

# CUSTODIOL®

≡ Solution HTK

**Conserver et  
Protéger les Organes  
pour Transplantation**

 *methapharm*

[www.methapharm.com](http://www.methapharm.com)

# CUSTODIOL® en Solution HTK

## Composition

### 1000 mL solution de perfusion contient :

0,8766 g	chlorure de sodium	15,0	mmol
0,6710 g	chlorure de potassium	9,0	mmol
0,1842 g	2-cétoglutarate hydrogène de potassium	1,0	mmol
0,8132 g	chlorure de magnésium · 6 H <sub>2</sub> O	4,0	mmol
3,7733 g	histidine HCl · H <sub>2</sub> O	18,0	mmol
27,9289 g	histidine	180,0	mmol
0,4085 g	tryptophane	2,0	mmol
5,4651 g	mannitol	30,0	mmol
0,0022 g	chlorure de calcium · 2 H <sub>2</sub> O	0,015	mmol

## Autres ingrédients

H<sub>2</sub>O pour préparations injectables  
Solution d'hydroxyde de potassium

## Propriétés physiques

pH de 7,02 à 7,20 à 25°C (pH 7,4 – 7,45 à 4°C)  
Osmolalité : 300 mosmol/kg

## Pharmacologie

Le CUSTODIOL® prolonge la tolérance à l'ischémie dans les organes nécessitant une protection principalement par le biais de deux mécanismes d'action :

1. La composition électrolyte du CUSTODIOL® empêche le déclenchement de processus d'activation consommateurs d'énergie. Ainsi, les besoins énergétiques des organes sont réduits au niveau le plus faible possible.
2. La production d'énergie anaérobie est limitée par l'augmentation de l'inhibition de glycolyse en raison d'une diminution du pH entraînée par l'accumulation d'acide lactique. La solution-tampon histidine/histidine HCl retarde la chute du pH dans les tissus pendant l'ischémie de l'organe. Ainsi, la proportion de production d'énergie glycolytique anaérobie est augmentée. Le cétoglutarate de potassium est un substrat pour la production d'énergie aérobie. Le tryptophane a été déclaré ayant une action de protection sur les membranes. Le mannitol est considéré comme empêchant l'émergence d'un oedème cellulaire. L'osmolalité générale de la solution est légèrement inférieure à l'osmolalité normale du plasma et de l'espace intra-cellulaire.

## Propriétés toxicologiques

L'afflux de grands volumes dans la circulation systémique peut mener à un volume de circulation excessif et à des dérèglements de l'équilibre électrolyte (hyponatrémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypermagnésémie).

Les niveaux dans le plasma des acides aminés tryptophane et histidine peuvent être élevés pendant les 24 premières heures. Jusqu'à présent aucun effet hostile sur le métabolisme n'a été observé.

## Pharmacocinétique

En fonction de la nature et de la durée de l'opération, des méthodes d'opération ainsi que de la corpulence du patient, le volume qui s'échappe dans la circulation systémique peut varier entre 0,1 et 3,0 litres.

Le cétoglutarate de potassium est métabolisé principalement par le cycle de l'acide citrique. L'histidine et le tryptophane sont métabolisés principalement dans le foie, bien qu'ils soient également en partie excrétés par l'intermédiaire des reins. Le mannitol est éliminé sans modification par le biais des reins.

## Indications thérapeutiques et cliniques

Le CUSTODIOL® est indiqué pour la préservation des transplantations multi-organes (cœur, rein, foie, pancréas, poumon), avec des segments veineux ou artériels.

## Contre-indications

Il n'existe aucune contre-indication connue lorsque ce médicament est utilisé en conformité avec les instructions.

## Avertissements et précautions

Le CUSTODIOL® n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse ou intra-artérielle. Il est indiqué pour les perfusions et pour le refroidissement des zones de surface (par exemple pour la préservation des organes de donneurs pendant le transport depuis le donneur jusqu'au receveur et pour la préservation des transplants de vaisseaux). Le CUSTODIOL® ne doit donc pas être administré par perfusion systémique.

Le CUSTODIOL® ne convient pas à la régénération du volume en circulation ni au remplacement

des acides aminés ou des électrolytes.

