

SERVATOR® H

SOLUÇÃO ESTÉRIL, APIROGÊNEA PARA PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS
NÃO INJETÁVEL



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 sistémica, 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 bebés, 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 bebés 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 homogéneo 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 homogéneo 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 consequente 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. Consequentemente, 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, consequente 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 consequente desequilíbrio eletrolítico (hiponatremia, hipocalcemia, hipercalemia, 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