelb gefärbte Lösungen sollten nicht verwendet werden.

Nicht zur intravenösen oder intraarteriellen Anwendung bestimmt!

CUSTODIOL® ist nur zur selektiven Perfusion des stillgelegten Herzens oder der Niere, der Leber oder des Pankreas sowie darüber hinaus zur Oberflächenkühlung bzw. Konservierung des Spenderorgans auf dem Wege vom Spender zum Empfänger und zur Konservierung eines Venentransplantates bestimmt. CUSTODIOL® darf somit nicht zur systemischen Infusion verwandt werden.

Sicherheitshalber sollte bei einer Notoperation am Herzen während der Schwangerschaft die kardioplegische Lösung aus dem rechten Vorhof und Ventrikel des Herzens nach Beendigung der Operation abgesaugt werden.

Je nach Art der zugrunde liegenden Operation, der angewandten Methode, der Dauer des Eingriffs und der Größe des Patienten können bis zu 3 L der kardioplegischen Lösung in den Gesamtkreislauf gelangen. Hieraus kann

ein Absinken der Serumspiegel für Calcium und Natrium resultieren. Entsprechende Laborkontrollen sind deshalb durchzuführen.

CUSTODIOL® ist nicht zur Auffüllung des Kreislaufvolumens oder zur Substitution von Aminosäuren oder Elektrolyten geeignet.

Die Inaktivierung des Herzens bedingt seine Empfindlichkeit gegen Überdehnung. Daher muss eine Entlastung des linken Ventrikels bei Einleitung der Kardioplegie erfolgen. Für Erwachsenenherzen kann folgende Empfehlung ausgesprochen werden: Die auf 5°C – 8°C abgekühlte Lösung wird durch hydrostatischen Druck (Höhe der Perfusionsflasche anfangs 140 cm über Herzhöhe = 100 mm Hg) oder mit einer volumenkonstanten Pumpe in die Koronararterien perfundiert. Nach Herzstillstand (innerhalb der ersten Minute nach Beginn der Perfusion) sollte die Perfusionsflasche auf etwa 50-70 cm über Herzhöhe gesenkt werden, entsprechend 40-50 mm Hg. Bei Patienten mit ausgeprägten Koronarstenosen ist über eine etwas längere Zeit ein höherer Perfusionsdruck (ca. 50 mm Hg) erforderlich. Die Gesamteinlaufzeit soll 6-8 Minuten betragen, um eine homogene Äquilibration zu gewährleisten. Auch für kleine Herzen sollte zur Äquilibration die Perfusionsrate 1 ml/Minute/g geschätztes Herzgewicht bei einem Perfusionsdruck von 40-50 mm Hg und einer Perfusionsdauer von 6-8 Minuten betragen. Jede nach Einschätzung des Operateurs notwendige Nachperfusion muss – ebenso wie die Erstperfusion – unbedingt mit kalter Lösung (Temperatur 5°C - 8°C) unter Beachtung der empfohlenen Werte vorgenommen werden.

Die Aufhebung der Kardioplegie erfolgt durch Wiedereröffnung der Aorta. Es ist ratsam, dass durch die Kardioplegie sehr schlafe Myokard anfangs mit geringem Blutdruck (arterieller Mitteldruck von 40 mm Hg für ca. 2 Minuten) zu perfundieren. Der zunehmenden Aktivität des Myokards entsprechend, kann dann der Perfusionsdruck normalisiert werden. Häufig kehrt die Herzaktivität mit Spontanrhythmus wieder, anderen Falles genügt in der Regel eine einmalige Defibrillation.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, wie Glykosiden, Diuretika, Nitropräparaten, Antihypertonika, Betarezeptorenblockern und Calciumantagonisten, die insbesondere häufig perioperativ eingesetzt werden, sind nicht bekannt. CUSTODIOL® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Verwendung von CUSTODIOL® während der Schwangerschaft und der Stillzeit darf nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. (Siehe auch unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Sicherheitshalber sollte bei einer Notoperation am Herzen während der Schwangerschaft die kardioplegische Lösung aus dem rechten Ventrikel des Herzens nach Beendigung der Operation abgesaugt werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob die wirksamen Bestandteile von CUSTODIOL® bzw. deren Metaboliten eine Auswirkung auf die Fertilität besitzen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CUSTODIOL® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten)
- häufig (kann bei mehr als 1 von 100, aber weniger als 1 von 10 Patienten auftreten)
- gelegentlich (kann bei mehr als 1 von 1000, aber weniger als 1 von 100 Patienten auftreten)
- selten (kann bei mehr als 1 von 10000, aber weniger als 1 von 1000 Patienten auftreten)

- sehr selten (kann bei weniger als 1 von 10 000 Patienten auftreten).
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkung nicht bekannter

Häufigkeit:

Herzerkrankungen/ Gefäßerkrankungen

Bei therapeutischer Anwendung von CUSTODIOL®-Perfusionslösung kann es möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung kommen, da sich bei Lagerung der Lösung aus den Bestandteilen L-Histidin und 2-Oxoglutar Säure ein Umsetzungsprodukt (Mikimopin) bilden kann, das über eine Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren des Subtyps 1 möglicherweise den Blutdruck senkt.

