

PlegiStore®

**Container with perfusion and preservation solution
for organs intended for transplantation**

INSTRUCTIONS FOR USE

EN

 **carnamedica**

Container contents: Solution for perfusion and cold storage of organs for transplantation PlegiStore®

Bretschneider's Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate Solution

STERILE AND NON-PYROGENIC SOLUTION FOR PERFUSION AND COLD STORAGE
OF ORGANS FOR TRANSPLANTATION

NOT INJECTABLE

Description: Composition: 1000 ml solution contains:

sodium chloride	0.8766 g	15.0 mmol/l
potassium chloride	0.6710 g	9.0 mmol/l
magnesium chloride · 6 H ₂ O	0.8132 g	4.0 mmol/l
histidine hydrochloride · H ₂ O	3.7733 g	18.0 mmol/l
histidine	27.9289 g	180.0 mmol/l
tryptophan	0.4085 g	2.0 mmol/l
mannitol	5.4651 g	30.0 mmol/l
calcium chloride · 2 H ₂ O	0.0022 g	0.015 mmol/l
potassium hydrogen 2-oxopentandioate (synonym: potassium hydrogen 2-ketoglutarate)	0.1842 g	1.0 mmol/l
Potassium hydroxide 2N to pH adjustment		q.s.
Water for injection		q.s. 1.000 ml

Physical properties: pH: 7.02-7.20 at 25°C; 7.40-7.45 at 4°C; Osmolality: 310 mOsm/kg

Type of device and mode of action: Electrolyte and amino acid aqueous solution for organ perfusion and preservation. Cardiac arrest by electromechanical decoupling. Organ protection, preservation and conservation. Surface cooling of organs (heart, kidney, liver, lung, pancreas). Protection of vessel grafts.

Indications: In cardioplegia (multi organ protective irrigation) in connection with heart surgery, organ protection during operations under ischemia (heart, kidney, liver), preservation of organs for transplantation with venous or arterial segments (heart, kidney, liver, lung, pancreas). The solution should be used only by medical healthcare staff, adequately trained, according to established operating protocols.

Contraindications: None known at present.

Precautions and warnings: Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution is not intended for intravenous or intraarterial administration, but only for selective perfusion of the arrested heart or the kidney; for surface cooling and preservation of organs during transport from donor to recipient, and for preservation of vessel grafts. The solution must not be used for systemic infusion, direct injection or intravenous infusion. In addition, it is not suitable for reintegration of the hematic volume, electrolytes or aminoacids. For safety reasons, in the event of an emergency operation on the heart during pregnancy, the cardioplegic solution must be completely aspirated from the right atrium and ventricle at the end of the operation.

Depending on the nature of the cardiac defect, the technique employed, the duration of the operation and the weight of the patient, up to 3 liters of the cardioplegic solution may enter the systemic circulation. This can result in reduction of serum levels of calcium and sodium. In such case it is necessary to perform an appropriate monitoring of the electrolytes.

The inactivation of the heart renders it susceptible to overstretching. Decompression of the left ventricle must therefore be performed at the commencement of cardioplegia. For adult hearts it is recommended to perfuse the solution, cooled down to 5°C – 8°C, through the coronary arteries either by hydrostatic pressure (initial height of the solution container above heart level equal to 100 mm Hg) or by after the perfusion start a constant-volume pump.

After cardiac arrest has occurred (within the first minutes after starting perfusion) the solution container should be lowered to about 50-70 cm above the heart level, equivalent to 40-50 mm Hg.

In patients with pronounced coronary stenosis a higher perfusion pressure (approx. 50 mm Hg) will be necessary for a somewhat longer time. The overall infusion time should be 6-8 minutes, so as to ensure homogenous equilibration. Similarly, to ensure balance in small hearts, a perfusion rate of 1 ml/minute/g of estimated heart weight and a pressure of 40-50 mm Hg for 6-8 minutes are required.

Depending on the judgment of the surgeon, any additional perfusion (if necessary) must – like the initial perfusion – always be undertaken at the recommended volume and at the temperature of 5°C – 8°C.

Cardioplegia terminates with the reopening of the aorta.

After cardioplegia the myocardium will be extremely flaccid; consequently, it is recommended to perfuse initially at low blood pressure (average arterial pressure of 40 mm Hg for approx. 2 minutes).

Perfusion pressure may be increased to the normal level along with the increasing activity of the myocardium. Cardiac activity often reverts spontaneously to normal but, if this is not the case, a single defibrillation is usually sufficient.

Interaction with drugs and incompatibilities: Interactions with drugs are unknown. The drugs often administered perioperatively are diuretics, nitro derivatives of glycosides, antihypertensives, beta blockers and calcium antagonists. The Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution must not be mixed with other drugs.

Incompatibilities

None known at present.

HEART

Solution temperature: 5-8°C

Perfusion volume: 1 ml of solution per minute and per gram (1 ml/min/g) of estimated heart weight (in adults the heart weight is about 0.5% of body weight; in infants it is approx. 0.6% of body weight).

Perfusion pressure (the same pressure as in the aortic root): in adults, place the container initially 140-150 cm above the heart level, equivalent to 100-110 mm Hg. After the onset of cardiac arrest, reduce the pressure by placing the container 50-70 cm above the heart level, equivalent to 40-50 mm Hg. In infants and young children, place the container initially 110-120 cm above the heart level, equivalent to 80-90 mm Hg. After the onset of cardiac arrest reduce the pressure by placing the container 40-50 cm above the heart level, equivalent to 30-40 mm Hg. In patients with severe coronary sclerosis pressure should be slightly higher and maintained for longer periods.

Perfusion time: Under these dosage and pressure conditions, perfusion time should be 6-8 minutes. To ensure homogenous equilibration of the myocardium, this time should never be reduced.

Perfusion technique: Monitor carefully perfusion time and height of the container. Alternatively, use a perfusion pump and monitor time and pressure in the aortic root.

Cardioplegic re-perfusion: If the surgeon considers that re-perfusion is necessary, make sure the solution is cooled to a temperature of 5°C – 8°C as for the initial perfusion. Perfusion time for each re-perfusion should be 2-3 minutes while perfusion pressure should correspond to the pressure applied during the last minutes of the initial cardioplegic coronary perfusion.

During the systemic hypothermia (27°C – 29°C), the heart ischemic tolerance when using the heart-lung machine can extend without problems for an aortic clamping time of 180 minutes.

Transplantation: A heart intended for transplantation must be stored in the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution (2°C – 4°C) so as to guarantee proper protection up to the time of implantation into the recipient.

KIDNEY

Solution temperature: 5-8°C

Perfusion volume: 1.5 ml of solution per minute and per gram (1.5 ml/min/g) of kidney's estimated weight. The normal weight of the kidney in adults is about 150 grams.

Perfusion pressure (renal artery): place the solution container at 120-140 cm above the kidney level, equivalent to 90-110 mm Hg, measured at the tip of the perfusion catheter in the renal artery.

Perfusion time: Under these dosage and pressure conditions, the perfusion time will be 8-10 minutes. This time is necessary to ensure homogenous equilibration of the extracellular space of the kidney (including the interstitial tissue and the renal tubule system). Under no circumstances this perfusion time should be reduced.

Additional measures: To obtain an optimal protective effect of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution on the kidney, before the perfusion starts, it is important to induce in the patient a fast and effective diuresis adopting pharmacological measures and/or hydration.

Perfusion technique: During hydrostatic perfusion, time and height of the container above the kidney should be carefully monitored. Alternatively operate with a perfusion pump and monitor time and pressure at the tip of the perfusion catheter.

Transplantation: Kidneys intended for transplantation should be preserved in the Histidine - Tryptophan - Ketoglutarate solution at 2°C – 4°C for adequate protection inside the container till implantation.

LIVER

Solution temperature: 0-4°C.

Perfusion volume: If liver, pancreas and kidneys are to be protected as a whole in the donor, a perfusion volume of 150-200 ml of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution/kg bodyweight will be necessary. In a patient of about 70-80 kg of bodyweight, this multi organ protection implies a perfusion volume of 8-12 liters of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution.

Perfusion pressure: Gravity perfusion is performed by placing the container 1 m above the heart level.

Perfusion time: Under these dosage and pressure conditions, perfusion time should be 10-15 minutes and, in no case less than 8 minutes.

Additional measures: The blood of an organ donor should be completely heparinized before proceeding to perfusion with the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution.

Perfusion technique: The Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution is infused through the infrarenal aorta or the iliac artery of the organ donor through a dedicated perfusion tube (air-free system). Simultaneously to the beginning of gravity perfusion, the surgeon opens the vena cava in the donor's abdomen. This allows the solution to flow out unhindered. The entire volume of the solution is administered through the abdominal aorta, so that all abdominal organs are protected. The biliary passages – either inside or outside the body – should be thoroughly rinsed out with minimum 100 ml of cold the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution. Rinsing is usually performed using calibrated catheters.

If only the liver or part of the liver (e.g., in case of a living donor) is to be removed without any other organ, the volume perfused should be proportionally reduced. Perfusion time should not be, under any circumstances, less than 8 minutes; generally it should be 10-15 minutes. In this case, an adequate perfusion both of the arterial and the portal vein circulation should be ensured.

Transplantation: After being removed, the liver should be immersed in a cold Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution for transportation. The organ should be completely covered by the solution.

It is generally agreed that ischemic time should normally not exceed 12-15 hours. If the liver is to be operated ex situ (e.g., for enucleation of a tumor), it should be stored in cold solution during the entire procedure. After completion of the so-called "bench procedure", it should be immediately autotransplanted.

PANCREAS

For protection of the pancreas, the considerations/indications reported in paragraph "Liver" apply. This means that the indications concerning all critical parameters (solution temperature, volume, pressure and perfusion time) given in that paragraph are valid also for the pancreas.

VEIN AND/OR ARTERY TRANSPLANT

The veins for transplant (usually part of the great saphenous vein) and/or the arteries for transplant (usually part of the internal thoracic artery) are cooled and stored in 50-100 ml of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution at 5° – 8° C. The segments of vein or artery are implanted after removal from the solution.

MULTI ORGAN PROTECTION

The basic perfusion techniques are now largely standardized and described in the appropriate surgery textbooks. Regarding the perfusion technique, gravity perfusion with a perfusion system of the largest possible caliber is worldwide accepted. The Histidine - Tryptophan - Ketoglutarate solution has an extraordinarily low viscosity even at temperatures close to 0° C. Consequently, large volumes of solution at low temperature and moderate pressure can be administered in accordance with the perfusion technique.

Multi organ protection is not linked to a definite volume of solution but to a short and limited perfusion time of 8-10 minutes. Administration of large volumes of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution at low temperature (0° – 4° C) allows a rapid and efficient cooling and, consequently, protects organs within the required time.

TRANSPORT OF A DONOR ORGAN

Storage time of procured organs intended for transplantation is identical to those specified in the instruction manuals for products with identical chemical composition. The hypothermic storage protocol differs from one hospital to another, but the "triple bag technique" has now been widely adopted internationally. The organ removed from the donor is packed in a specially designed sterile bag containing the cooled Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution. The organ must be completely covered with the solution. The bag is sealed with an adhesive strip or similar device and is then placed in a second container which is also filled with the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution, to avoid presence of trapped air that might affect insulation and cooling. The organ, adequately protected by this double packing, is placed in a sterile plastic container, sealed with a safety lid. The sealed container is then placed in the transport case containing ice to keep the proper temperature conditions during the transfer journey. Documents containing information referring to the donor, the laboratory analysis and some blood samples from the donor are also included. The transfer of the organ in the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution should be the fastest possible.

Safe storage conditions: The solution intended for transport must be kept at 2° C – 4° C.

Incorrect use and overdose: The entry of large volumes of solution into the systemic circulation may cause electrolytic imbalance (hypocalcemia, hyponatremia, hypermagnesemia, hyperkalemia). An adequate monitoring of serum electrolytes is recommended. The complete inactivation of the myocardium renders it susceptible to overstretching. Care must therefore be taken to ensure adequate venting of the ventricle.

Do not exceed recommended perfusion volumes and pressures.

Special precaution should be taken when dealing with infants' and children's hearts.

The use of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution at wrong temperatures may cause the so-called "calcium paradox" and lead to the destruction of myocardial cells once the organ is implanted. Consequently, the solution must always be cooled before use as indicated in the operative protocols. Donor organs must be flushed free of PlegiStore® prior to transplantation according to transplantation centers protocols.

Adverse reactions: None known at present.

Warnings and precautions regarding product shelf life: Verify the expiration date on the packaging. The expiration date refers to the product in its integral container (bag).

ATTENTION: do not use the solution after the expiration date.

Do not use the product, even before the expiration, if the solution has an intense yellow coloration equal to, or stronger than Y5 (see coloration scale of Eur. Ph. current edition).

Use the solution only if clear and without visible particles.

Storage conditions: Store in refrigerator (2° C – 15° C) and protect from light. The solution is sterile and is intended for one single and continuous administration. Discard any residue to avoid risk of contamination due to loss of sterility.

Medical device form and content:

EVA bag (PVC free) 1 litre x 10 or 2 litres x 5 in a transport carton box

Special precautions for disposal of unused residues: Unused residues of the solution should be disposed of in conformity with the local rules in force.

General information and mechanism of action

The Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution prolongs ischemic tolerance of the protected organ mainly through two mechanisms:

1. The electrolytic composition of the Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate solution prevents the activation of energy consuming processes by reducing to the minimum levels the organ demand in energy.
2. Anaerobic energy production is limited by the increasing inhibition of glycolysis due to decrease of pH consequent to accumulation of lactic acid. The buffer histidine/histidine HCl delays the decrease of pH in the organ tissues during ischemia, thus increasing the proportion of anaerobic glycolytic energy produced.

Potassium hydrogen 2-oxopentandioate acts as substrate for production of aerobic energy.

Tryptophan is claimed to have a membrane protective action.

Mannitol is associated to prevention of cell swelling.








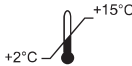





The overall osmolarity of the solution is slightly lower than the osmolarity of the plasma and the intracellular space.

Toxicological properties: The inflow of large volumes of solution into the systemic circulation can lead to excessive circulating volume and consequent electrolyte unbalance (hyponatremia, hypocalcemia, hyperkalemia, hypermagnesemia). Tryptophan and histidine may reach elevated plasma levels during the first 24 hours. Notwithstanding, no adverse effects on metabolism have been observed.

Pharmacokinetics: Depending on the nature and duration of the operation, the operative methods and the weight of the patient, the volume of solution entering the systemic circulation should range from 0.1 to 3.0 liters. Potassium hydrogen 2-oxopentandioate is metabolized mainly through the citric acid cycle. Histidine and tryptophan are metabolized mainly in the liver, though partly also excreted by the kidneys. Mannitol is eliminated unchanged by the kidneys.

ATTENTION

This medical device is to be used only by the qualified medical staff.

	Date of production		Caution! See instruction for use.		The product meets the requirements of the European Medical Devices Directive MDD. The manufacturer is certified by the Notifying Authority No. 2274
	Expiration date		Do not use if damaged.		The product includes instruction for use.
LOT	Series number		Sterile (Aseptic filling)		Restriction of acceptable storage temperatures
REF	Catalog number		Single use		Non-pyrogenic
	Keep away from sunlight.		Medical Device		Carnamedica Sp. z o.o. ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6 04-281 Warsaw, Poland www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159



Carnamedica Sp. z o.o.

ul. Olszynki Grochowskiej 21 lok. U6

04-281 Warsaw, Poland

Phone: +48 608336159

Fax: +48 22 3078113

Email: office@carnamedica.com

PlegiStore®

**Ёмкость с жидкостью для перфузии
и хранения органов, предназначенных
для трансплантации**

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

RU

 **carnamedica**

IfU/PLST/ru/2021/03/04

Carnamedica Sp. z o.o.
ул. Ольшинки Гроховской 21, офис U6
04-281 Варшава, Польша

 2274

Содержимое ёмкости: Раствор для перфузии и хранения при низкой температуре органов, предназначенных для трансплантации

PlegiStore®

(Bretschneider's Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate Solution)

НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Описание раствора: Состав: 1000 мл раствора содержит:

Натрия хлорид	0,8766 г	15,0 ммоль/л/л
Калия хлорид	0,6710 г	9,0 ммоль/л
Магния хлорида гексагидрат	0,8132 г	4,0 ммоль/л
Гистидина гидрохлорида моногидрат	3,7733 г	18,0 ммоль/л
Гистидин	27,9289 г	180,0 ммоль/л
Триптофан	0,4085 г	2,0 ммоль/л
Маннитол	5,4651 г	30,0 ммоль/л
Кальция хлорида дигидрат	0,0022 г	0,015 ммоль/л
2-оксопентандиоат калия водорода (синоним: водород 2-кетоглутарат калия)	0,1842 г	1,0 ммоль/л
Калия гидроксид для регулирования pH		q.s.
Вода для инъекций		q.s. 1000 мл

Физико-химические свойства: pH: 7,02-7,20 при 25°С; 7,40-7,45 при 4°С; Осмоляльность: 310 мосм/кг

Тип раствора и способ действия: Водный раствор электролитов и аминокислот для перфузии органов и их хранения. Остановка кровообращения в результате электромеханической блокады. Защита органа, хранение, консервация. Охлаждение поверхности органов (сердца, почки, печени, поджелудочной железы). Защита сосудистых трансплантатов.

Показания к применению: При кардиоплегии (промывание органов в целях их защиты), при кардиохирургических операциях, в качестве защиты органов во время операции с их ишемией (сердце, почки, печень), хранение в целях трансплантации органов с венозными или артериальными сегментами (сердце, почка, печень, лёгкие, поджелудочная железа). Раствор должен применяться только обученным медперсоналом в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Противопоказания: Неизвестны в настоящее время.

Меры предосторожности и предостережения: Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат не предназначен для внутривенного и внутриартериального введения, а исключительно для селективной перфузии остановленного сердца или почек; охлаждения их поверхности, защиты и предохранения органов во время их транспортировки от донора к реципиенту, а также для сохранения сосудистых имплантатов.

Нельзя использовать раствор для инфузии на целом организме, внутривенных инъекций и вливаний. Кроме того он не служит для регидратации, восполнения недостатка электролитов и аминокислот. Из-за требований безопасности в ситуации острой операции на сердце во время беременности, кардиоплегический раствор должен быть удалён аспиратором из правого предсердия и желудочка сердца после операции.

В зависимости от вида порока сердца, используемой техники, продолжительности операции и веса пациента, в общее кровяное русло может попасть до 3 литров кардиоплегического раствора. Это может привести к уменьшению в плазме содержания кальция и натрия. В таком случае обязательным является соответствующий мониторинг уровня электролитов.

Инактивация сердца приводит к увеличению его растяжимости. В связи с этим декомпрессию левого желудочка следует проводить во время начала кардиоплегии. Для сердца взрослых пациентов рекомендуется подавать раствор охлаждённым до температуры 5°С – 8°С через коронарные артерии или с помощью приобретенного гидростатического давления (начальная высота ёмкости с раствором должна быть выше уровня сердца, таким образом, чтобы получить давление 100 мм рт.ст.) или с помощью насоса постоянного объема.

После остановки кровообращения (в течение первых минут после начала перфузии) ёмкость с раствором необходимо опустить до высоты 50-70 см над уровнем сердца чтобы получить давление порядка 40-50 мм рт.ст.

У пациентов со значительным сужением коронарных сосудов более высокое давление перфузии является необходимым несколько более долгое время (ок. 50 мм рт.ст.). Полное время инфузии должно составлять 6-8 минут, чтобы обеспечить однородную кардиоплегию. Подобным образом, с целью обеспечения баланса кардиоплегии в маленьких сердцах, требуется скорость перфузии 1 мл/мин/г оценочной массы сердца и давление 40-50 мм рт.ст. в течение 6-8 минут. В зависимости от оценки врача-хирурга дополнительная перфузия (если потребуются) должна быть проведена так же, как и начальная первая перфузия с учётом рекомендованного объёма и температуры 5°С – 8°С. Кардиоплегия заканчивается ещё одним открытием аорты. После кардиоплегии сердечная мышца очень ослаблена, в связи с чем рекомендуется вначале поддерживать низкое давление крови (около 2 мин при среднем АД 40 мм рт.ст.). Перфузионное давление можно затем нормализовать по мере увеличения активности миокарда. Часто активность миокарда восстанавливается самопроизвольно. Если этого не происходит, достаточно однократной дефибрилляции.

Лекарственные взаимодействия и несоответствия: Лекарственные взаимодействия неизвестны. Препараты, часто используемые в послеоперационный период это диуретики, нитропроизводные гликозидов, антигипертензионные препараты, бета-блокаторы и антагонисты кальция. Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат нельзя смешивать с другими препаратами.

Несоответствия: Неизвестны в настоящее время.

СЕРДЦЕ

Температура раствора: 5-8°С

Объём перфузии: 1 мл раствора в минуту на грамм (1 мл / мин / г) оценочной массы сердца (у взрослых масса сердца составляет около 0,5% массы тела, у младенцев ок. 0,6% массы тела).