La filtration du CUSTODIOL® n'est pas nécessaire.

## Interactions médicamenteuses

Aucune interaction avec des agents thérapeutiques tels que des glucosides, des diurétiques, des nitro dérivatifs, des anti-hypertenseurs, des récepteurs bêtabloquants et des antagonistes du calcium, qui sont souvent administrés de manière péri-opérative, n'a été rapportée.

## Posologie et administration

### Cœur

Les directives ci-dessous s'appliquent au cœur :

- température de la solution 5 à 8°C
- volume de perfusion :
  - 1 mL de solution par minute et par gramme du poids estimé du cœur. (pour les adultes, le poids normal du cœur est d'environ 0,5% du poids corporel, et pour les nourrissons il est d'environ 0,6% du poids corporel).
- Tension de perfusion (= tension dans l'anneau aortique) :
  - Chez les adultes, d'abord 140 à 150 cm de H<sub>2</sub>O au-dessus du niveau du cœur, équivalent à 100 à 110 mm Hg ; après le début de l'arrêt cardiaque, réduisez la tension à 50 à 70 cm de H<sub>2</sub>O au-dessus du niveau du cœur, équivalent à 40 à 50 mm Hg. Pour les nourrissons et les enfants en bas âge, d'abord 110 à 120 cm de H<sub>2</sub>O au-dessus du niveau du cœur, équivalent à 80 à 90 mm Hg ; après le début de l'arrêt cardiaque diminuez la tension à 40 à 50 cm de H<sub>2</sub>O, équivalent à 30 à 40 mm Hg. Chez les patients souffrant de sclérose coronaire grave, des tensions quelque peu plus élevées devraient être maintenues pour des durées plus longues.
- Durée de perfusion :
  - A cette dose et selon ce régime de tension, la durée de la perfusion sera d'environ 6 à 8 minutes. Afin d'assurer un équilibre homogène du myocarde, cette durée ne devrait jamais être réduite.
- Technique de perfusion :
  - Perfusion hydrostatique avec une surveillance attentive de la durée et de la hauteur au-dessus du cœur, ou perfusion au moyen d'une pompe à perfusion avec une surveillance de la durée et de la tension de l'anneau aortique.
- En fonction de l'hypothermie systémique simultanée (27 à 29°C), la tolérance à l'ischémie du cœur pendant l'utilisation d'une machine cœur-poumon ne devrait poser aucun problème jusqu'à une durée d'obstruction de l'aorte de 180 minutes.
- Transplantation :
  - Si un cœur perfusé avec du CUSTODIOL® est destiné à la transplantation, celui-ci doit être conservé dans le CUSTODIOL® (2 à 4°C) afin de garantir sa protection jusqu'au moment de l'implantation chez un receveur.

## Rein

Les directives ci-dessous s'appliquent au rein :

- Température de la solution : 5 à 8°C
- Volume de perfusion : 1,5 mL de CUSTODIOL® par minute et par gramme du poids estimé du rein (le poids normal du rein d'un adulte est d'environ 150 grammes).
- Tension de perfusion (artère rénale) :  
120 à 140 cm de H<sub>2</sub>O au-dessus du niveau du rein, équivalent à environ 90 à 110 mm Hg à l'extrémité du cathéter de perfusion dans l'artère rénale.
- Durée de perfusion :  
A cette dose et selon ce régime de tension, la durée de la perfusion sera d'environ 6 à 8 minutes. Cette durée est nécessaire afin d'assurer un équilibre homogène de l'espace extracellulaire du rein (notamment le tissu interstitiel et le système des tubules rénales), et cette durée ne doit être réduite sous aucun prétexte.
- Mesures supplémentaires :  
Afin de garantir une utilisation optimale de l'efficacité de la protection du CUSTODIOL® dans le rein, il est important d'assurer une diurèse brusque avant de commencer la perfusion (par des mesures pharmacologiques et/ou par hydratation du patient).
- Technique de perfusion :  
La perfusion hydrostatique devrait être effectuée avec une surveillance de la durée et de la hauteur au-dessus du rein, ou de la perfusion avec une pompe avec surveillance de la durée et de la tension à l'extrémité du cathéter de perfusion.
- Transplantation :  
Si un rein conservé dans du CUSTODIOL® est destiné à la transplantation, celui-ci devrait être conservé et transporté dans du CUSTODIOL® froid à 2 à 4°C afin de maintenir sa protection. La protection peut être étendue en toute sécurité jusqu'à plus de 48 heures.