Meldung des Verdachts auf

Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Aufnahme größerer Volumina CUSTODIOL® in den Systemkreislauf kann zu Volumenüberlastung und Elektrolytstörungen (Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypermagnesiämie, Hyperkaliämie) führen. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte nach systemischer Applikation wird empfohlen. Die komplette Inaktivierung macht das Myokard gegen eine Überdehnung empfindlich. Auf eine genügende Ventrikeldrainage ist deshalb zu achten. Die empfohlenen Perfusionsvolumina und Drücke sollten nicht überschritten werden. Besondere Vorsicht ist bei Kinder- und Säuglingsherzen geboten.

Bei unsachgemäßer Dauerperfusion mit nicht ausreichend gekühlter kardioplegischer Lösung (> 20°C und > 15 Minuten) kann ein sogenanntes Calciumparadox initiiert werden, das nach Wiederanschluss an den Kreislauf als Zerstörung der Herzmuskelzellen auftritt. Dieses Risiko entfällt bei Lösungen mit einem Natriumgehalt von < 20 mmol/l, wenn gleichzeitig der Calciumgehalt > 10 µmol/l ist und die Lösung kalt, d.h. < 15°C und befristet, d.h. nicht länger als 20 Minuten kontinuierlich perfundiert wird.

Immersion eines ganzen Herzens in kalter CUSTODIOL®-Perfusionslösung stellt dagegen auch über Stunden - z.B. für das Zeitintervall zwischen Entnahme des Organs beim Spender und Transplantation in einen Empfänger - prinzipiell kein Risiko im Sinne eines Calciumparadoxes dar. Somit ist bei sachgemäßer Applikation ein Calciumparadox selbst unter extremen experimentellen Bedingungen praktisch ausgeschlossen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardioplege Lösungen.
ATC-Code: B05XA16

Die beiden entscheidenden Wirkprinzipien einer organprotektiven Lösung sind:

- die Minimierung des Energiebedarfs des Organs für die Dauer der Ischämie durch Zellinaktivierung
- die Optimierung der anaeroben (glykolytischen) Energiegewinnung für die Dauer der Ischämie durch künstliche Pufferung des Organs.

Die Aktivierung erfolgt in verschiedenen Zellen des Organismus wie Nerven-, Muskel-, Leber- und Nierenzellen oder auch Parenchymzellen endokriner Organe ähnlich, nämlich über eine Depolarisation der äußeren Membran und eine Zunahme der Ca²⁺-Konzentration im Zytoplasma. Dieser intrazelluläre Ca²⁺-Anstieg ist zumindest zum Teil Folge des Ca²⁺-Einstroms aus dem Extrazellulärraum.

CUSTODIOL® bewirkt die Inaktivierung des Herzens, der Niere und der Leber in erster Linie durch die elektrolytische Zusammensetzung. Die Senkung der Natriumkonzentration auf etwa zytoplasmatische Werte (um 15 mmol/l) und die gleichzeitige Senkung der Calciumkonzentration auf das Niveau im Zytoplasma einer ruhenden Zelle (< 10 µmol/l) stabilisiert das Membranpotential der Zellen in der Nähe des normalen Ruhepotentials und verhindert den intrazellulären zellaktivierenden Natrium- und Calciumeinstrom.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Biotransformation:

1. Kalium-hydrogen-2-oxopentandioat: Der Abbau verläuft über den Zitronensäurezyklus, zum Teil auch über Glutamin und Glutaminsäure.
2. L-Histidin und Tryptophan: L-Histidin und Tryptophan werden überwiegend in der Leber verstoffwechselt, z.T. auch renal ausgeschieden.
3. Mannitol: Mannitol wird unverändert über die Niere eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten ergaben keinen Hinweis auf toxische Eigenschaften von CUSTODIOL®

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Kaliumhydroxidlösung (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Nur zur einmaligen Entnahme. Unverbrauchte Reste sind zu verwerfen.

Vor Ablauf der Haltbarkeitsdauer kann das Arzneimittel dann nicht mehr verwendet werden, wenn die Lösung übermäßig gelb gefärbt ist, d.h. der Farbton G5 (Ph. Eur.) erreicht oder die Lösung stärker als G5 gefärbt ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

CUSTODIOL®

Kardioplegische Lösung /Organkonservierung

Das Fertigarzneimittel CUSTODIOL® soll nach Ablauf des auf der Packung aufgedruckten Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Durchstechflasche bzw. Kunststoffbeutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Weißglas Typ II mit einem Bromobutyl-Gummi-stopfen und einer Aluminiumkappe. Klare Kunststoffbeutel aus (von außen nach innen) Polyethylen und Polypropylen mit einem Chlorobutyl-Gummi-stopfen mit Polypropylen-Gehäuse und einer Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:

500	ml Flaschen
1000	ml Flaschen
1000	ml Beutel
2000	ml Beutel
5000	ml Beutel
10 x 500	ml Flaschen
6 x 1000	ml Flaschen
6 x 1000	ml Beutel
4 x 2000	ml Beutel
2 x 5000	ml Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verbrauchte Reste des Arzneimittels CUSTODIOL® sind mit Wasser verdünnt dem Abwasser zuzuführen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
Werner-von-Siemens-Str. 14 - 28
D-64625 Bensheim / Germany
Phone: +49 (0)6251 – 1083-0
Fax : +49 (0)6251 – 1083-146
www.koehler-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

43815.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG:

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig