

SERVATOR® H

SOLUZIONE STERILE APIROGENA PER CONSERVAZIONE DI ORGANI
NON INIETTABILE

CE 0373



HTKE0110GPO
HTKE0120GPO
HTKE0150GPO
HTKV0101GOO

COMPOSIZIONE: 1000 ml di soluzione contengono:

Sodio cloruro	0,8766 g	15,0 mMol
Potassio cloruro	0,6710 g	9,0 mMol
Magnesio cloruro esaidrato	0,8132 g	4,0 mMol
Istidina cloridrato monoidrato	3,7733 g	18,0 mMol
Istidina	27,9289 g	180,0 mMol
Triptofano	0,4085 g	2,0 mMol
Mannitolo	5,4651 g	30,0 mMol
Calcio cloruro biidrato	0,0022 g	0,015 mMol
Acido α -chetoglutarico	0,1461 g	1,0 mMol
Potassio idrossido modificante di pH		
Acqua per preparazioni iniettabili q.b.		

PROPRIETÀ FISICHE: *pH:* 7,02 - 7,20 a 25°C; 7,40 - 7,45 a 4°C; *Osmolalità:* 310 mOsm/Kg

DESTINAZIONE D'USO: Il dispositivo è destinato alla conservazione di organi con segmenti venosi o arteriosi destinati al trapianto come cuore, rene, fegato e pancreas.

Il dispositivo può essere utilizzato solo da personale medico sanitario adeguatamente formato al suo impiego secondo protocolli operativi stabiliti.

TIPOLOGIA DISPOSITIVO E TIPO D'AZIONE: Soluzione acquosa di elettroliti e amminoacidi per conservazione di organi. Raffreddamento superficiale di organi (cuore, rene, fegato e pancreas). Protezione dei grafts venosi. La soluzione deve essere raffreddata secondo le indicazioni specifiche riportate in seguito per ogni tipologia di organo prima dell'uso. La soluzione fredda può essere utilizzata per il lavaggio dell'organo isolato immediatamente dopo la rimozione dal donatore secondo i protocolli a disposizione. La soluzione viene quindi lasciata nella vascolatura dell'organo durante la conservazione ipotermica. La Soluzione Servator® H deve essere utilizzata per la conservazione a freddo dell'organo e non deve essere impiegata per la perfusione meccanica continua.

CONTROINDICAZIONI: Nessuna nota.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO: La soluzione Servator® H non è destinata alla somministrazione intravenosa o intrarteriosa, ma solo alla infusione selettiva del cuore in arresto o del rene. La soluzione trova impiego nel raffreddamento della superficie di organi per la loro conservazione durante il trasporto dal donatore al ricevente.

È altresì impiegata per la conservazione di grafts venosi.

La soluzione non deve essere impiegata per somministrazione sistemica, per iniezione diretta o per infusione endovenosa. Inoltre la soluzione Servator® H non è adatta al reintegro del volume ematico o alla reintegrazione di elettroliti o amminoacidi.

INTERAZIONI CON MEDICINALI E INCOMPATIBILITÀ: Non sono note interazioni con i medicinali che spesso sono somministrati durante l'intervento chirurgico quali glicosidi, diuretici, nitroderivati, antiipertensivi, bloccanti dei beta recettori a calcio antagonisti. La soluzione Servator® H non deve essere miscelata con altri medicinali.

INCOMPATIBILITÀ: Non sono note incompatibilità.

CUORE

TEMPERATURA DI UTILIZZO DELLA SOLUZIONE: 5° - 8°C

Per una corretta infusione dell'organo isolato seguire le seguenti indicazioni:

VOLUME DI INFUSIONE: 1 ml di soluzione per minuto e per g (1 ml/minuto/g), del peso stimato del cuore. (per gli adulti il peso del cuore è circa lo 0,5% del peso corporeo, mentre per i neonati è circa lo 0,6% del peso corporeo).

PRESSIONE DI INFUSIONE (la stessa della pressione della radice aortica): Negli adulti collocare il contenitore a 50-70 cm dal livello del cuore, corrispondenti a 40-50 mm Hg. Per neonati e bambini collocare il contenitore a 40-50 cm sopra il livello del cuore, corrispondenti a 30-40 mm Hg.

DURATA DELLA INFUSIONE: Nel rispetto del dosaggio e pressione sopra indicati il tempo di infusione dovrà essere di 6-8 minuti. Una riduzione del tempo di infusione non permette un equilibrio omogeneo del miocardio.

TECNICA DELLA INFUSIONE: L'infusione idrostatica deve essere attentamente monitorata affinché siano rispettati altezza e tempo prescritti, in alternativa si deve operare con l'ausilio di pompa di infusione monitorando il tempo e la pressione nella radice aortica.

Per una corretta conservazione dell'organo destinato al trapianto seguire le seguenti indicazioni:

TRAPIANTO: Un cuore destinato al trapianto deve essere conservato nella soluzione Servator® H (2°C - 4°C), in modo da garantirne l'adeguata protezione sino al momento del trapianto.

RENE

TEMPERATURA DI UTILIZZO DELLA SOLUZIONE: 5° - 8°C

Per una corretta infusione dell'organo isolato seguire le seguenti indicazioni:

VOLUME DI INFUSIONE: 1,5 ml di soluzione per minuto e per g (1,5 ml/minuto/g), del peso stimato del rene. Il peso del rene di un adulto è circa 150 grammi.

PRESSIONE DI INFUSIONE (arteria renale): collocare il contenitore a 120-140 cm sopra il livello del rene, equivalenti a 90-110 mm Hg misurati all'estremità del catetere di infusione nell'arteria renale.

DURATA DELLA INFUSIONE: Con il dosaggio e pressione sopra indicati il tempo di infusione sarà di 8-10 minuti. Tale periodo è necessario per assicurare un equilibrio omogeneo dello spazio extracellulare del rene (compreso il tessuto interstiziale e il sistema dei tubuli renali), in ogni caso il tempo di infusione non deve mai essere ridotto.

MISURE AGGIUNTIVE: Al fine di assicurare un utilizzo ottimale della soluzione Servator® H, prima dell'inizio della infusione è importante indurre nel paziente, tramite misure farmacologiche o idratazione, una rapida ed efficace diuresi.

TECNICA DELLA INFUSIONE: La infusione idrostatica deve essere attentamente monitorata affinché siano rispettati l'altezza e il tempo prescritti, in alternativa si deve operare mediante pompa di infusione monitorando il tempo e la pressione all'estremità del catetere di infusione.

Per una corretta conservazione dell'organo destinato al trapianto seguire le seguenti indicazioni:

TRAPIANTO: Un rene destinato al trapianto deve essere conservato nella soluzione Servator® H (2°C - 4°C), in modo da garantirne l'adeguata protezione all'interno del contenitore sino al momento del trapianto. La protezione è efficace per un massimo di 48 ore.

FEGATO

TEMPERATURA DI UTILIZZO DELLA SOLUZIONE: 0° - 4°C

Per una corretta infusione dell'organo isolato seguire le seguenti indicazioni:

VOLUME DI INFUSIONE: se il fegato, pancreas e reni devono essere protetti in contemporanea nel donatore di organi, il volume di infusione necessario è di 150-200 ml per Kg di peso corporeo. Questo tipo di protezione

multi organo implica per un paziente di circa 70-80 Kg un volume di infusione di 8-12 litri di soluzione Servator® H.

PRESSIONE DI INFUSIONE: Si applica una infusione per gravità mantenendo il contenitore a circa 1 metro dal livello del cuore.

DURATA DELLA INFUSIONE: Con il dosaggio e pressione sopra indicati il tempo di infusione è di circa 10-15 minuti. In ogni caso il tempo non deve essere inferiore agli 8 minuti.

MISURE AUSILIARIE: In un donatore di organi il sangue dovrà essere completamente eparinizzato prima dell'inizio della infusione con soluzione Servator® H.

TECNICA DELLA INFUSIONE: La infusione avviene attraverso l'arteria infrarenale o attraverso l'arteria iliaca del donatore di organi tramite un adeguato tubo di infusione (sistema esente d'aria). Contemporaneamente all'inizio della infusione per gravità il chirurgo apre la vena cava nell'addome del donatore. In tal modo la soluzione può fuoriuscire senza ostacoli. Il volume è interamente somministrato attraverso l'aorta addominale, in modo che tutti gli organi contenuti nell'addome siano sottoposti a protezione. I passaggi biliari siano essi interni o esterni al corpo, devono essere meticolosamente risciacquati con un minimo di 100 ml di soluzione Servator® H raffreddata.

Di solito il risciacquo si applica con l'ausilio di cateteri calibrati.

Se solo il fegato o parte di esso (nel caso di un donatore vivente) deve essere rimosso senza altri organi, il volume di infusione deve essere proporzionalmente ridotto. In ogni caso il tempo non deve essere inferiore agli 8 minuti ed è in genere di circa 10-15 minuti. In quest'ultimo caso deve essere assicurata un'adeguata infusione del circolo sia arterioso sia della vena porta.

Per una corretta conservazione dell'organo destinato al trapianto seguire le seguenti indicazioni:

TRAPIANTO: Dopo l'espanto, il fegato deve essere immerso per il trasporto in soluzione Servator® H raffreddata. L'organo deve essere completamente ricoperto con soluzione raffreddata. In generale si è concordi nel sostenere che il tempo dell'ischemia non debba superare le 12-15 ore. Se il fegato deve essere operato ex situ (enucleazione di un tumore), deve essere conservato in soluzione raffreddata durante l'intera procedura. Al termine della procedura chiamata "bench procedure" il fegato è autotrapiantato.

PANCREAS

Per la protezione del pancreas valgono le considerazioni riportate nel paragrafo 'Fegato'. In pratica le indicazioni di tale paragrafo sono valide anche per il pancreas per tutti i parametri di interesse: temperatura della soluzione, volume, pressione e durata della infusione.

TRAPIANTO DI VENE E/O ARTERIE

La vena per il trapianto (generalmente parte della grande vena safena), o l'arteria per il trapianto (generalmente parte dell'arteria toracica interna), sono raffreddate e conservate con 50-100 ml di soluzione Servator® H a 5°- 8°C. I segmenti di vene o arterie sono trapiantate dopo la rimozione dalla soluzione.

PROTEZIONE MULTI ORGANO

Le tecniche di infusione di base sono oggi standardizzate e adeguatamente descritte nei relativi testi di chirurgia operativa. Riguardo alla tecnica di infusione vi è oggi un consenso mondiale alla infusione ottenuta per gravità con sistemi calibrabili in un ampio campo di utilizzo. La soluzione Servator® H presenta viscosità straordinariamente basse anche a temperature prossime a 0°C. Tale caratteristica permette la somministrazione di elevati volumi di soluzione a bassa temperatura e pressioni moderate in accordo con la tecnica di infusione. La protezione multi organo non è vincolata ad un preciso volume di soluzione ma ad un periodo di tempo di infusione breve e limitato, circa 8 -10 minuti. La possibilità di somministrare elevati volumi di soluzione Servator® H a bassa pressione e temperatura (0°- 4°C), permette un rapido ed efficiente raffreddamento degli organi facilitandone la protezione nel rispetto dei tempi stabiliti.

TRASPORTO DEGLI ORGANI PER IL TRAPIANTO

Il protocollo di conservazione ipotermica differisce da un ospedale e l'altro, ciò nonostante la tecnica del triplo contenitore è oggi adottata diffusamente a livello internazionale. L'organo prelevato dal donatore è trasferito nel contenitore di trasporto dopo essere stato posto in una sacca sterile contenente soluzione Servator® H ghiacciata. L'organo deve essere completamente immerso e ricoperto dalla soluzione. La sacca è sigillata con

strip adesivo o analogo dispositivo. La sacca è posta in un secondo contenitore anch'esso riempito con la soluzione Servator® H. In tal modo si evita che l'isolamento dell'organo e il suo raffreddamento possano essere compromessi a causa di sacche d'aria intrappolate. L'organo adeguatamente protetto da questo doppio involucro è posto in un contenitore di plastica sterile sigillato con coperchio di sicurezza. A questo punto il contenitore sigillato è posto nel contenitore di trasporto che contiene a sua volta del ghiaccio utile a mantenere le adatte condizioni di temperatura durante il viaggio di trasferimento. Al contenitore sono acclusi i documenti contenenti le informazioni riguardanti il donatore, le analisi di laboratorio, e alcuni campioni di sangue del donatore. Il trasporto nella soluzione Servator® H deve essere il più rapido possibile.

CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE IN SICUREZZA: La soluzione necessaria al trasporto deve avere una temperatura di 2°- 4°C.

USO NON CORRETTO E SOVRADOSAGGIO: L'afflusso della soluzione nella circolazione sistemica può generare un volume eccessivo in circolo e conseguenti anomalie al bilancio elettrolitico (ipocalcemia, iponatriemia, ipermagnesia, iperkaliemia). Si raccomanda un adeguato monitoraggio degli elettroliti. L'inattivazione completa del miocardio può causarne un eccessivo allungamento, si rende pertanto necessario l'adeguato trattamento del ventricolo sinistro all'inizio della cardioplegia.

I volumi e le pressioni di infusione indicati non devono essere superati.

Precauzioni particolari sono da adottare quando il cuore è proveniente da neonati e bambini.

L'impiego della soluzione Servator® H a temperature non corrette potrebbe condurre al fenomeno noto come "calcium paradox". A seguito del ricollegamento dell'organo alla circolazione il fenomeno potrebbe manifestarsi con la distruzione delle cellule miocardiche.

Prima del suo utilizzo la soluzione deve essere sempre portata alla temperatura indicata nei diversi protocolli operativi.

REAZIONI AVVERSE: Nessuna nota.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI IN RELAZIONE ALLA VALIDITÀ DEL DISPOSITIVO: Verificare la data di scadenza indicata sul contenitore. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro. **ATTENZIONE:** non utilizzare il dispositivo dopo la data di scadenza indicata.

Se pur all'interno della sua validità (dispositivo non scaduto), la soluzione non deve essere impiegata se ha assunto un'intensa colorazione gialla paragonabile o superiore alla colorazione Y5 della scala colori riportata nella Farmacopea Europea edizione corrente.

Il dispositivo deve essere impiegato solo se la soluzione si presenta limpida e priva di particelle visibili.

CONSERVAZIONE DEL DISPOSITIVO: Conservare in frigorifero (2°- 8°C), e al riparo dalla luce. Il dispositivo è sterile e monouso. La soluzione deve essere impiegata per una sola e ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo deve essere eliminato per evitare il rischio di contaminazione a causa della perdita della sterilità.

NATURA DEL CONTENITORE: Sacca PVC free o flacone in vetro.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE DEL DISPOSITIVO: Il dispositivo non utilizzato e i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

INFORMAZIONI GENERALI E MECCANISMO D'AZIONE

Il dispositivo prolunga la tolleranza all'ischemia dell'organo sottoposto a protezione principalmente con due meccanismi:

1. La composizione elettrolitica della soluzione Servator® H previene l'attivazione dei processi di consumo energetico. In tal modo la richiesta di energia da parte dell'organo sottoposto a protezione è ridotta ai minimi livelli possibili.
2. La produzione di energia anaerobia è limitata dall'incremento dell'inibizione della glicolisi dovuta alla diminuzione di pH conseguente all'accumulo di acido lattico. Il tampone istidina/istidina HCl ritarda la

diminuzione del pH nei tessuti dell'organo durante l'ischemia. In tal modo aumenta la proporzione di energia glicolitica anaerobia prodotta.

Il potassio idrogeno 2-chetoglutarato è un substrato per la produzione di energia aerobia.

Al triptofano è attribuita un'azione membrana-protettiva.

Al mannitolo è associata la prevenzione dell'edema della cellula.

L'osmolarità totale della soluzione è di poco inferiore all'osmolarità del plasma e dello spazio intracellulare.

PROPRIETÀ TOSSICOLOGICHE

L'afflusso di elevati volumi di soluzione nella circolazione sistemica può generare un volume eccessivo in circolo e conseguenti anomalie al bilancio elettrolitico (ipocalcemia, iponatriemia, ipermagnesia, iperkaliemia).

Nel plasma i livelli di triptofano e istidina possono presentare valori elevati nelle prime 24 ore. In ogni caso a fronte di tale aumento non sono state osservate reazioni avverse sul metabolismo.

FARMACOCINETICA

In rapporto alla natura e alla durata dell'operazione, ai metodi operativi impiegati e al peso del paziente, possono affluire nella circolazione sistemica da 0,1 a 3 litri di soluzione.

Il potassio idrogeno 2-chetoglutarato è principalmente metabolizzato attraverso il ciclo dell'acido citrico.

L'istidina e il triptofano sono principalmente metabolizzati nel fegato sebbene siano in parte escreti attraverso i reni.

Il mannitolo è escreto immodificato attraverso i reni.

SINTESI RELATIVA ALLA SICUREZZA E ALLA PRESTAZIONE CLINICA (SSCP): il documento è disponibile al seguente URL: <https://cloud.salfspa.it:8443/index.php/s/SSCP.ServatorH>

SEGNALAZIONE INCIDENTE GRAVE: si raccomanda all'utilizzatore e/o al paziente la necessità di segnalare qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo al Fabbricante e all'Autorità Competente dello stato membro in cui l'utilizzatore e/o il paziente è stabilito.

FABBRICANTE: S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (BG) - Tel. 035-940097

DATA REVISIONE: Novembre 2023

SERVATOR® H

STERILE PYROGEN-FREE SOLUTION FOR ORGAN PRESERVATION
NOT INJECTABLE

CE 0373



HTKE0110GPO
HTKE0120GPO
HTKE0150GPO
HTKV0101GOO

COMPOSITION: 1000 ml solution contain:

sodium chloride	0.8766 g	15.0 mMol
potassium chloride	0.6710 g	9.0 mMol
magnesium chloride · 6 H ₂ O	0.8132 g	4.0 mMol
histidine hydrochloride · H ₂ O	3.7733 g	18.0 mMol
histidine	27.9289 g	180.0 mMol
tryptophan	0.4085 g	2.0 mMol
mannitol	5.4651 g	30.0 mMol
calcium chloride · 2 H ₂ O	0.0022 g	0.015 mMol
α-Ketoglutaric acid	0.1461 g	1.0 mMol
Potassium hydroxide	to pH adjustment	
Water for injection	q.s.	

PHYSICAL PROPERTIES: *pH:* 7.02 - 7.20 at 25°C; 7.40 - 7.45 at 4°C; *Osmolality:* 310 mOsm/Kg

INDICATIONS: The device is intended for preservation of organs for transplant with venous or arterial segments (heart, kidney, liver, pancreas). The solution should be used only by medical staff adequately trained according to established operating protocols.

TYPE OF DEVICE AND MODE OF ACTION: Electrolyte and amino acid aqueous solution for organ preservation. Surface cooling of organs (heart, kidney, liver, pancreas). Protection of vessel grafts.

The solution should be cooled before use according to the specific indications listed below for each type of organ.

The cold solution can be used for flushing isolated organs immediately after their removal from the donor according to the protocols thereto. The solution is then left in the organ vasculature during hypothermic preservation. Servator® H Solution should be used for cold storage of organs and not for a continuous machine perfusion.

CONTRAINDICATIONS: None known at present.

PRECAUTIONS AND WARNINGS: Servator® H solution is not intended for intravenous or intra-arterial administration, but only for selective infusion of the arrested heart or the kidney; for surface cooling and preservation of donor 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.

INTERACTION WITH DRUGS AND INCOMPATIBILITIES: Interactions with drugs are unknown. The drugs often administered perioperatively are glycosides, diuretics, nitro derivatives, antihypertensives, beta blockers and calcium antagonists. The Servator® H solution must not be mixed with other drugs.

INCOMPATIBILITIES: None known at present.

HEART

RECOMMENDED SOLUTION TEMPERATURE: 5-8°C

For a correct infusion of isolated organs, the following instructions should be followed:

INFUSION 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).

INFUSION PRESSURE (THE SAME PRESSURE AS IN THE AORTIC ROOT): in adults, place the container 50-70 cm above the heart level, equivalent to 40-50 mm Hg. In infants and young children, place the container 40-50 cm above the heart level, equivalent to 30-40 mm Hg.

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

INFUSION TECHNIQUE: Monitor carefully infusion time and height of the container. Alternatively, use a infusion pump and monitor time and pressure in the aortic root.

For a correct preservation of organs for transplantation, the following instructions should be followed:

TRANSPLANTATION: A heart intended for transplantation must be stored in the Servator® H solution (2°C - 4°C) so as to guarantee proper protection up to the time of implantation into the recipient.

KIDNEY

RECOMMENDED SOLUTION TEMPERATURE: 5-8°C

For a correct infusion of isolated organs, the following instructions should be followed:

INFUSION 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.

INFUSION 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 infusion catheter in the renal artery.

INFUSION TIME: Under these dosage and pressure conditions, the infusion 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 infusion time should be reduced.

ADDITIONAL MEASURES: To obtain an optimal protective effect of the Servator® H solution on the kidney, it is important to induce in the patient a fast and effective diuresis before starting infusion adopting pharmacological measures and/or hydration.

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

For a correct preservation of organs for transplantation, the following instructions should be followed:

TRANSPLANTATION: Kidneys intended for transplantation should be preserved in the Servator® H solution at 2°C - 4°C for adequate protection inside the container till implantation. Protection can safely extend to over 48 hours.

LIVER

RECOMMENDED SOLUTION TEMPERATURE: 0-4°C.

For a correct infusion of isolated organs, the following instructions should be followed:

INFUSION VOLUME: If liver, pancreas and kidneys are to be protected as a whole in the donor, an infusion volume of 150-200 ml of Servator® H solution/kg bodyweight will be necessary. In a patient of about 70-80 kg of bodyweight, this multi organ protection implies a infusion volume of 8-12 liters of Servator® H solution.

INFUSION PRESSURE: Gravity infusion is performed by placing the container 1 m above the heart level.

INFUSION TIME: Under these dosage and pressure conditions, infusion 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 infusion with Servator® H solution.

INFUSION TECHNIQUE: Servator® H solution is infused through the infrarenal aorta or the iliac artery of the organ donor through a dedicated infusion tube (air-free system). Simultaneously to the beginning of gravity

infusion, 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 Servator® H 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 flushed should be proportionally reduced. Infusion time should not be, under any circumstances, less than 8 minutes; generally it should be 10-15 minutes. In this case an adequate infusion both of the arterial and the portal vein circulation should be ensured.

For a correct preservation of organs for transplantation, the following instructions should be followed:

TRANSPLANTATION: After being removed, the liver should be immersed in cold Servator® H 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 reported in paragraph "Liver" apply.

This means that the indications concerning all critical parameters (solution temperature, volume, pressure and infusion time) given in that paragraph are valid also for the pancreas.

VEIN AND/OR ARTERY TRANSPLANT

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

MULTI ORGAN PROTECTION

The basic infusion techniques are now largely standardized and described in the appropriate surgery textbooks. Regarding the infusion technique, gravity infusion with a infusion system of the largest possible caliber is worldwide accepted. The Servator® H 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 infusion technique.

Multi organ protection is not linked to a definite volume of solution but to a short and limited infusion time of 8 - 10 minutes. Administration of large volumes of Servator® H solution at low temperature (0° - 4°C) allows a rapid and efficient cooling and consequent protection of the organs within the required time.

TRANSPORT OF A DONOR ORGAN

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 ice-cold Servator® H solution. The organ must be completely covered by 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 Servator® H 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 Servator® H 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 OVERDOSAGE: The entry of large volumes of solution into the systemic circulation may lead to an excessive circulating volume with consequent 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 infusion volumes and pressures.

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

The use of the Servator® H solution at wrong temperatures may cause the so-called "calcium paradox" and lead to destruction of myocardial cells once the organ is implanted.

Consequently, the solution must always be cooled before use as indicated in the operative protocols.

ADVERS REACTIONS: None known at present.

WARNINGS AND PRECAUTIONS REGARDING THE PRODUCT VALIDITY: Verify the expiration date on the packaging. The expiration date refers to the product in its integral container. 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 - 8°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: PVC-free bag or glass bottle.

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

Servator® H solution prolongs ischemic tolerance of the protected organ mainly through two mechanisms:

1. The electrolytic composition of Servator® H solution prevents the activation of energy consuming processes by reducing to the minimum levels the demand of energy by the organ.
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, hypermagnesiumemia).

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.

SUMMARY OF SAFETY AND CLINICAL PERFORMANCE (SSCP): the document is available at the following URL:
<https://cloud.salfspa.it:8443/index.php/s/SSCP.ServatorH>

SERIOUS INCIDENT REPORTING: the user and/or patient are recommended to report any serious incident that has occurred in relation to the device to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or patient is established.

MANUFACTURER: S.A.L.F. S.p.A. LABORATORIO FARMACOLOGICO via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (BG)
Italy

DATE OF REVISION: November 2023

SERVATOR® H

STERILE PYROGENFREIE LÖSUNG FÜR KONSERVIERUNG VON ORGANEN
NICHT FÜR INJEKTIONSZWECKE

CE 0373



HTKE0110GPO
HTKE0120GPO
HTKE0150GPO
HTKV0101GOO

ZUSAMMENSETZUNG: 1000 ml Lösung enthalten:

Natriumchlorid	0,8766 g	15,0 mMol
Kaliumchlorid	0,6710 g	9,0 mMol
Magnesiumchlorid · 6 H ₂ O	0,8132 g	4,0 mMol
Histidinhydrochlorid · H ₂ O	3,7733 g	18,0 mMol
Histidin	27,9289 g	180,0 mMol
Tryptophan	0,4085 g	2,0 mMol
Mannitol	5,4651 g	30,0 mMol
Calciumchlorid · 2 H ₂ O	0,0022 g	0,015 mMol
α-Ketoglutar säure	0,1461 g	1,0 mMol
Kaliumhydroxid	pH Korrektur	
Wasser für Injektionszwecke	n.B.	

PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN: pH-Wert: 7,02 bis 7,20 bei 25 °C, von 7,40 bis 7,45 bei 4 °C Osmolalität: 310 mosmol/kg

ANWENDUNGSGEBIET: Das Medizinprodukt wird zur Konservierung der Transplantationsorgane mit venösen oder arteriellen Segmenten (Herz, Niere, Leber, Bauchspeicheldrüse) verwendet.
Das Medizinprodukt kann nur von medizinischem Personal angewendet werden, das in Übereinstimmung mit festgelegten operativen Protokollen geschult wurde.

ART UND WIRKUNG DES MEDIZINPRODUKTES: Wässrige Lösung von Elektrolyten und Aminosäuren zur Konservierung der Transplantationsorgane in situ und beim Transport des Transplantates vom Spender zum Empfänger. Oberflächenkühlung von Organen (Herz, Niere, Leber, Pankreas). Schutz von Venentransplantaten.

Die Lösung muss vor Gebrauch gemäß den nachstehenden spezifizierten Angaben für jeden Organtyp abgekühlt werden. Die kalte Lösung kann unmittelbar nach dem Entfernen vom Spender zur Infusion des isolierten Organs nach den vorgegebenen Protokollen verwendet werden. Die Lösung bleibt dann während der hypothermischen Lagerung in den Gefäßen des Organs. Die SERVATOR® H - Lösung wird zur Kaltkonservierung des Organs und nicht zur ununterbrochenen mechanischen Perfusion verwendet.

GEGENANZEIGEN: Keine bekannt.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG: Die SERVATOR® H - Lösung ist nicht für die intravenöse oder intraarterielle Verabreichung gedacht, sondern nur für die selektive Infusion der Nieren oder des Herzens bei einem Herzstillstand. Die Lösung wird zur Abkühlung der Oberfläche von Organen verwendet, um sie während des Transports vom Spender zum Empfänger zu konservieren. Sie ist auch für die Konservierung von venösen Grafts zu verwenden.

Die Lösung kann nicht für systemische Verabreichung, direkte Injektion oder intravenöse Infusion verwendet werden. Außerdem ist die SERVATOR® H - Lösung nicht zur Wiederherstellung des Blutvolumens oder Substitution von Elektrolyten und Aminosäuren geeignet.

WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MEDIZINPRODUKTEN UND INKOMPATIBILITÄT: Es gibt keine bekannten Wechselwirkungen mit Medizinprodukten, die oft während der Operation verabreicht werden, wie Glykoside, Diuretika, Nitrate, Antihypertensiva, Betarezeptorenblocker. Die SERVATOR® H - Lösung muss nicht mit anderen Medizinprodukten gemischt werden.

INKOMPATIBILITÄTEN: keine Inkompatibilität bekannt.

HERZ

EMPFOHLENE LÖSUNGSTEMPERATUR: 5° - 8°C

Für eine korrekte Infusion von isolierten Organen sind die folgenden Anweisungen anzuwenden:

INFUSIONSVOLUMEN: 1 ml Lösung / Minute und Gramm (1 ml/min/g) geschätztes Herzgewichts (bei Erwachsenen ist das Gewicht des Herzens etwa 0,5% des Körpergewichts, während bei Säuglingen ist es etwa 0,6% des Körpergewichts).

INFUSIONSBLUTDRUCK (der gleiche wie der Druck der Aortenwurzel): bei Erwachsenen den Behälter etwa 50-70 cm, entsprechend 40-50 mm Hg, über Herzhhöhe platzieren. Für Säuglinge und Kinder den Behälter etwa 40-50 cm, entsprechend 30-40 mm, über Herzhöhe platzieren.

INFUSIONSDAUER: In Übereinstimmung mit der oben genannten Dosierung und Druck sollte die Infusionszeit 6-8 Minuten dauern. Eine Verringerung der Zeit der Infusion verhindert ein homogenes Gleichgewicht des Herzmuskels.

INFUSIONSTECHNIK: Die hydrostatische Infusion muss sorgfältig kontrolliert werden, um die vorgeschriebene Höhe und Zeit zu beachten, andernfalls muss man mit Hilfe von einer Infusionspumpe operieren und gleichzeitig Zeit und Druck in der Aortenwurzel kontrollieren.

Für eine korrekte Konservierung von zur Transplantation bestimmten Organen sind die folgenden Anweisungen anzuwenden:

TRANSPLANTATION: Ein Herz, das für eine Transplantation bestimmt ist, muss in der SERVATOR® H – Lösung (2°C - 4°C) konserviert werden, um den angemessenen Schutz bis zum Zeitpunkt der Transplantation zu gewährleisten.

NIERE

EMPFOHLENE LÖSUNGSTEMPERATUR: 5° - 8°C

Für eine korrekte Infusion von isolierten Organen sind die folgenden Anweisungen anzuwenden:

INFUSIONSVOLUMEN: 1,5 ml Lösung / Minute und Gramm (1,5 ml/min/g) geschätztes Nierengewicht. Das Nierengewicht eines Erwachsenen beträgt etwa 150 Gramm.

INFUSIONSDRUCK (Nierenarterie): den Behälter 120-140 cm über der Position der Niere platzieren, das entspricht 90-110 mm Hg, gemessen an der Infusionskatheterspitze in der Nierenarterie.

INFUSIONSDAUER: Bei obenangegebenen Dosierung und Druck wird die Infusionszeit 8-10 Minuten betragen. Dieser Zeitraum ist notwendig, um ein homogenes Gleichgewicht des Extrazellularraums der Niere zu gewährleisten (einschließlich interstitieller Gewebe und System der Nierentubuli). In jedem Fall muss die Infusionszeit nie verringert werden.

ZUSÄTZLICHE MAßNAHMEN: Um eine optimale Verwendung der SERVATOR® H - Lösung zu gewährleisten, vor dem Beginn der Infusion ist es wichtig, in dem Patienten eine schnelle und effektive Diurese durch pharmakologische Maßnahmen oder Hydratation zu veranlassen.

INFUSIONSTECHNIK: Die hydrostatische Infusion muss sorgfältig kontrolliert werden, um die erforderlichen Höhe und Zeit zu beachten, andernfalls muss man mit einer Infusionspumpe operieren und gleichzeitig Zeit und Druck an der Infusionskatheterspitze.

Für eine korrekte Konservierung von zur Transplantation bestimmten Organen sind die folgenden Anweisungen anzuwenden:

TRANSPLANTATION: Eine Niere, die zur Transplantation bestimmt ist, muss in der SERVATOR® H - Lösung (2°C - 4°C) konserviert werden, um einen angemessenen Schutz im Inneren des Behälters bis zum Zeitpunkt der Transplantation zu gewährleisten. Der Schutz gilt für maximal 48 Stunden.

LEBER

EMPFOHLENE LÖSUNGSTEMPERATUR: 0° - 4°C

Für eine korrekte Infusion von isolierten Organen sind die folgenden Anweisungen anzuwenden:

INFUSIONSVOLUMEN: wenn Leber, Pankreas und Nieren gleichzeitig im Organspender geschützt werden müssen, beträgt das erforderliche Infusionsvolumen 150-200 ml pro Kg des Körpergewichts. Diese Art von Multiorganschutz braucht für einen Patienten von 70-80 Kg ein Infusionsvolumen von 8-12 Liter SERVATOR® H - Lösung.

INFUSIONSDRUCK: der Behälter muss einen Abstand von etwa 1 Meter von der Höhe des Herzens halten, um eine Infusion durch Schwerkraft durchzuführen.

INFUSIONSDAUER: Bei obenangegebenen Dosierung und Druck beträgt die Infusionszeit etwa 10-15 Minuten. In jedem Fall muss die Zeit nicht kurzer als 8 Minuten sein.

ZUSÄTZLICHE MAßNAHMEN: Die Blut eines Organspenders muss vor dem Beginn der Infusion durch SERVATOR® H - Lösung völlig heparinisiert werden.

INFUSIONSTECHNIK: Die Infusion findet durch die infrarenale Arterie oder durch die Hüftarterie des Organspenders durch eine geeignete Infusionsleitung (ohne Luft) statt. Gleichzeitig zu Beginn der Infusion durch Schwerkraft öffnet der Chirurg die Hohlvene in dem Unterleib des Spenders. Auf diese Weise kann die Lösung ungehindert abfließen. Das Volumen wird vollständig durch die abdominale Aorta verabreicht, so daß alle Organe im Bauchraum geschützt werden. Die Gallenwege innerhalb oder außerhalb des Körpers müssen sorgfältig mit einem Minimum von 100 ml abgekühlter SERVATOR® H - Lösung gespült werden. Normalerweise wird das Spül mit Hilfe von kalibrierten Kathetern durchgeführt. Wenn nur die Leber oder ein Teil davon (im Fall eines lebenden Spenders) ohne andere Organe entfernt werden muss, muss das Infusionsvolumen anteilmäßig verringert werden. Jedenfalls muss die Zeit nicht kurzer als 8 Minuten sein und sie beträgt gewöhnlich etwa 10-15 Minuten. Im letzteren Fall muss eine ausreichende Infusion sowohl der arteriellen Zirkulation als auch der Pfortaderszirkulation gewährleistet werden.

Für eine korrekte Konservierung von zur Transplantation bestimmten Organen sind die folgenden Anweisungen anzuwenden:

TRANSPLANTATION: Nach der Explantation muss der Leber zur Transport in abgekühlte SERVATOR® H - Lösung getaucht werden. Das Organ muss vollständig mit der abgekühlten Lösung bedeckt werden. In der Regel wird es vereinbart, dass die Ischämiezeit 12-15 Stunden nicht überschreiten muss. Wenn die Leber ex situ (Enukleation eines Tumors) operiert werden muss, muss sie in der abgekühlten Lösung während des gesamten Verfahrens gelagert werden. Am Ende des Verfahrens, das "bench procedure" genannt wird, ist die Leber selbsttransplantiert.

BAUCHSPEICHELDRÜSE

Zum Schutz der Bauchspeicheldrüse gelten die Erwägungen im Absatz "Leber". In der Praxis gelten die Hinweise dieses Absatzes auch für die Bauchspeicheldrüse bezüglich aller Parameter von Interesse: Lösungstemperatur, Volumen, Druck und Infusionsdauer.

TRANSPLANTATION VON VENEN UND / ODER ARTERIEN

Die Vene zur Transplantation (in der Regel Teil der Vena saphena magna) oder die Arterie zur Transplantation (in der Regel Teil der Arteria thoracica interna) wird durch 50 - 100 ml SERVATOR® H - Lösung bei 5° - 8°C gekühlt und gelagert. Die Segmente der Venen oder Arterien werden nach der Entnahme aus der Lösung transplantiert.

MULTIORGANSCHUTZ

Die grundlegenden Infusionstechniken sind heutzutage standardisiert und ausreichend in den einschlägigen Texten der operativen Chirurgie beschrieben. Bezüglich der Infusionstechnik gibt es eine weltweite Übereinstimmung, was die Infusion durch Schwerkraft mit kalibrierbaren Systemen in einem breiten Anwendungsbereich betrifft.

Die SERVATOR® H - Lösung präsentiert eine außerordentlich niedrige Viskosität, auch bei Temperaturen nahe bei 0°C. Diese Eigenschaft ermöglicht die Verabreichung von großem Lösungsvolumen bei tiefen Temperaturen und mäßigen Druck gemäß der Infusionstechnik. Der Multiorganschutz ist nicht an eine genaue Menge der Lösung, sondern an eine kurze und begrenzte Infusionszeit von etwa 8 bis 10 Minuten gebunden. Die Möglichkeit der Verabreichung großer Mengen SERVATOR® H-Lösung bei niedrigen Druck und Temperatur (0° - 4°C) erlaubt eine schnelle und effiziente Abkühlung der Organe und sie erleichtert den Schutz gemäß dem Zeitplan.

TRANSPORT VON ORGANEN ZUR TRANSPLANTATION

Das Protokoll der hypothermischen Konservierung unterscheidet sich je nach den verschiedenen Krankenhäuser, doch wird die Technik des Dreifach-Behälters heute international angenommen.

Das explantierte Spenderorgan wird in den Transportbehälter gelegt, nachdem es in einem sterilen Beutel mit SERVATOR® H - Lösung gelegt worden ist. Das Organ muss vollständig eingetaucht und durch die Lösung abgedeckt werden. Der Beutel wird mit Klebestreifen oder einer ähnlichen Vorrichtung abgedichtet. Der Beutel wird in einem zweiten Behälter platziert, der auch mit der SERVATOR® H - Lösung gefüllt wurde. Auf diese Weise wird es vermieden, daß die Organisolierung und -abkühlung wegen Luftlöcher geschädigt werden. Das ausreichend durch diese doppelte Hülle geschützte Organ wird in einem sterilen Plastikbehälter mit Sicherheitsdeckel gelegt. Dann wird der verschlossene Behälter in den Transportbehälter gelegen, der das nötige Eis enthält, um die geeigneten Bedingungen der Temperatur während des Transports aufrechtzuerhalten. Dem Behälter werden Dokumente, die die Informationen über den Spender enthalten, Labor-Tests und einige Blutproben des Spenders beigefügt. Die Transportzeit in der SERVATOR® H - Lösung muss extrem kurz sein.

LAGERBEDINGUNGEN IN SICHERHEIT: Die Transportlösung muss eine Temperatur von 2° - 4°C haben.

MISSBRAUCH UND ÜBERDOSIERUNG: Die Lösung in der systemischen Zirkulation kann ein übermäßiges Volumen und damit Anomalien im elektrolytischen Gleichgewicht (Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypermagnesemia, Hyperkaliämie) generieren. Eine angemessene Kontrolle der Elektrolyte wird empfohlen. Die vollständige Stilllegung des Myokards kann eine übermäßige Dehnung verursachen, daher ist eine angemessene Behandlung des linken Ventrikels zu Beginn der Kardioplegie notwendig. Die angegebenen Volumina und Infusionsdrucke müssen nicht überschritten werden. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind zu treffen, wenn das Herz aus Babys und Kindern kommt. Die Verwendung der SERVATOR® H -Lösung bei falschen Temperaturen könnte auf das Phänomen, das als "Calcium Paradoxon" bekannt ist, führen. Nach dem Wiederverbinden des Organs mit dem Kreislauf könnte das Phänomen die Herzmuskelzellen vernichten. Vor seiner Verwendung muss die Lösung immer auf die in den verschiedenen operativen Protokollen angegebene Temperatur gebracht werden.

NEBENWIRKUNGEN: Keine bekannt.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN IN BEZUG AUF DIE GÜLTIGKEIT DES MEDIZINPRODUKTS: Das Verfallsdatum auf der Verpackung überprüfen. Das Verfallsdatum bezieht sich auf das Produkt ungeöffnet. **ACHTUNG:** das Medizinprodukt nach dem Ablaufdatum nicht verwenden.

Auch innerhalb seiner Gültigkeitsdauer (Medizinprodukt nicht abgelaufen) darf die Lösung nicht verwendet werden, wenn sie eine intensive gelbe Farbe zeigt, die vergleichbar oder höher als die Y5 Farbe der Farbskala im Europäischen Arzneibuch - aktueller Ausgabe - ist. Das Medizinprodukt darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und frei von sichtbaren Partikeln ist.

AUFBEWAHRUNG DES MEDIZINPRODUKTS: das Medizinprodukt im Kühlschrank lagern (2° - 8°C) und vor Licht schützen. Es handelt sich um ein steriles und Einwegmedizinprodukt.

Die Lösung muss für eine einzige und ununterbrochene Verabreichung verwendet werden und alle Rückstände müssen entfernt werden, um das Risiko der Kontamination wegen dem Verlust der Sterilität zu vermeiden.

ART UND INHALT DES BEHÄLTERS: Beutel ohne PVC o Flakon in vitro.

BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG UND SONSTIGE HINWEISE ZUR MANIPULATION DES MEDIZINPRODUKTS: Das nicht benutzte

Medizinprodukt und die daraus hergestellten Abfälle müssen entsprechend lokalen Anforderungen entsorgt werden.

ALLGEMEINE INFORMATIONEN UND WIRKMECHANISMUS

Das Medizinprodukt verlängert die Ischämietoleranz des Organs unter Schutz hauptsächlich durch zwei Mechanismen:

1. Die Zusammensetzung der SERVATOR® H - Elektrolytlösung verhindert die Aktivierung der Prozesse des Energieverbrauchs. Auf diese Weise ist der Energiebedarf des Organs unter Schutz auf die tiefsten Niveaus reduziert.
2. Die Erzeugung anaerober Energie ist durch die Zunahme der Hemmung der Glykolyse aufgrund der Abnahme des pH-Werts nach der Ansammlung von Milchsäure begrenzt. Der Puffer Histidin / Histidin HCl verzögert die Abnahme des pH-Wertes in den Organgeweben während der Ischämie. Dies erhöht den Anteil der erzeugten anaeroben glykolytischen Energie.

Kalium-2 Hydrogenglutarat ist ein Substrat zur Erzeugung aerober Energie.

Tryptophan besitzt eine Membran-protective Wirkung.

Mannitol wird mit der Prävention von Zellenödemen verbunden.

Die gesamte Osmolarität der Lösung ist etwas weniger als die Osmolarität des Plasmas und des intrazellulären Raum.

TOXIKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Große Volumina von Lösung in dem systemischen Kreislauf kann ein übermäßiges Volumen im Blut und damit Elektrolyt-Anomalien (Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypermagnesemia, Hyperkaliämie) generieren. Im Plasma können Tryptophan und Histidin hohe Werte in den ersten 24 Stunden präsentieren. In jedem Fall sind keine Nebenwirkungen für den Metabolismus wegen einer solchen Erhöhung beobachtet worden.

PHARMAKOKINETIK

In Bezug auf die Art und die Dauer der Operation, die eingesetzten Methoden und das Gewicht des Patienten, können 0,1-3 Liter Lösung in den systemischen Kreislauf einfließen.

Kalium-2 Hydrogenglutarat wird hauptsächlich durch den Citratzyklus metabolisiert.

Histidin und Tryptophan werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert, obwohl sie teilweise durch die Nieren ausgeschieden werden.

Mannitol wird durch die Nieren unverändert ausgeschieden.

KURZBERICHT ÜBER SICHERHEIT UND KLINISCHE LEISTUNG (SSCP): das Dokument ist unter folgender URL verfügbar: <https://cloud.salfspa.it:8443/index.php/s/SSCP.ServatorH>

SCHWERER UNFALLBERICHT: Anwender und/oder Patienten alle schwerwiegenden Vorkommnisse, die im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetreten sind, dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Landes melden müssen, in dem der Anwender und/oder Patient ansässig ist.

HERSTELLER: S.A.L.F. S.p.A. LABORATORIO FARMACOLOGICO via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (BG) Italien

ÜBERARBEITUNGSDATUM: November 2023

SERVATOR® H

SOLUCIÓN APIRÓGENA PARA CONSERVACIÓN DE ÓRGANOS
NO INYECTABLE

CE 0373



HTKE0110GPO
HTKE0120GPO
HTKE0150GPO
HTKV0101GOO

COMPOSICIÓN: 1000 ml de solución contienen:

Sodio cloruro	0,8766 g	15,0 mMol
Potasio cloruro	0,6710 g	9,0 mMol
Magnesio cloruro hexahidrato	0,8132 g	4,0 mMol
Histidina clorhidrato monohidrato	3,7733 g	18,0 mMol
Histidina	27,9289 g	180,0 mMol
Triptófano	0,4085 g	2,0 mMol
Manitol	5,4651 g	30,0 mMol
Calcio cloruro dihidrato	0,0022 g	0,015 mMol
Ácido α -cetoglutárico	0,1461 g	1,0 mMol
Potasio hidróxido	modificador de pH	
Agua para preparaciones inyectables	cantidad suficiente para 1000 ml	

PROPIEDADES FÍSICAS: *pH:* 7,02 - 7,20 a 25°C; 7,40 - 7,45 a 4°C; *Osmolalidad:* 310 mOsm/Kg

DESTINO DE USO: La solución está se destina a la conservación de órganos con segmentos venosos o arteriales para el trasplante (corazón, riñón, hígado, páncreas). El producto puede ser utilizado sólo por personal médico y sanitario adecuadamente formado para su uso, según protocolos operativos preestablecidos.

TIPOLOGÍA DEL DISPOSITIVO Y TIPO DE ACCIÓN: Solución acuosa de electrolitos y aminoácidos para conservación de órganos. Refrigeración superficial de órganos (corazón, riñón, hígado, páncreas). Protección de los injertos venosos.

La solución deberá enfriarse antes de su utilización según las indicaciones específicas presentadas a continuación para cada tipo de órgano. La solución fría puede utilizarse para lavar el órgano aislado inmediatamente después de la extracción desde el donante de conformidad con los protocolos a disposición. A continuación se deja la solución en la vasculatura del órgano durante la conservación hipotérmica. La solución Servator® H se destina a la conservación en frío del órgano y no debe utilizarse para perfusión mecánica continua.

CONTRAINDICACIONES: Ninguna conocida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO: La solución Servator® H no se destina para la administración intravenosa o intraarterial, sino sólo a la infusión selectiva del corazón en paro o del riñón. La solución se utiliza en la refrigeración de la superficie de órganos, para su conservación durante el transporte desde el donante al receptor. Además se utiliza para la conservación de injertos venosos.

La solución no debe utilizarse para suministro sistémico, mediante inyección directa o infusión endovenosa. Además de la solución Servator® H no es adecuada para la restauración del volumen sanguíneo o el reintegro de electrolitos o aminoácidos.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS E INCOMPATIBILIDAD: No se conocen interacciones con los medicamentos que se suministran a menudo durante la intervención quirúrgica, como glucósidos, diuréticos, nitroderivados, antihipertensivos, bloqueantes de los beta receptores antagonistas del calcio. La solución Servator® H no debe que mezclarse con otros medicamentos.

INCOMPATIBILIDAD: No se conocen incompatibilidades.

CORAZÓN

TEMPERATURA DE USO DE LA SOLUCIÓN: 5°- 8°C

Para una correcta infusión de órganos aislados deberán seguirse las indicaciones siguientes:

VOLUMEN DE INFUSIÓN: 1 ml de solución por minuto y por gramo (1 ml/minuto/g), del peso estimado del corazón (para los adultos el peso del corazón es aproximadamente el 0,5% del peso del cuerpo, mientras que para los recién nacidos es aproximadamente el 0,6% del peso del cuerpo).

PRESIÓN DE INFUSIÓN (la misma de la presión de la raíz aórtica): en los adultos colocar el contenedor a 50-70 cm del nivel del corazón, correspondientes a 40-50 mm Hg. Para los recién nacidos y los niños, colocar el contenedor a 40-50 cm arriba del nivel del corazón, correspondientes a 30-40 mm Hg.

DURACIÓN DE LA INFUSIÓN: Cumpliendo la dosificación y la presión indicadas antes, el tiempo de infusión tendrá que ser de 6-8 minutos. Una reducción del tiempo de infusión no permite un equilibrio homogéneo del miocardio.

TÉCNICA DE LA INFUSIÓN: La infusión hidrostática tiene que monitorizarse atentamente, para que se cumplan la altura y el tiempo prescritos; como alternativa se puede operar ayudándose con una bomba de infusión, monitorizando el tiempo y la presión en la raíz aórtica.