Давление перфузии (точно такое же как в восходящей аорте): у взрослых, следует поместить ёмкость вначале 140-150 см выше уровня сердца, что соответствует 100-110 мм рт. ст. После остановки сердца, следует уменьшить давление, помещая ёмкость 50-70 см над уровнем сердца, что соответствует 40-50 мм рт. ст. У младенцев и маленьких детей следует поместить ёмкость вначале 110-120 см над уровнем сердца, что соответствует 80-90 мм рт. ст. После прекращения кровообращения уменьшить давление, помещая ёмкость 40-50 см над уровнем сердца, что соответствует 30-40 мм рт. ст. У пациентов со значительным митральным стенозом давление должно быть немного выше и поддерживаться дольше.

Время перфузии: При соблюдении дозировки и давления, время перфузии должно составить 6-8 минут. Чтобы обеспечить однородную кардиоплегию сердечной мышцы не следует сокращать время перфузии.

Техника перфузии: следует внимательно контролировать время перфузии и высоту ёмкости. В качестве альтернативы можно использовать насос для перфузии и контролировать время и давление в аорте.

Повторная перфузия: Если хирург решит, что необходима повторная перфузия следует убедиться, что раствор охлаждён до температуры 5°С – 8°С, точно так же как и при начальной перфузии. Вре-

мя повторной перфузии должно составлять 2-3 минуты, давление перфузии должно соответствовать давлению во время последних минут начальной перфузии при кардиоплегии в коронарную артерию. Во время системной гипотермии (27°С – 29°С), толеранцию на ишемию сердечной мышцы при использовании машины „сердце-легкое” можно увеличить без проблем на время пережатия аорты до 180 минут.

Трансплантация: Сердце, предназначенное для трансплантации должно храниться в растворе Гистидин – Триптофан – кетоглютарат (2°С – 4°С), так, чтобы обеспечить соответствующую защиту до имплантации реципиенту.

ПОЧКА

Температура раствора: 5-8°С

Объём перфузии: 1,5 мл раствора в минуту на грамм (1,5 мл/мин/г), для почки с известной массой. Средняя масса почки у взрослых около 150 граммов.

Давление перфузии (почечная артерия): поместить ёмкость с раствором 120-140 см над уровнем почек, что соответствует 90-110 мм рт.ст., измерять от верхней точки катетера для перфузии почечной артерии.

Время перфузии: В данных условиях дозировки и давления, время перфузии составляет 8-10 минут. Данное время необходимо, чтобы обеспечить баланс во внеклеточном пространстве почки (в том числе в паренхиме и в системе почечных канальцев). Ни при каких обстоятельствах не следует сокращать время перфузии.

Дополнительная информация: Чтобы получить максимальный защитный эффект раствора Гистидин – Триптофан – кетоглютарат на почку, важно эффективно увеличить диурез пациента, используя фармакологические препараты и/или увеличивая количество жидкости в организме.

Техника перфузии: Во время гидростатической перфузии следует внимательно контролировать время перфузии и высоту ёмкости. В качестве альтернативы можно использовать насос для перфузии и контролиро-вать время и давление на конце катетера для перфузии.

Трансплантация: Почки, предназначенные для трансплантации должны храниться в растворе Гистидин – Триптофан – кетоглютарат (2°С – 4°С), в соответствующем контейнере до времени имплантации.

ПЕЧЕНЬ

Температура раствора: 0-4°С

Объём: Если печень, поджелудочная железа и почки должны быть сохранены целиком у донора, необходима перфузия объёмом 150-200 мл раствора Гистидин – Триптофан – кетоглютарат / кг массы тела. Для полиорганной защиты, у пациента массой ок. 70-80 кг, объём перфузии составляет 8-12 литров раствора Гистидин – Триптофан – кетоглютарат.

Давление перфузии: Перфузия под действием гравитации выполняется посредством помещения ёмкости на высоте 1 м над уровнем сердца.

Время перфузии: В данных условиях дозировки и давления, время перфузии должно составить 10-15 минут, ни при каких обстоятельствах не может быть меньше 8 минут.

Дополнительная информация: Перед началом перфузии раствора Гистидин – Триптофан – кетоглютарат кровь донора органов должна быть полностью насыщена гепарином.

