FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cardioplexol Kardioplege Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lösung A:
95 ml enthalten:

Magnesiumsulfat-Heptahydrat	4,0 g	(16,2 mmol)
Kaliumchlorid	0,746 g	(10,0 mmol)
Xylitol	4,5 g	(29,6 mmol)

Lösung B:
5 ml enthalten:

Procainhydrochlorid	0,3 g	(1,1 mmol)

Cardioplexol gebrauchsfertige Lösung (bestehend aus Lösung A und Lösung B):
100 ml enthalten:

Magnesiumsulfat-Heptahydrat	4,0 g	(16,2 mmol)
Kaliumchlorid	0,746 g	(10,0 mmol)
Xylitol	4,5 g	(29,6 mmol)
Procainhydrochlorid	0,3 g	(1,1 mmol)

Osmolarität	850 mOsm/l
pH-Wert	ca. 6

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kardioplege Lösung

Cardioplexol ist ein 2-Komponenten-System:

Cardioplexol Lösung A: ist eine klare, farblose Lösung.
Cardioplexol Lösung B: ist eine klare, leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cardioplexol wird bei Erwachsenen zur Einleitung eines sofortigen und verlängerten diastolischen Herzstillstands bei chirurgischen Eingriffen am offenen Herzen angewendet, die unter Einsatz einer konventionellen extrakorporalen Zirkulation (KEKZ) oder bei koronaren Bypass-Transplantationen, die mit einer minimalinvasiven extrakorporalen Zirkulation (Mi-EKZ) durchgeführt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur intrakoronaren Anwendung, nur während eines kardiopulmonalen Bypasses, wenn die koronare Zirkulation von der systemischen Zirkulation getrennt ist.

Die Injektion von Cardioplexol Kardioplege Lösung darf nur von geschulten Herzchirurgen durchgeführt werden, die mit deren Zubereitung und Verabreichung vertraut sind. Für medizinisches Fachpersonal steht Schulungsmaterial zur Verfügung, das neuen Anwendern wichtige Informationen für eine wirksame und sichere Anwendung von Cardioplexol Kardioplege Lösung bereitstellt.

Eine kontinuierliche Überwachung durch Elektrokardiographie ist erforderlich, um Veränderungen der elektrischen Impulse des Herzens während der Operation zu erkennen.

Geeignete Geräte für die Defibrillation des Herzens nach der Kardioplegie sowie inotrop wirkende Arzneimittel zur Unterstützung sollten jederzeit verfügbar sein.

Dosierung

Startdosis:
Die übliche Anfangsdosis ist eine einmalige Injektion von 100 ml gebrauchsfertiger Lösung. Die gebrauchsfertige Lösung besteht aus 95 ml Elektrolytlösung (Lösung A) und 5 ml Procainlösung (Lösung B).
Die Lösung muss unmittelbar nach dem Abklemmen der Aorta verabreicht und rasch (innerhalb von 10-15 Sekunden) injiziert werden. Falls das Herz nicht innerhalb von 10-15 Sekunden aufhört zu schlagen, ist es wichtig, nach möglichen Ursachen zu suchen, die eine sofortige Anpassung erfordern würden.

Zu diesen Überprüfungen gehören:
- Ist die Entlüftungs-Kanüle der Aortenwurzel noch offen?
  Wenn ja, kann es sein, dass die kardioplege Lösung direkt ausgeschieden wurde. Schließen oder trennen Sie in diesem Fall die Entlüftung und verabreichen Sie eine neue Startdosis der gebrauchsfertigen Lösung.
- Ist die Aortenklemme richtig positioniert?
  Falls die Klemme nicht vollständig verschlossen ist, beeinträchtigt ein retrograder Blutfluss die Wirkung der kardioplegen Lösung. In diesem Fall muss die Aortenklemme neu positioniert und eine neue Startdosis der gebrauchsfertigen Lösung verabreicht werden.
- Liegt eine Aortenklappeninsuffizienz vor, die vorher nicht erkannt wurde?
  In diesem Fall sollte die gebrauchsfertige Lösung mit einer geeigneten Koronar-Kanüle direkt in die Koronarostien verabreicht werden.
- Liegt eine ventrikuläre Hypertrophie vor?

Wenn ja, verabreichen Sie eine zusätzliche Dosis von 50 - 100 ml (Gesamtvolumen der ersten Injektion = 150 - 200 ml).

Trifft keine dieser o.a. möglichen Ursachen zu und hat das Herz nicht aufgehört zu schlagen, verabreichen Sie eine zusätzliche Dosis von 50 - 100 ml der gebrauchsfertigen Lösung.

Erhaltungsdosis:
Die Kardioplegie muss wiederholt werden, wenn die Ischämiezeit verlängert werden muss. In der Regel muss eine zweite Dosis von 100 ml der gebrauchsfertigen Lösung 45 Minuten nach der Aortenabklemmung verabreicht werden, anschließend alle 30 Minuten, so lange bis das Herz reperfundiert ist.

Liegt die zusätzliche Ischämiezeit voraussichtlich unter 30 Minuten, kann die zusätzliche Dosis auf 50 ml reduziert werden. In anderen Situationen oder im Falle einer ventrikulären Hypertrophie wird empfohlen, eine zusätzliche volle Dosis von 100 ml zu verabreichen.

Tabelle 1

	Zeitpunkt der Injektion	**Volumen**
Erste Injektion		
Startdosis	***Übliche Situation:*** - Unmittelbar nach der Aortenabklemmung	100 ml
	Spezielle Situationen: - bei ventrikulärer Hypertrophie oder anderen Situationen, in denen das Herz größer als gewöhnlich ist - bei anhaltender (mechanischer und/oder elektrischer) Herztätigkeit und, wenn mögliche, andere Ursachen ausgeschlossen werden können:	zusätzlich 50 - 100 ml (gesamt = 150 - 200 ml) zusätzlich 50 - 100 ml (gesamt = 150 - 200 ml)
Wiederholungen		
2. Dosis	45 Minuten nach der Aortenabklemmung	zusätzlich 50 - 100 ml
3. Dosis	75 Minuten nach der Aortenabklemmung	zusätzlich 50 - 100 ml
4. Dosis	105 Minuten nach der Aortenabklemmung	zusätzlich 50 - 100 ml

Kinder und Jugendliche:
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cardioplexol bei Kindern und Jugendlichen ist noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Besondere Patientengruppen

Herzmuskelhypertrophie oder andere Formen von vergrößertem Herzen:
Obwohl dies nicht speziell untersucht wurde, deutet das derzeitig vieles darauf hin, dass die Anfangsdosis auf 150 - 200 ml erhöht werden sollte. Jede weitere Dosis sollte 100 ml betragen und rechtzeitig verabreicht werden (wie in Tabelle 1 beschrieben).

Aortenklappeninsuffizienz:
Bei einer Aortenklappeninsuffizienz mit einem Schweregrad >1 ist die Injektion der gebrauchsfertigen Lösung in die Aortenwurzel kontraindiziert, da die Menge der gebrauchsfertigen Lösung, die das Koronargefäßsystem erreicht, unzureichend sein kann. Die Dosen der

gebrauchsfertigen Lösung müssen stattdessen mit einer geeigneten Koronar-Kanüle direkt in die Koronarostien injiziert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion:
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter):
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung:

Ausführliche Informationen zur Zubereitung der gebrauchsfertigen Kardioplegen Lösung siehe Abschnitt 6.6.

Das Arzneimittel ist nur für die intrakoronare Anwendung bestimmt. Die Injektion der Cardioplexol Kardioplege Lösung darf nur von geschulten Herzchirurgen durchgeführt werden, die mit der Zubereitung und Verabreichung dieser Lösung vertraut sind. Die intrakoronare Injektion (Start- und Erhaltungsdosis) wird mit der gebrauchsfertigen Lösung verabreicht, die auf 2-8 °C gekühlt ist.

Die einzelnen Komponenten von Cardioplexol - Lösung A und Lösung B - dürfen nicht getrennt verabreicht werden.

Verabreichung:
- Der Chirurg nimmt die erste 50-ml-Spritze und schließt sie über den Luer-Lock an den 3-Wege-Anschluss der Aorten-Kardioplegie-Kanüle an.
- Die Spritze wird senkrecht gehalten, und es werden einige ml Blut aus der Kanüle angesaugt, um die Verbindung zu überprüfen und die Entlüftung der Kanüle abzuschließen.
- die Aorta wird abgeklemmt.
- Der gesamte Inhalt dieser ersten Spritze mit der gebrauchsfertigen Lösung wird manuell schnell (innerhalb von etwa 5 Sekunden) in die Wurzel der Aorta injiziert.
- Die leere Spritze wird abgezogen und sofort durch die zweite 50-ml-Spritze ersetzt.
- Nach dem Entlüften wird der Inhalt der zweiten Spritze schnell (ca. 5 Sekunden) auf die gleiche Weise verabreicht.

Achtung:
- Es wird empfohlen, die Aortenklappe während der Anästhesie ODER nach Einleitung der Anästhesie mittels transösophagealer Echokardiographie zu überwachen, um die Funktionstüchtigkeit der Aortenklappe zu überprüfen. Im Falle einer Aortenklappeninsuffizienz (Schweregrad >1) muss die gebrauchsfertige Cardioplexol Lösung direkt in die Koronarostien und nicht in die Aortenwurzel verabreicht werden.
- Stellen Sie sicher, dass die Aortenklemme angemessen positioniert und die Aorta vollständig verschlossen ist.
- Stellen Sie sicher, dass die Aortenklappe geschlossen ist, bevor die kardioplege Lösung in die Aortenwurzel injiziert wird.
- Die Injektion sollte unverzüglich nach dem Abklemmen der Aorta beginnen.
- Der Inhalt der beiden 50-ml-Spritzen mit der gebrauchsfertigen Lösung sollte rasch (innerhalb von 10-15 Sekunden) verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, besonders gegen Procain, gegen lokale Anästhetika (Ester-Typ), gegen Sulphonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Verabreichung von Cardioplexol an Patienten mit Myasthenia gravis kann die Muskelschwäche verstärken.

Bei Patienten, die an einem Mangel an Pseudocholinesterase leiden, kann es aufgrund des Wirkstoffs Procain zu verstärkten toxischen Symptomen kommen.

Die Verabreichung darf nur erfolgen, wenn die Lösungen klar und die Behältnisse unbeschädigt sind.

Die Nichteinhaltung der empfohlenen Zubereitungs- und Verabreichungsmethoden kann das Risiko einer Myokardschädigung erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

Cardioplexol enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cardioplexol gebrauchsfertige Lösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Procain verlängert die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskel-relaxierenden Substanzen.

Procain vermindert die Wirkung von Sulfonamiden.

Procain sollte nicht gleichzeitig mit Cholinesterase-Inhibitoren angewendet werden. Physostigmin und andere Cholinesterase-Hemmer können zu einer Verminderung des Metabolismus von Procain führen und dadurch dessen Wirkung verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur wenige Daten über die Anwendung von Cardioplexol Kardioplege Lösung bei schwangeren Frauen vor.

Cardioplexol darf einer schwangeren Frau nur verabreicht werden, wenn dies eindeutig indiziert ist.

Stillzeit
Cardioplexol darf einer stillenden Frau nur verabreicht werden, wenn dies eindeutig indiziert ist.

Fertilität
Es liegen keine Daten über die Wirkung von Cardioplexol auf die menschliche Fruchtbarkeit vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die bei Patienten, die Cardioplexol erhalten haben, beobachtet wurden, sind solche, die bei Operationen am offenen Herzen auftreten, wie z. B. Myokardinfarkt, Elektrokardiogramm-Anomalien, Arrhythmien wie Kammerflimmern. Die spontane Erholung von einem kardioplegischen Herzstillstand kann sich verzögern und in der Folge den Einsatz eines Herzschrittmachers erfordern. Zur Wiederherstellung der Herzfunktion kann eine Defibrillation erforderlich sein.
In einer klinischen Studie wurden die folgenden Nebenwirkungen als zumindest möglicherweise im Zusammenhang mit Cardioplexol stehend eingestuft:

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt.
Häufigkeiten sind definiert als:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100)
Selten (≥1/10 000, <1/1 000)
Sehr selten (<1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herzerkrankungen:
Gelegentlich: Tod
Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:
Gelegentlich: Medikationsfehler
Nicht bekannt: Verzögerte Wirkung des Arzneimittels

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

Eine übermäßige Instillation der Lösung kann zu einer unnötigen Dilatation der Myokardgefäße und zum Austreten in das perivaskuläre Myokard führen, was möglicherweise ein Gewebeödem verursacht. Bei der Instillation großer Volumina der kardioplegen Lösung kann ein Teil davon in den systemischen Kreislauf gelangen und eine Hämodilution und Elektrolytstörungen verursachen.

Während der klinischen Phase-III-Studie oder bei der Anwendung unter Routinebedingungen wurden keine Fälle von Überdosierung von Cardioplexol gemeldet.

Nach einer Überdosierung sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauf- und Atmungsfunktionen ergriffen werden:

- Atemstillstand: Es kann notwendig sein, eine künstliche Beatmung durchzuführen.
- Kreislaufdepression: Vasopressor und intravenöse Flüssigkeit.
- Krampfanfälle: Sauerstoff und intravenöses Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Additiva zu i.v.-Lösungen; Elektrolytlösungen, kardioplege Lösungen, ATC-Code: B05XA16

Cardioplexol bewirkt einen schnellen und vollständigen Stillstand des Herzens (Kardioplegie). Die Kardioplegie wurde vor vielen Jahren eingeführt und gilt allgemein als die Methode der Wahl zum Schutz des Herzmuskels bei herzchirurgischen Eingriffen. Sie hat die Sicherheit von Operationen am offenen Herzen erheblich erhöht.

Die Anwendung einer kardioplegen Lösung schützt das Myokard, indem sie einen schnellen und vollständigen diastolischen Stillstand herbeiführt. Dadurch wird der Energiebedarf des Herzmuskels minimiert und eine ischämische Schädigung während der Stillstandsphase verhindert.

Die Hauptwirkungen der Wirkstoffe von Cardioplexol sind:
- Kalium führt zu einem schnellen diastolischen Stillstand.
- Magnesium verhindert den zellulären Magnesiumverlust, wodurch seine Verfügbarkeit als enzymatischer Cofaktor erhalten bleibt. Darüber hinaus reduziert Magnesium den Energieverbrauch, indem es der Wirkung von Calcium bei der Erregungs-Kontraktions-Kopplung entgegenwirkt. Magnesium hat nachweislich auch eine schwache herzstillende Wirkung auf das Herz. Magnesiumionen können zur Stabilisierung der Myokardmembran beitragen, indem sie eine Myosinphosphorylase hemmen, die die ATP-Reserven für die postischämische Aktivität schützt.
- Procainhydrochlorid, ein Lokalanästhetikum vom Ester-Typ, blockiert die Erzeugung und Weiterleitung von Nervenimpulsen, indem es die Permeabilität der Nervenmembran für Ionen verringert, und zeigt myokardschützende Wirkungen, wenn es kardioplegen Lösungen zugesetzt wird.
- Xylit wirkt als osmotisches Mittel.

<u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u>
Cardioplexol wurde im Rahmen einer randomisierten Einzelblindstudie im Vergleich zur Buckberg-Lösung auf seine Wirksamkeit bei der Einleitung eines sofortigen und verlängerten diastolischen Herzstillstands während einer Operation am offenen Herzen untersucht. Diese Studie umfasste 240 auswertbare Patienten, bei denen eine primäre elektive Koronararterien-Bypass-Operation und/oder eine Herzklappenoperation/ein Herzklappenersatz erforderlich war, von denen 119 dieses Arzneimittel erhielten.