Para una correcta conservación de órganos destinados al trasplante deberán seguirse las indicaciones siguientes:

TRANSPLANTE: Un corazón destinado al trasplante tiene que conservarse en la solución Servator® H (2°C - 4°C), con el fin de garantizar la protección adecuada hasta el momento del trasplante.

RIÑÓN

TEMPERATURA DE USO DE LA SOLUCIÓN: 5°- 8°C

Para una correcta infusión de órganos aislados deberán seguirse las indicaciones siguientes:

VOLUMEN DE INFUSIÓN: 1,5 ml de solución por minuto y por g (1,5 ml/minuto/g), del peso estimado del riñón. El peso del riñón de un adulto es de aproximadamente 150 gramos.

PRESIÓN DE INFUSIÓN (arteria renal): colocar el contenedor a 120-140 cm arriba del nivel del riñón, equivalentes a 90-110 mm Hg medidos en la extremidad del catéter de infusión en la arteria renal.

DURACIÓN DE LA INFUSIÓN: Cumpliendo la dosificación y la presión indicadas antes, el tiempo de infusión será de 8-10 minutos. Este período es necesario para asegurar un equilibrio homogéneo del espacio extracelular del riñón (incluyendo el tejido intersticial y el sistema de los túbulos renales); de cualquier forma, el tiempo de infusión nunca tiene que reducirse.

MEDIDAS ADICIONALES: Con el fin de asegurar un uso óptimo de la solución Histidina - Triptófano - Cetoglutarato, antes del comienzo de la infusión es importante inducir en el paciente, mediante medidas farmacológicas o hidratación, una diuresis rápida y efectiva.

TÉCNICA DE LA INFUSIÓN: La infusión hidrostática tiene que monitorizarse atentamente, para que se cumplan la altura y el tiempo prescritos; como alternativa se puede operar con bomba de infusión, monitorizando el tiempo y la presión en la extremidad del catéter de infusión.

Para una correcta conservación de órganos destinados al trasplante deberán seguirse las indicaciones siguientes:

TRANSPLANTE: Un riñón destinado al trasplante tiene que conservarse en la solución Servator® H (2°C - 4°C), de forma que se de garantice la protección adecuada en el interior del contenedor, hasta el momento del trasplante. La protección es efectiva durante un máximo de 48 horas.

HÍGADO

TEMPERATURA DE USO DE LA SOLUCIÓN: 0°- 4°C

Para una correcta infusión de órganos aislados deberán seguirse las indicaciones siguientes:

VOLUMEN DE INFUSIÓN: si el hígado, el páncreas y los riñones tienen que protegerse simultáneamente en el donante de órgano, el volumen de infusión necesario es de 150-200 ml por Kg de peso del cuerpo. Este tipo de protección multi-órgano implica, para un paciente de unos 70-80 Kg, un volumen de infusión de 8-12 litros de solución Histidina - Triptófano - Cetoglutarato.

PRESIÓN DE INFUSIÓN: Se aplica una infusión por gravedad, manteniendo el contenedor a aproximadamente 1 metro desde el nivel del corazón.

DURACIÓN DE LA INFUSIÓN: Cumpliendo la dosificación y la presión indicadas antes, el tiempo de infusión será de 10-15 minutos. De cualquier forma, el tiempo no tiene que ser inferior a los 8 minutos.

MEDIDAS AUXILIARES: En un donante de órganos la sangre tendrá que heparinizarse completamente antes del comienzo de la infusión con la solución Histidina - Triptófano - Cetoglutarato.

TÉCNICA DE LA INFUSIÓN: La infusión se realiza a través de la arteria infrarenal o a través de la arteria ilíaca del donante de órganos, mediante un tubo de infusión adecuado (sistema exento de aire). Simultáneamente al inicio de la infusión por gravedad, el cirujano abre la vena cava en el abdomen del donante. De esta forma, la solución puede salir sin obstáculos. El volumen se suministra completamente a través de la aorta abdominal, de forma que todos los órganos contenidos en el abdomen se encuentren expuestos a la protección. Los pasos biliares, tanto internos como externos al cuerpo, tienen que enjuagarse meticulosamente con un mínimo de 100 ml de solución Servator® H refrigerada. Normalmente el enjuague se aplica ayudándose con catéteres calibrados.

Si sólo el hígado o parte del mismo (en caso de un donante viviente) tiene que removerse sin otros órganos, el volumen de infusión tiene que reducirse proporcionalmente. De cualquier forma, el tiempo no tiene que ser inferior a los 8 minutos y generalmente es de unos 10-15 minutos.

En este último caso tiene que asegurarse una infusión adecuada de la circulación, tanto arterial como de la vena porta.

Para una correcta conservación de órganos destinados al trasplante deberán seguirse las indicaciones siguientes:

TRANSPLANTE: Después de la extracción el hígado tiene que estar sumergido para el transporte en la solución Servator® H refrigerada. El órgano tiene que cubrirse completamente con solución refrigerada. En general, existe una opinión generalizada sobre el hecho de que el tiempo de la isquemia no debe de superar las 12-15 horas. Si el hígado tiene que trasplantarse ex situ (enucleación de un tumor), tiene que conservarse en solución refrigerada durante todo el procedimiento. A la terminación del procedimiento, llamado "bench procedure", el hígado se auto-transplanta.

PÁNCREAS

Para la protección del páncreas valen las consideraciones indicadas en el párrafo "Hígado". En la práctica, las indicaciones de ese párrafo valen tanto para el páncreas, como para lo que se refiere a todos los parámetros principales: temperatura de la solución, volumen, presión y duración de la infusión.

TRASPLANTE DE VENAS Y/O ARTERIAS

La vena para el trasplante (normalmente parte de la gran vena safena), o la arteria para el trasplante (normalmente parte de la arteria torácica interna), se refrigeran y conservan con 50-100 ml de solución Servator® H a 5°- 8°C. Los segmentos de venas o arterias se transplantan después de la eliminación de la solución.

PROTECCIÓN MULTI-ÓRGANO

Las técnicas de infusión básica actualmente están estandarizadas y se describen adecuadamente en los textos correspondientes de cirugía operativa. Por lo que se refiere a la técnica de infusión actualmente hay un consenso mundial para la infusión obtenida por gravedad con sistemas calibrados en un campo amplio de utilización. La solución Servator® H presenta viscosidades extraordinariamente bajas, incluso a temperaturas cercanas a los 0°C. Esta característica permite el suministro de volúmenes de solución elevados a baja temperatura y a presiones moderadas, de acuerdo con la técnica de infusión. La protección multi-órgano no se vincula a un volumen preciso de solución, sino a un período de tiempo de infusión breve y limitado, aproximadamente 8-10 minutos. La posibilidad de suministrar volúmenes elevados de solución Servator® H a

baja presión y temperatura (0° - 4°C), permite una refrigeración rápida y efectiva de los órganos, facilitando su protección, cumpliendo los tiempos establecidos.

TRANSPORTE DE LOS ÓRGANOS PARA EL TRANSPLANTE

El protocolo de conservación hipotérmica difiere entre un hospital y otro; eso a pesar de que la técnica de triple recipiente, actualmente se ha adoptado ampliamente a nivel internacional.

El órgano tomado del donante se transfiere al contenedor de transporte después de haber sido puesto en una bolsa estéril que contiene solución Servator® H helada.

El órgano tiene que sumergirse completamente y cubrirse con la solución. La bolsa se sella con una tira adhesiva o un dispositivo análogo. La bolsa se pone en un segundo contenedor, éste también llenado con la solución Histidina - Triptófano - Cetoglutarato. De esta forma se evita que el aislamiento del órgano y su refrigeración puedan perjudicarse a causa de bolsas de aire atrapadas. El órgano, adecuadamente protegido por esta envoltura doble, se pone en un contenedor de plástico estéril sellado con una tapa de seguridad. Ahora el contenedor sellado se pone en el contenedor de transporte que contiene a su vez hielo necesario, o sistema de frío adecuado para mantener las condiciones óptimas de temperatura durante el transporte. El contenedor es acompañado por los documentos que contienen la información acerca del donante, los análisis de laboratorio y algunas muestras de sangre del donante. El transporte en la solución Servator® H tiene que realizarse lo más rápidamente posible.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN EN SEGURIDAD: La solución necesaria para el transporte tiene que tener una temperatura de 2°-4°C.

USO NO CORRECTO Y SOBREDOSIFICACIÓN: La llegada de la solución a la circulación sistémica puede generar un volumen excesivo en circulación y las anomalías consiguientes del equilibrio electrolítico (hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hiperkaliemia). Se recomienda una monitorización adecuada de los electrolitos. La inactivación completa del miocardio puede causar un alargamiento excesivo del mismo; por lo tanto, resulta necesario un tratamiento adecuado del ventrículo izquierdo al comienzo de la cardioplejia.

Los volúmenes y las presiones de infusión indicados no tienen que superarse.

Unas precauciones especiales tienen que adaptarse cuando el corazón procede de recién nacidos y niños.

El uso de la solución Servator® H a temperaturas no correctas podría conducir al fenómeno conocido como "calcium paradox". Después de la reconexión del órgano a la circulación del receptor, podría manifestarse un fenómeno con destrucción de las células del miocardio.

Antes de su uso, la solución siempre tiene que tener la temperatura indicada en los diversos protocolos operativos.

REACCIONES ADVERSAS: Ninguna conocida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES CON RELACIÓN A LA VALIDEZ DEL PRODUCTO: Controlar la fecha de caducidad indicada en el contenedor. La fecha de vencimiento se refiere al producto en empaquetado íntegro.

ATENCIÓN: no utilizar la solución después de la fecha de vencimiento indicada.

Incluso dentro de su tiempo de validez (producto no caducado), la solución no tiene que utilizarse si ha tomado una coloración amarilla intensa, comparable o superior a la coloración Y5 de la escala de colores indicada en la Farmacopea Europea, edición actual. La solución puede utilizarse sólo si la solución se presenta limpia y libre de partículas visibles.

CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO: Conservar en nevera (2° - 8°C) y protegido de la luz; el producto es estéril y de un solo uso. La solución tiene que utilizarse para un único suministro no interrumpido y el posible residuo tiene que eliminarse para evitar el riesgo de contaminación a causa de la pérdida de la esterilidad.

NATURALEZA DEL CONTENDOR: Bolsa PVC free o flacone en vetro.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN Y LA MANIPULACIÓN DEL PRODUCTO: El producto no usado y los residuos derivados del mismo tienen que eliminarse de conformidad con la normativa local vigente.

INFORMACIÓN GENERAL Y MECANISMO DE ACCIÓN

El producto prolonga la tolerancia a la isquemia del órgano sometido a protección, principalmente con dos mecanismos:

1. La composición electrolítica de la solución Servator® H previene la activación de los procesos de consumo energético. De esta forma la demanda de energía por parte del órgano sometido a protección se reduce a los niveles mínimos posibles.
2. La producción de energía anaeróbica está limitada por el incremento de la inhibición de la glicólisis debido a la disminución de pH que deriva de la acumulación de ácido láctico. El tampón histidina/histidina HCl retrasa la disminución del pH en los tejidos del órgano durante la isquemia. De esta forma aumenta la proporción de energía glicolítica anaeróbica producida.

El potasio hidrógeno 2-cetoglutarato es un substrato para la producción de energía aeróbica.

Al triptófano se atribuye una acción protectora para las membranas.

Al manitol se asocia la prevención del edema de la célula.

La osmolaridad total de la solución es un poco inferior a la osmolaridad del plasma y del espacio intercelular.

PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

La afluencia de volúmenes elevados de solución a la circulación sistémica puede generar un volumen excesivo en circulación y las anomalías consiguientes del equilibrio electrolítico (hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hiperkaliemia).

En el plasma los niveles de triptófano y de histidina pueden presentar valores elevados durante las primeras 24 horas. De cualquier forma, frente a este aumento no se han observado reacciones adversas para el metabolismo.

FARMACOCINÉTICA

En función de la naturaleza y de la duración de la operación, de los métodos operativos utilizados y del peso del paciente, pueden afluir a la circulación sistémica desde 0,1 hasta 3 litros de solución.

El potasio hidrógeno 2-cetoglutarato se metaboliza principalmente a través del ciclo del ácido cítrico.

La histidina y el triptófano se metabolizan principalmente en el hígado, a pesar de que se eliminen parcialmente a través de los riñones.

El manitol se elimina inmodificado a través de los riñones.

RESUMEN SOBRE SEGURIDAD Y FUNCIONAMIENTO CLÍNICO (SSCP): el documento está disponible en lo siguiente URL: <https://cloud.salfspa.it:8443/index.php/s/SSCP.ServatorH>

NOTIFICACIÓN DE INCIDENTE GRAVE: se recomienda que el usuario y / o paciente informen de cualquier incidente grave que ocurra en relación con el dispositivo al fabricante y a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecido el usuario y / o paciente;

FABRICANTE: S.A.L.F. S.p.A. LABORATORIO FARMACOLOGICO via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (Bergamo) Italy

FECHA DE REVISIÓN: Noviembre de 2023

SERVATOR® H

SOLUÇÃO ESTÉRIL, APIROGÊNICA PARA PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS
NÃO INJETÁVEL

CE 0373

REF

HTKE0110GPO
HTKE0120GPO
HTKE0150GPO
HTKV0101GOO

COMPOSIÇÃO: 1000 ml de solução contém:

Cloreto de sódio	0,8766 g	15,0 mmol
Cloreto de potássio	0,6710 g	9,0 mmol
Cloreto de magnésio - 6 H ₂ O	0,8132 g	4,0 mmol
Cloridrato de histidina - H ₂ O	3,7733 g	18,0 mmol
Histidina	27,9289 g	180,0 mmol
Triptofano	0,4085 g	2,0 mmol
Manitol	5,4651 g	30,0 mmol
Cloreto de cálcio - 2 H ₂ O	0,0022 g	0,015 mmol
Ácido α-cetoglutarico	0,1461 g	1,0 mmol
Hidróxido de potássio	para ajuste do pH	
Água para preparações injetáveis	q.b.p. 1000 ml	

PROPRIEDADES FÍSICAS: pH: 7,02 -7,20 a 25 °C; 7,4 -7,45 a 4 °C; **Osmolalidade:** 310 mOsm/Kg

INDICAÇÕES: O dispositivo destina-se à preservação de órgãos para transplante com segmentos venosos ou arteriais (coração, rim, fígado, pâncreas). A solução deve ser utilizada apenas por pessoal médico com formação adequada, de acordo com os protocolos operacionais estabelecidos.

TIPO DE DISPOSITIVO E MODO DE AÇÃO: Solução aquosa de eletrólitos e aminoácidos para preservação de órgãos. Arrefecimento superficial de órgãos (coração, rim, fígado, pâncreas).

Proteção de enxertos vasculares.

A solução deve ser arrefecida antes da utilização, de acordo com as indicações específicas listadas abaixo para cada tipo de órgão.

A solução fria pode ser utilizada para lavar órgãos isolados imediatamente após a remoção do dador, de acordo com os respectivos protocolos. A solução é então deixada na vasculatura do órgão durante a preservação hipotérmica. A solução Servator® H deve ser utilizada para o armazenamento a frio de órgãos e não para perfusão mecânica contínua.

CONTRAINDICAÇÕES: Nenhuma conhecida atualmente.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: A solução Servator® H não se destina à administração intravenosa ou intra-arterial, mas apenas a perfusão seletiva do coração em paragem ou rim; para arrefecimento superficial e preservação de órgãos do dador durante o transporte do dador para o recetor, e para preservação de enxertos vasculares.

A solução não deve ser utilizada para perfusão sistêmica, injeção direta ou perfusão intravenosa. Além disso, não é adequada para o restabelecimento do volume sanguíneo, eletrólitos ou aminoácidos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E INCOMPATIBILIDADES: Não se conhecem interações medicamentosas. Os medicamentos frequentemente administrados no período peri-operatório incluem glicosídeos, diuréticos, derivados dos nitratos, anti-hipertensivos, bloqueadores beta e antagonistas do cálcio. A solução Servator® H não deve ser misturada com outros medicamentos.

INCOMPATIBILIDADES: Nenhuma conhecida atualmente.

CORAÇÃO

TEMPERATURA RECOMENDADA DA SOLUÇÃO: 5-8 °C

Para uma correta perfusão de órgãos isolados, devem seguir-se as seguintes instruções:

VOLUME DE PERFUSÃO: 1 ml de solução por minuto e por grama (1 ml/min/g) do peso estimado do coração (em adultos, o peso do coração é aproximadamente 0,5% do peso corporal; em bebês, é aproximadamente 0,6% do peso corporal).

PRESSÃO DE PERFUSÃO (A MESMA PRESSÃO QUE NA RAIZ DA AORTA): em adultos, colocar o recipiente 50 a 70 cm acima do nível do coração, equivalente a 40-50 mm Hg. Em bebês e crianças pequenas, colocar o recipiente 40 a 50 cm acima do nível do coração, equivalente a 30-40 mm Hg.

TEMPO DE PERFUSÃO: Sob as condições de dosagem e pressão indicadas, o tempo de perfusão deve ser de 6 a 8 minutos. Para garantir o equilíbrio homogêneo do miocárdio, esse tempo nunca deve ser reduzido.

TÉCNICA DE PERFUSÃO: Monitorizar cuidadosamente o tempo de perfusão e a altura do recipiente. Em alternativa, utilizar uma bomba de perfusão e monitorizar o tempo e a pressão na raiz da aorta.

Para uma correta preservação de órgãos para transplante, devem seguir-se as seguintes instruções:

TRANSPLANTE: Um coração destinado ao transplante deve ser armazenado na solução Servator® H (2 °C – 4 °C) para garantir proteção adequada até o momento da implantação no recetor.

RIM

TEMPERATURA RECOMENDADA DA SOLUÇÃO: 5-8 °C

Para uma correta perfusão de órgãos isolados, devem seguir-se as seguintes instruções:

VOLUME DE PERFUSÃO: 1,5 ml de solução por minuto e por grama (1,5 ml/min/g) do peso estimado do rim. O peso normal do rim em adultos é de aproximadamente 150 gramas.

PRESSÃO DE PERFUSÃO (artéria renal): colocar o recipiente da solução 120 a 140 cm acima do nível do rim, equivalente a 90-110 mm Hg, medidos na ponta do cateter de perfusão na artéria renal.

TEMPO DE PERFUSÃO: Sob as condições de dosagem e pressão indicadas, o tempo de perfusão será de 8 a 10 minutos. Este tempo é necessário para garantir o equilíbrio homogêneo do espaço extracelular do rim (incluindo o tecido intersticial e o sistema de túbulos renais). Em circunstância alguma, deve este tempo de perfusão ser reduzido.

MEDIDAS ADICIONAIS: Para obter um efeito protetor ideal da solução Servator® H no rim, é importante induzir no doente uma diurese rápida e eficaz antes de iniciar a perfusão, adotando medidas farmacológicas e/ou hidratação.

TÉCNICA DE PERFUSÃO: Durante a perfusão hidrostática, o tempo e a altura do recipiente acima do rim devem ser cuidadosamente monitorizados. Em alternativa, utilizar com uma bomba de perfusão e monitorizar o tempo e a pressão na ponta do cateter de perfusão.

Para uma correta preservação de órgãos destinados ao transplante, devem seguir-se as seguintes instruções:

TRANSPLANTE: Rins destinados a transplante devem ser preservados na solução Servator® H a 2 °C – 4 °C para garantir proteção adequada dentro do recipiente até o momento do transplante. A proteção é eficaz por um período máximo de 48 horas.