Техника перфузии: Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглютарат подается через аорту ниже почек или через бедренную артерию донора, через соответствующую канюлю для перфузии (система без наличия воздуха). Одновременно в начале гравитационной перфузии, с помощью силы гравитации, хирург открывает нижнюю полую вену в брюшной полости донора. Это позволяет раствору

течь без препятствий. Весь объём раствора подаётся через брюшную аорту, соответственно все органы брюшной полости защищены раствором. Желчные пути (внутри или снаружи тела донора) должны быть тщательно промыты минимум 100 мл холодного раствора Гистидин – Триптофан – кетоглютарат. Промывание как правило осуществляется с помощью калиброванных катетеров.

Если будет удалена только печень либо её часть (например, в случае живого донора), без других органов, то объём перфузии должен быть соответствующим образом уменьшен. Время перфузии в любом случае не может быть короче 8 минут; как правило перфузия должна длиться 10-15 минут. В таком случае следует обеспечить соответствующее кровообращение как артериальное, так и от портальной вены.

Трансплантация: После изъятия, во время транспортировки, печень должна быть погружена в холодный раствор Гистидин – Триптофан – кетоглютарат. Орган должен быть полностью погружен в раствор.

Считается, что время ишемии не должно превышать 12-15 часов. Если печень должна быть подвергнута операции *ex situ* (например, удаление опухоли), следует хранить её в холодном растворе в течение всей процедуры. После завершения так называемой „bench procedure”, она должна быть немедленно аутотрансплантирована.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Для защиты поджелудочной железы, применяются все данные/указания, представленные в пункте „Печень”. Это означает, что указания, касающиеся всех важных параметров (температура раствора, объём, давление и время перфузии) представленные в параграфе о печени, актуальны и для поджелудочной железы.

ВЕНЫ И / ИЛИ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ

Вены для трансплантации (как правило часть подкожной большой вены ноги) и/или артерии для трансплантации (как правило часть внутренней грудной артерии) охлаждаются и хранятся в 50-100 мл раствора Гистидин – Триптофан – кетоглютарат при температуре 5° – 8° С. Сегмент вены или артерии имплантируется после изъятия из раствора.

ПОЛИОРГАННАЯ ЗАЩИТА

Основные техники перфузии присутствуют, и по большей части стандартизированы и описаны в соответствующих учебниках по хирургии. Если речь идёт о технике перфузии, гравитационная перфузия с системой перфузии самого большого размера одобрена во всём мире. Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглютарат имеет уникально низкую вязкость даже при температурах около 0° С. В связи с этим большие количества раствора при низкой температуре и умеренном давлении могут быть использованы в соответствии с техниками перфузии. Полиорганная защита связана не с определённым объёмом раствора, а с коротким и ограниченным временем перфузии – 8-10 минут. Использование большого объёма раствора Гистидин – Триптофан – кетоглютарат при низкой температуре (0° – 4° С) обеспечивает быстрое и эффективное охлаждение и вытекающую из этого защиту органов в течение соответствующего времени.

ТРАНСПОРТИРОВКА ОРГАНА ОТ ДОНОРА

Время хранения законсервированных органов, предназначенных для трансплантации, идентично срокам хранения продуктов с аналогичным химическим составом, указанных в инструкциях. Больничные стандарты хранения в условиях гипотермии различны, однако „правило трёх пакетов” распространено во всём мире. Орган после изъятия помещается в стерильный специально спроектированный пакет, содержащий охлаждённый раствор Гистидин – Триптофан – кетоглютарат. Орган должен быть полностью погружен в раствор. Пакет запечатывается специальной лентой или иным способом, а затем помещается во второй пакет, который также наполнен раствором Гистидин – Триптофан – кетоглютарат, с целью удаления внутреннего воздуха, который может повлиять на охлаждение. Таким образом защищённый орган помещается в стерильный полимерный контейнер с герметичной крышкой безопасности. Герметичный контейнер впоследствии помещается в транспортный контейнер со

льдом, чтобы сохранить нужную температуру во время транспорта. Также имеются сопроводительные документы касающиеся донора, лабораторные анализы и некоторые образцы крови донора. Транспортировка органа в растворе Гистидин – Триптофан – кетоглутарат должна быть максимально быстрой.