Eine Einzeldosis von 100 ml Cardioplexol erwies sich als wirksam für den Schutz der Herzzellen während der ischämischen Periode und ermöglichte eine schnelle und vollständige Reversibilität des Herzstillstands.

Was den primären Endpunkt, TnT, betrifft, so lag der maximale beobachtete Wert im Median bei 0,8 ng/ml in beiden Behandlungsgruppen, die Mittelwerte betrugen 0,83 für Cardioplexol und 0,78 für die Buckberg-Lösung. Die ITT-Analyse des primären Endpunkts zeigte keine Nichtunterlegenheit von Cardioplexol gegenüber Buckberg. Für den maximalen TnT-Wert während der ersten 24 Stunden zeigte eine modifizierte per-Protokoll-Population, die alle Patienten aus beiden Gruppen mit Ausnahme von 6 Patienten mit einer schweren Abweichung vom Verabreichungsprotokoll für Cardioplexol umfasste, jedoch eine Nicht-Unterlegenheit von Cardioplexol im Vergleich zu Buckberg mit einer oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (CI) von 1,16.

Unter Berücksichtigung der TnT-Werte 6 Stunden nach der Reperfusion wurde bei allen Analysen eine Nichtunterlegenheit von Cardioplexol gegenüber Buckberg erreicht. 6, 12 und 24 Stunden nach der koronaren Reperfusion unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Gruppen nicht signifikant. Dies gilt auch für den Maximalwert von CK und CK-MB sowie CK und CK-MB nach 3, 6, 12 und 24 Stunden. Die Ergebnisse des wichtigsten sekundären Endpunkts (Maximalwert von CK-MB in den ersten 24 Stunden) stimmten mit denen des primären Endpunkts überein, ohne dass es Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Die wichtigsten Ergebnisse der anderen sekundären Endpunkte waren hochsignifikante Verkürzungen in der Cardioplexol-Gruppe bei der Zeit zwischen Aortenablemmung und vollständigem Herzstillstand (geometrisches Mittelwertverhältnis 0,18, 95% CI 0,15 - 0,22, p <0,001) und bei der Defibrillationsrate nach Aortenentklemmung und koronarer Reperfusion (Risikoverhältnis 0,29, 95% CI 0,18 - 0,47, p <0,001). Dies bestätigte den Vorteil des schnelleren Herzstillstands sowie den geringeren Bedarf einer Reinfusionsdosis in der Cardioplexol-Gruppe.

Die Zeit zwischen der kardioplegischen Injektion und dem Herzstillstand war in der Cardioplexol-Gruppe zehnmal kürzer als in der Buckberg-Gruppe. Die mediane Zeit bis zum Herzstillstand und die mediane Verzögerung zwischen der Aortenabklemmung und dem Herzstillstand unterschieden sich zwischen den Gruppen und betrugen 7 bzw. 12 Sekunden für Cardioplexol und 70 bzw. 71 Sekunden für die Buckberg-Kardioplegie. Obwohl der Medianwert für beide Gruppen vergleichbar ist, zeigt die Verzögerung bis zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus eine Tendenz zur Verlängerung in mindestens 25 % der Fälle in der Buckberg-Gruppe.

Die kumulative Katecholamindosis während der ersten 24 Stunden (geometrisches Mittelwertverhältnis 0,71, 95% CI 0,52 - 0,98, p = 0,035) und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (Zeitverhältnis 0,86, 95% CI 0,78 - 0,95, p = 0,003) waren in der Cardioplexol-Gruppe ebenfalls geringer.

Die Defibrillationsrate zeigte, dass etwa die Hälfte der Patienten in der Buckberg-Gruppe (51 %) am Ende des Eingriffs eine Defibrillation benötigten (davon 85 % interne Defibrillation). Im Gegensatz dazu benötigten nur 13 % der Patienten in der Cardioplexol-Gruppe am Ende des Eingriffs eine Elektrokonversion (davon 87 % interne Defibrillation). Die Anzahl der Schocks und die Intensität, die für eine erfolgreiche Defibrillation des Herzens erforderlich waren, waren in der Cardioplexol-Gruppe etwas geringer.