## Protection du foie ou du pancréas

Les directives de dosages ci-dessous s'appliquent au foie et à la protection du pancréas :

- Température de la solution 0 à 4°C.
- Volume de perfusion :  
Si le foie, le pancréas et les reins doivent être protégés *en bloc* chez un donneur d'organe, un volume de perfusion de 150 à 200 mL de CUSTODIOL®/kg de poids corporel est nécessaire. Pour cette "protection générale" cela représente l'équivalent d'un volume de perfusion de 8 à 12 litres de CUSTODIOL® froid pour un patient pesant environ 70 à 80 kg.
- Tension de perfusion :  
Une tension de gravité est appliquée (récipient à 1 m au-dessus du niveau du cœur).
- Durée de perfusion :  
A cette dose et selon ce régime de tension, la durée de perfusion sera d'environ 6 à 10 minutes. La durée de perfusion ne devrait pas être inférieure à 6 minutes.
- Mesures auxiliaires :  
Lorsque vous traitez un donneur d'organe, le sang doit être entièrement héparinisé avant le début de la perfusion.
- Technique de perfusion :  
Le CUSTODIOL® est injecté dans l'aorte infrarénale ou à l'intérieur d'une artère iliaque du donneur d'organe par le biais d'un tube de perfusion préparé comme il convient (système sous vide d'air). Simultanément au début de la perfusion de gravité, le chirurgien ouvre la veine cave à l'intérieur de l'abdomen du donneur. Cela permet à la solution de s'échapper sans entraves. Le volume total de la solution est administré via l'aorte abdominale afin que tous les organes abdominaux soient intégrés dans la protection. Les passages biliaires (à l'intérieur comme à l'extérieur du corps) devraient être entièrement rincés avec du CUSTODIOL® froid ; habituellement à l'aide d'un cathéter de petit calibre avec un minimum de 100 mL de CUSTODIOL®.

Si seulement une partie du foie (par exemple dans le cas d'un donneur vivant) doit être enlevée sans aucun autre organe, le volume perfusé sera réduit en proportion. La durée de perfusion ne doit en aucun cas être inférieure à 8 minutes, et elle est normalement de 10 à 15 minutes. Dans ce dernier cas un soin particulier doit être apporté afin de garantir une perfusion correcte de la circulation artérielle et de la veine porte.

- **Transplantation :**

Après avoir été enlevé, le foie est emballé ou expédié immergé dans du CUSTODIOL® froid en vue de sa transplantation. L'organe doit être entièrement recouvert de CUSTODIOL® froid. Il existe un consensus général selon lequel une durée d'ischémie de 12 à 15 heures ne devrait normalement pas être dépassée. Si le foie doit subir une opération *ex situ* (par exemple pour l'énucléation d'une tumeur), il doit être conservé dans du CUSTODIOL® froid pendant la totalité de la procédure. Immédiatement après la fin de la procédure dite "procédure sur table" il est auto-transplanté.

## **Poumon**

La préservation du poumon nécessite l'ajout de prostaglandines avant la perfusion des poumons. Le protocole de perfusion pour les poumons est à la discrétion du programme individuel de transplantation. Veuillez contacter Methapharm si vous avez besoin d'assistance.

## **Transplantations veineuses et/ou artérielles**

Le transplant veineux (habituellement une partie de la grande veine saphène) ou le transplant d'artère (habituellement une partie de l'artère thoracique interne) est refroidi puis conservé dans une solution de CUSTODIOL® froid (environ 50 à 100 mL) à une température se situant entre 5 et 8°C. Après avoir été retiré de la solution, le segment de veine ou d'artère est implanté.