Условия безопасного хранения: Раствор для транспортировки должен храниться при температуре 2°С – 4°С

Неправильное использование и передозировка: Последствием введения больших объёмов раствора до кровообращения может быть нарушение водно-электролитного баланса (гипокальциемия, гипонатремия, гипермагниемия, гиперкалиемия). Рекомендуется соответствующий мониторинг уровня электролитов. После инактивации сердечная мышца очень подвержена растяжению, в связи с чем необходимо обеспечить соответствующее давление крови в желудочках сердца. Не следует превышать рекомендованных объёмов и давлений при перфузии. Особые меры предосторожности следует предпринять во время использовании раствора при операциях на сердце у младенцев и детей.

Применение раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат при несоответствующей температуре может вызвать так называемый „парадокс кальция” что приведет к разрушению клеток сердечной мышцы при трансплантации. В связи с этим перед использованием раствор должен быть охлаждён так как это описано в операционных протоколах. Перед трансплантацией следует удалить жидкость PlegiStore® из органа посредством его промывания.

Побочные действия: В настоящее время неизвестны

Предостережения и меры предосторожности, касающиеся срока годности: Проверь срок годности на упаковке. Срок годности касается раствора вместе с ёмкостью в которой он содержится (пакет).

ВНИМАНИЕ: Не использовать после истечения срока годности.

Не следует использовать раствор даже перед истечением срока годности, если он имеет интенсивно жёлтый цвет, такой же или более интенсивный чем Y5 (см. цветовая шкала Европейской Фармакопеи, последнее издание). Используй раствор только тогда, когда он чист и не содержит видимых частиц.

Условия хранения: Хранить в холодильнике (2°С – 15°С) вдали от света. Раствор стерилен и предназначен для однократного непрерывного использования. Утилизируй остатки чтобы предотвратить риск загрязнения из-за потери стерильности.

Форма медицинского изделия и содержание:

Пакет из ЭВА (без ПВХ) 1 литр x 10 или 2 литра x 5 штук в картонной коробке.

Специальные меры предосторожности при утилизации неиспользованных остатков: неиспользованные остатки раствора следует утилизировать в соответствии с местными правилами.

Общая информация и механизм действия

Раствор Гистидин – Триптофан – кетоглутарат увеличивает толеранцию ишемии защищаемого органа посредством двух механизмов:

1. состав электролитов раствора Гистидин – Триптофан – кетоглутарат предотвращает активизацию энергетических процессов, уменьшая до минимума энергетические потребности органа.
2. анаэробное энергообразование ограничено торможением гликолиза в связи с уменьшением рН вследствие накопления молочной кислоты. Буфер гистидин / гистидин HCl приостанавливает уменьшение рН в тканях во время ишемии, увеличивая таким образом производство анаэробной энергии гликолиза.

Калия кетоглутарат играет роль субстрата для производства аэробной энергии.

Считается, что Триптофан имеет защитные свойства в отношении клеточных мембран.

Маннитол предотвращает клеточный отёк.

Полная осмолярность раствора немного меньше, чем осмолярность плазмы и внутриклеточного пространства.

Токсикологические свойства: Введение больших объёмов раствора в кровеносное русло может привести к гиперволемии и, в итоге, к нарушению водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипермагниемия). Триптофан и гистидин могут достичь высокого уровня в плазме крови в течение первых 24 часов. Не наблюдалось негативного влияния на метаболизм.

Фармакокинетика: В зависимости от характера и продолжительности операции, метода операции и массы тела пациента объём раствора, введенного в кровяное русло, должен составить от 0,1 до 3,0 литров.

Калия кетоглутарат метаболизируется в печени, главным образом в цикле лимонной кислоты.

Гистидин и Триптофан метаболизируются в основном в печени, хотя частично выводятся почками.

Маннитол без изменений выводится почками.

ВНИМАНИЕ

Медицинское изделие может использоваться только квалифицированным медперсоналом.

	Дата изготовления		Внимание! Ознакомьтесь с инструкцией по применению.		Изделие соответствует требованиям Европейской Директивы для Медицинских Изделий (MDD). Производитель имеет сертификат, выданный Нотифицирующим органом № 2274
	Срок годности		Не использовать если упаковка повреждена.		Изделие содержит вкладыш с инструкцией по применению.
	Серия номер		Асептический разлив		Температурные ограничения хранения
	Номер в каталоге		Одноразового использования		Апирогенно
	Хранить в защищенном от света месте.		Медицинское изделие		Carnamedica Sp. z o.o. ул. Ольшынки Гроховской 21 кв. U6 04-281 Варшава, Польша www.carnamedica.com mobile: +48 608 336 159