FÍGADO

TEMPERATURA RECOMENDADA DA SOLUÇÃO: 0-4 °C

Para uma correta perfusão de órgãos isolados, devem seguir-se as seguintes instruções:

VOLUME DE PERFUSÃO: Caso o fígado, pâncreas e rins devam ser protegidos como um todo no dador, será necessário um volume de perfusão de 150-200 ml da solução Servator® H por kg de peso corporal. Num doente com cerca de 70-80 kg de peso corporal, esta proteção multiorgânica implica um volume de perfusão de 8-12 litros da solução Servator® H.

PRESSÃO DE PERFUSÃO: A perfusão por gravidade é realizada colocando o recipiente aproximadamente 1 m acima do nível do coração.

TEMPO DE PERFUSÃO: Sob as condições de dosagem e pressão indicadas, o tempo de perfusão deve ser de 10 a 15 minutos mas, em caso algum, deve ser inferior a 8 minutos.

MEDIDAS ADICIONAIS: O sangue de um dador de órgãos deve ser completamente heparinizado antes de proceder à perfusão com a solução Servator® H.

TÉCNICA DE PERFUSÃO: A solução Servator® H é perfundida através da aorta infrarrenal ou da artéria ilíaca do dador do órgão por meio de um tubo de perfusão adequado (sistema livre de ar). Simultaneamente ao início da perfusão por gravidade, o cirurgião abre a veia cava no abdómen do dador. Isto permite que a solução flua sem impedimentos.

Todo o volume da solução é administrado através da aorta abdominal, de modo a que todos os órgãos abdominais sejam protegidos. Os ductos biliares - seja dentro ou fora do corpo - devem ser cuidadosamente enxaguados com, no mínimo, 100 ml da solução Servator® H fria. A lavagem geralmente é feita utilizando cateteres calibrados.

Se apenas o fígado ou parte do fígado (por exemplo, no caso de um dador vivo) deve ser removido sem mais nenhum outro órgão, o volume enxaguado deve ser reduzido proporcionalmente. O tempo de perfusão não deve, em circunstância alguma, ser inferior a 8 minutos; geralmente, deve ser de 10 a 15 minutos. Neste caso, deve garantir-se uma perfusão adequada tanto da circulação arterial quanto da veia porta.

Para uma correta preservação de órgãos para transplante, devem seguir-se as seguintes instruções:

TRANSPLANTE: Após ser removido, o fígado deve ser imerso na solução Servator® H fria para transporte. O órgão deve ser completamente coberto pela solução.

Geralmente, é consenso que o tempo isquémico não deve exceder 12-15 horas. Se o fígado for operado *ex situ* (por exemplo, para a enucleação de um tumor), deve ser armazenado em solução refrigerada durante todo o procedimento. Após a conclusão do chamado "procedimento em banco", este deve ser imediatamente autotransplantado.

PÂNCREAS

Para proteção do pâncreas, aplicam-se as considerações referidas no parágrafo "Fígado".

Isto significa que as indicações relativas a todos os parâmetros críticos (temperatura da solução, volume, pressão e tempo de perfusão) mencionados nesse parágrafo são válidas também para o pâncreas.

TRANSPLANTE DE VEIA E/OU ARTÉRIA

A veia para transplante (normalmente parte da veia safena magna) e/ou a artéria para transplante (normalmente parte da artéria torácica interna) são arrefecidas e armazenadas em 50-100 ml de solução Servator® H a 5 ° - 8 °C. Os segmentos da veia ou artéria são implantados após serem retirados da solução.

PROTEÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

As técnicas básicas de perfusão estão agora amplamente padronizadas e descritas nos livros de cirurgia apropriados. No que diz respeito à técnica de perfusão, a perfusão com um sistema de perfusão do maior calibre possível é aceite mundialmente. A solução Servator® H tem uma viscosidade extraordinariamente baixa mesmo a temperaturas próximas a 0 °C.

Como consequência, podem ser administrados grandes volumes de solução a baixa temperatura e pressão moderada de acordo com a técnica de perfusão.

A proteção de múltiplos órgãos não está vinculada a um volume definido de solução, mas a um tempo de perfusão curto e limitado de 8 a 10 minutos. A administração de grandes volumes da solução Servator® H a baixas temperaturas (0 ° - 4 °C) permite um arrefecimento rápido e eficaz e a consequente proteção dos órgãos dentro do tempo necessário.

TRANSPORTE DE UM ÓRGÃO DE UM DADOR

O protocolo de armazenamento hipotérmico varia de hospital para hospital, mas a “técnica do saco triplo” foi amplamente adotada internacionalmente. O órgão removido do dador é embalado num saco estéril especialmente desenhado contendo a solução fria Servator® H. O órgão deve ser completamente coberto pela solução. O saco é selado com uma tira adesiva ou dispositivo semelhante e é então colocado num segundo recipiente que também é preenchido com a solução Servator® H, para evitar a presença de ar aprisionado que possa afetar o isolamento e o arrefecimento. O órgão, adequadamente protegido por essa embalagem dupla, é colocado num recipiente de plástico estéril, selado com uma tampa de segurança. O recipiente selado é então colocado na mala de transporte contendo gelo para manter as condições adequadas de temperatura durante o transporte. São também incluídos documentos contendo informações sobre o dador, as análises laboratoriais e algumas amostras de sangue do dador. A transferência do órgão na solução Servator® H deve ser feita o mais rápido possível.

CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO SEGURAS: A solução destinada ao transporte deve ser mantida a 2 °C – 4 °C.

UTILIZAÇÃO INCORRETA E SOBREDOSAGEM: A entrada de grandes volumes de solução na circulação sistémica pode levar a um volume circulatório excessivo com conseqüente desequilíbrio eletrolítico (hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hipercalemia). Recomenda-se uma monitorização adequada dos eletrólitos séricos. A completa inativação do miocárdio torna-o suscetível a um estiramento excessivo. Portanto, deve tomar-se precaução para garantir uma ventilação adequada do ventrículo.

Não exceder os volumes e pressões de perfusão recomendados.

Deve tomar-se precaução especial ao lidar com corações de bebés e crianças.

A utilização da solução Servator® H a temperaturas incorretas pode causar o chamado “paradoxo do cálcio” e levar à destruição das células do miocárdio uma vez implantado o órgão.

Conseqüentemente, a solução sempre deve ser arrefecida antes da utilização, conforme indicado nos protocolos operacionais.

REAÇÕES ADVERSAS: Nenhuma conhecida atualmente.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES RELATIVAS À VALIDADE DO PRODUTO: Verificar o prazo de validade na embalagem. O prazo de validade refere-se ao produto no seu recipiente de origem não danificado. **ATENÇÃO:** não utilizar a solução após o prazo de validade indicado.

Não utilizar o produto, mesmo antes do fim do prazo de validade, se a solução tiver uma coloração amarela intensa igual, ou mais forte do que, Y5 (ver escala de coloração da Ph. Eur., edição em vigor).

Utilizar a solução apenas se esta estiver límpida e sem partículas visíveis.

CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO: Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C) e proteger da luz. A solução é estéril e destina-se apenas a uma única utilização e a administração contínua.

Eliminar quaisquer resíduos para evitar o risco de contaminação devido à perda de esterilidade.

NATUREZA DA EMBALAGEM: Saco isento de PVC ou frasco de vidro.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA A ELIMINAÇÃO DE RESÍDUOS NÃO UTILIZADOS: Os resíduos da solução devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

INFORMAÇÕES GERAIS E MECANISMO DE AÇÃO

A solução Servator® H prolonga a tolerância isquémica do órgão protegido principalmente por dois mecanismos:

1. A composição eletrolítica da solução Servator® H impede a ativação de processos que consomem energia, reduzindo ao mínimo a necessidade de energia pelo órgão.
2. A produção de energia anaeróbica é limitada pelo aumento da inibição da glicólise devido à diminuição do pH, conseqüente à acumulação de ácido láctico. O tampão histidina/histidina HCl retarda a diminuição do pH nos tecidos do órgão durante a isquemia, aumentando assim a proporção de energia produzida pela glicólise anaeróbica.

O potássio hidrogénio 2-oxopentanoato atua como substrato para a produção de energia aeróbica.

Acredita-se que o triptofano tem uma ação protetora na membrana.

O manitol está associado à prevenção do edema celular.

A osmolaridade total da solução é ligeiramente menor do que a osmolaridade do plasma e do espaço intracelular.

PROPRIEDADES TOXICOLÓGICAS

A entrada de grandes volumes de solução na circulação sistémica pode levar a um volume circulatório excessivo e conseqüente desequilíbrio eletrolítico (hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipermagnesemia). O triptofano e a histidina podem atingir níveis elevados no plasma durante as primeiras 24 horas. Ainda assim, não foram observados efeitos adversos no metabolismo.

FARMACOCINÉTICA

Dependendo da natureza e da duração da cirurgia, dos métodos cirúrgicos e do peso do doente, o volume da solução que entra na circulação sistémica deve variar entre 0,1 a 3,0 litros. O potássio hidrogénio 2-oxopentanoato é metabolizado principalmente pelo ciclo do ácido cítrico. A histidina e o triptofano são metabolizados principalmente no fígado, embora também sejam parcialmente excretados pelos rins.

O manitol é eliminado inalterado pelos rins.

RESUMO DA SEGURANÇA E DO DESEMPENHO CLÍNICO (RSDC): o documento está disponível em <https://cloud.salfspa.it:8443/index.php/s/SSCP.ServatorH>

NOTIFICAÇÃO DE INCIDENTES GRAVES: recomenda-se que o utilizador e/ou o doente notifiquem quaisquer incidentes graves que tenham ocorrido relacionados com o dispositivo ao fabricante e à autoridade competente do Estado Membro em que o utilizador e/ou doente esteja estabelecido.

FABRICANTE: S.A.L.F. S.p.A. LABORATORIO FARMACOLOGICO via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (BG) Itália

DATA DE REVISÃO DO TEXTO: novembro de 2023