Darüber hinaus wies die umfassende Anwendung in einem offenen Krankenhausumfeld die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei mehr als 12 000 erwachsenen Patienten, die sich innerhalb eines Zeitraums von etwa 13 Jahren (2008-2021) einer Herzoperation mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation unterzogen, nach.

Die Auswirkungen eines Trainingsprogramms auf die Rate der korrekten Verabreichung von Cardioplexol wurden in einer Phase-III-Studie an 157 Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren

untersucht, die sich einer primären elektiven CABG-Operation und/oder einer Herzklappenoperation/einem Herzklappenersatz über eine Voll- oder Hemi-Sternotomie unter Herzstillstand und mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen. Ziel der Studie war es, die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Verabreichung von Cardioplexol zu erhöhen und somit das Risiko von Anwendungsfehlern zu verringern. Studienteil I bestand aus einem Schulungsprogramm für Chirurgen und anderem medizinischen Fachpersonal, das an den geplanten herzchirurgischen Eingriffen beteiligt war. Teil II (n=57; Training Set) umfasste chirurgische Eingriffe an 2 Patienten, die von einem Coach überwacht wurden, gefolgt von Operationen an weiteren 4 Patienten (n=100; Analysis Set).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl (%) der größeren Abweichungen von der korrekten Anwendung von Cardioplexol. Im Analyseset wurde keine größere Protokollabweichung beobachtet, so dass die Erfolgsquote der Schulung von Chirurgen, die noch keine Erfahrung mit Cardioplexol hatten, 100 % betrug, wobei das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall [96,4; 100] betrug. Es gab keine Protokollabweichungen in Bezug auf den richtigen Zeitpunkt, die Dauer und das Volumen der Injektion.

In Bezug auf die sekundären Endpunkte TnT und CK-MB gab es keine Unterschiede zwischen den Sets bei den medianen Maximalwerten und den medianen Werten zu verschiedenen Zeitpunkten nach der koronaren Reperfusion.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Cardioplexol in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Population bei Kardioplegie aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 Kinder und Jugendliche).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da Cardioplexol ausschließlich zur Herbeiführung eines Herzstillstands bei Operationen am offenen Herzen verwendet wird, ist kein pharmakokinetisches Profil verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Cardioplexol wurden keine nicht-klinischen Studien durchgeführt. Es sind jedoch begrenzte toxikologische Daten zu einzelnen Bestandteilen von Cardioplexol verfügbar. Diese verfügbaren nicht-klinischen Daten lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Es wird nicht erwartet, dass die Anwendung von Cardioplexol Kardioplege Lösung ein Risiko für die Umwelt darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cardioplexol Lösung A:
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid-Lösung 30% (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

Cardioplexol Lösung B:
Salzsäure 10% (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In der Literatur wird eine physikalische Unverträglichkeit von Procain mit Magnesiumsulfat beschrieben, die zur Bildung von Partikeln führt. Diese Unverträglichkeit ist zeitabhängig. Um diese mögliche Wechselwirkung zu vermeiden, werden Cardioplexol Lösung A und Cardioplexol Lösung B kurz vor der Anwendung gemischt. Die gemischte, gebrauchsfertige Cardioplexol Lösung kann im Kühlschrank für 1 Stunde in der Originaldurchstechflasche bei 2-8°C aufbewahrt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Nach der Rekonstitution (Mischung aus Lösung A und Lösung B) kann die Lösung in der Originaldurchstechflasche bei 2-8 °C eine Stunde lang aufbewahrt werden, bevor sie durch Aspiration in die Applikationsspritze überführt wird. Nach Entnahme aus der Durchstechflasche ist die Lösung innerhalb von 15 Minuten zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Zu den Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cardioplexol Lösung A: 100 ml Durchstechflaschen aus Glas Typ I. Die Durchstechflasche ist mit einem Gummistopfen, einem Aluminium-Klappdeckel und einer Polypropylen-Sicherheitskappe verschlossen.