## **Protection multi-organe**

La technique élémentaire de perfusion est maintenant largement standardisée et elle est décrite dans les manuels de chirurgie pratique. En ce qui concerne la technique de perfusion, il est internationalement accepté que la perfusion par gravité soit effectuée à l'aide d'un système de perfusion du plus gros calibre possible. Même à de faibles températures, la viscosité du CUSTODIOL® est extrêmement faible. Cela rend possible l'administration de grands volumes à des pressions basses et aux températures basses nécessaires à la perfusion. La quantité cible pour une protection multi-organe par le CUSTODIOL® n'est basée sur aucun volume défini mais sur une durée minimale d'environ 6 à 8 minutes. Cela signifie que par l'administration de grands volumes de CUSTODIOL® froid (0 à 4°C) l'opérateur peut réaliser un refroidissement rapide et efficace et donc protéger les organes en respectant les contraintes de temps.

## **Transport d'un organe de donneur**

La technique de conservation hypothermique est différente d'un hôpital à un autre, mais la "technique du triple sac" est maintenant largement adoptée dans le monde entier. L'organe retiré du donneur est transporté jusqu'au receveur selon des méthodes décidées par chaque ODO, habituellement dans des sacs stériles spécialement conçus pour cet usage, dans lesquels l'organe, en fonction de sa taille (cœur/rein), est placé dans une solution de perfusion de CUSTODIOL® glacé. L'organe doit être entièrement recouvert par la solution. Le sac est scellé avec une bande adhésive ou par un système équivalent puis il est placé dans un second récipient qui est également rempli de la solution de perfusion de CUSTODIOL® afin d'éviter tout problème lié à l'isolation ou au refroidissement à cause de l'air emprisonné. L'organe, dont la sécurité est garantie par ce double emballage, est placé à l'intérieur d'un récipient en plastique stérile et le couvercle est bien fermé. Ce récipient en plastique est alors placé dans une boîte de transport contenant de la glace pour le voyage. Les renseignements concernant le donneur, des copies des rapports du laboratoire et

des prélèvements sanguins du donneur devraient également y être joints. Le transport de l'organe du donneur dans la solution de perfusion de CUSTODIOL® doit être aussi rapide que possible.

### **Sécurité de la conservation**

La solution utilisée pour le transport doit être refroidie (2 à 8°C).

### **Surdose**

La fuite de larges volumes à l'intérieur de la circulation systémique pourrait entraîner un excès du volume circulatoire et des anomalies électrolytes (hypocalcémie, hyponatrémie, hypermagnésémie, hyperkaliémie). Une surveillance régulière des électrolytes du sérum est recommandée.

### **Réactions indésirables**

Aucune connue à l'heure actuelle.

### **Stabilité et recommandations pour la conservation du CUSTODIOL®**

Conservez au réfrigérateur (2 à 8°C) et protégez de la lumière.

Le CUSTODIOL® ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Ne l'utilisez pas si la solution n'est pas claire ou si l'emballage est endommagé !

Même avant sa date de péremption, ce produit ne doit pas être utilisé si la solution a pris une coloration excessivement jaune foncé, par exemple si elle a atteint le ton de couleur G5 (*Ph.Eur*) ou si la solution est d'une couleur plus foncée que le G5.

### **Méthode de livraison**

Solution pour perfusion d'organes

Flacons de 1000 mL  
Poches en plastique de 1000 mL  
Poches en plastique de 2000 mL  
Poches en plastique de 5000 mL

### **Fabriqué par :**

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH  
Boîte Postale 13 52, D-64603 Bensheim, Allemagne

### **Distribué par :**

Methapharm Inc.  
Mississauga, Ontario, Canada  
L4V 1T1  
Appel gratuit : 800.287.7686  
Téléphone : 519.751.3602  
Télécopieur : 519.751.9149  
www.methapharm.com

### **Précautions particulières concernant l'élimination de produit inutilisé**

Toute solution de CUSTODIOL® inutilisée devrait être diluée à l'aide de H<sub>2</sub>O avant d'être versée dans les eaux usées.

Janvier 2005 - R2

CUSTODIOL® est une marque commerciale déposée par DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH

The logo for Methapharm, featuring the word "methapharm" in a lowercase, serif font. The letter "m" is stylized with a circular swirl around its base.