Cardioplexol Lösung B: 5 ml Fertigspritze BD Sterifill SCF™ Crystal Clear Polymer (CCP).

Die Durchstechflasche (mit Lösung A) ist zusammen mit dem Aluminiumbeutel, der die Fertigspritze (mit Lösung B) und eine sterile 18-G-Nadel aus Edelstahl enthält, in einer transparenten Kunststoffbox (Polycarbonat) verpackt. Die Kunststoffbox ist in einem Umkarton verpackt, der mit einem Aufkleber versiegelt wird.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

<u>Zubereitung der gebrauchsfertigen kardioplegen Lösung</u>

Die gebrauchsfertige Cardioplexol Lösung sollte von für diese Art von Eingriff qualifiziertem Fachpersonal (z. B. Kardiotechniker, OP-Schwester) zubereitet werden.

Vor der Anwendung muss der versiegelte Umkarton mit den beiden Komponenten mindestens 3 Stunden lang bei 2-8 °C gekühlt werden, um die richtige Temperatur zu erreichen. Da es erforderlich sein kann, zusätzliche Cardioplexol Dosen zu verabreichen, sollten während des Eingriffes mindestens 2 zusätzliche versiegelte Cardioplexol Umkartons im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Die sterile Injektion von Lösung B (in der Spritze) in die Durchstechflasche mit Lösung A ergibt die gebrauchsfertige Lösung von Cardioplexol.

Zubereitung durch qualifiziertes Fachpersonal:
- Öffnen Sie den Aluminiumbeutel mit der 5-ml-Spritze (Lösung B).
- Schließen Sie die mit Cardioplexol mitgelieferte Nadel (18 G Nadel) an.
- Entfernen Sie die Aluminium-Klappkappe, die den Gummistopfen der Durchstechflasche (Lösung A) bedeckt.
- Desinfizieren Sie den Gummistopfen.
- Durchstechen Sie den Gummistopfen mit der Nadel und injizieren Sie den 5 ml Inhalt der Spritze (Lösung B) in die Durchstechflasche (Lösung A).
- Entfernen Sie die Spritze und ihre Nadel.
- Schütteln Sie die Durchstechflasche vorsichtig und halten Sie dabei den Gummistopfen steril.
- Legen Sie die Durchstechflasche dem Fachpersonal so vor, dass es den Gummistopfen leicht durchstechen kann.

Zubereitung durch qualifiziertes Fachpersonal:
- Nehmen Sie 2 sterile 50 ml Luer-Lock-Spritzen.
- Schließen Sie eine Spritze an eine 14-G-Nadel an.
- Durchstechen Sie die Durchstechflasche, die Sie vom Fachpersonal erhalten haben (Vorsicht, die Flasche selbst ist nicht steril).
- Ziehen Sie 50 ml der **gebrauchsfertigen** Lösung Cardioplexol in die Spritze auf.
- Ziehen Sie die Spritze von der Nadel ab.
- Schließen Sie die zweite Spritze an die Nadel an und ziehen Sie die restlichen 50 ml der gebrauchsfertigen Cardioplexol Lösung auf.
- Ziehen Sie die Spritze von der Nadel ab (diese verbleibt in der Durchstechflasche und wird vom Fachpersonal entsorgt).
- Entlüften Sie die 2 Spritzen vorsichtig.
- Halten Sie die 2 Spritzen auf dem Tisch bereit, damit der Chirurg sie verwenden kann.

Achtung:
- Das Mischen von Lösung A (Durchstechflasche mit 95 ml) und Lösung B (Spritze mit 5 ml) darf frühestens 30 Minuten vor der Verabreichung durch den Chirurgen erfolgen.
- Die gebrauchsfertige Lösung (gemischte Lösung A und Lösung B) kann in der Original-Durchstechflasche aus Glas bei 2-8°C für 1 Stunde gelagert werden.
- Nach Umfüllen in die beiden 50-ml-Spritzen muss die gebrauchsfertige Lösung innerhalb von 15 Minuten in die Koronararterien injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2, D02 Y940
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2195822.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

08.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.