

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gelofusine infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1000 ml Gelofusine innehåller:	
Succinylerat gelatin (= modifierat gelatin, flytande) Molekylvikt, medelvikt: 26 500 Dalton	40,0 g
Natriumklorid	7,0 g
<i>Elektrolyter:</i>	
Natrium	154 mmol
Klorid	120 mmol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös eller svagt gulaktig vattenlösning.

<i>Fysikalisk-kemiska egenskaper:</i>	
pH	7,4 ± 0,3
Osmolaritet	274 mOsm/l

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gelofusine är ett kolloidalt plasmaersättningsmedel

- för behandling av relativ eller absolut hypovolemi och chock
- för profylax mot hypotension
 - orsakad av relativ hypovolemi under induktion av epidural- eller spinalanestesi
 - vid nära förestående risk för betydande blodförlust i samband med kirurgi
- vilket används som en komponent i primingvätska i kombination med kristalloida lösningar vid åtgärder som involverar extrakorporeal cirkulation (t.ex. hjärt-lungmaskin).

4.2 Dosering och administreringssätt

Liksom med alla kolloider ska Gelofusine endast användas för behandling av hypovolemi om enbart kristalloider inte anses tillräckliga. Vid svår hypovolemi ges kolloider vanligen i kombination med kristalloider.

Volymöverbelastning p.g.a. överdos eller alltför snabb infusion måste alltid undvikas. Doseringen måste justeras noggrant, särskilt hos patienter med lung- och hjärt-kärlproblem.

Dosering

Dosen och infusionshastigheten justeras enligt blodförlusten och de individuella behoven för återställandet och bibehållandet av ett stabilt hemodynamiskt tillstånd. Den administrerade initialdosen är i genomsnitt 500 - 1000 ml. Vid allvarlig blodförlust kan större doser tillämpas.

Vuxna

Till vuxna administreras 500 ml med lämplig hastighet beroende på patientens hemodynamiska tillstånd. I fall där blodförlusten uppskattas till mer än 20 % ges vanligen blod eller blodkomponenter som tillägg till Gelofusine (se avsnitt 4.4).

Maximal dos

Den maximala dagliga dosen bestäms av hemodilutionsgraden. Försiktighet måste iakttas för att undvika att hemoglobin- eller hematokritvärdet sjunker under en kritisk nivå. Vid behov måste blod eller packade röda blodkroppar ges som tilläggstransfusion. Uppmärksamhet bör fästas vid dilutionen av plasmaprotein (t.ex. albumin och koagulationsfaktorer), som måste ersättas adekvat vid behov.

Infusionshastigheten

De första 20 ml av lösningen ska infunderas långsamt för att upptäcka eventuella anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner i ett så tidigt skede som möjligt (se även avsnitt 4.4).

Vid allvarliga, akuta situationer kan Gelofusine ges snabbt genom tryckinfusion, 500 ml administreras på 5-10 minuter, till dess tecken på hypovolemi har försvunnit.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Gelofusine för barn har inte fullständigt fastställts. Därför kan inga rekommendationer för doseringen ges. Gelofusine ska endast administreras till dessa patienter om nyttan för patienten är klart större än de potentiella riskerna. I sådana fall ska patientens kliniska tillstånd beaktas och behandlingen övervakas särskilt noggrant. (Se även avsnitt 4.4.)

Äldre patienter

Försiktighet ska iakttas hos patienter som lider av andra sjukdomar, såsom hjärt- eller njursvikt som är vanliga hos äldre (se även avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Intravenös användning

Då Gelofusine administreras snabbt kan det värmas upp till högst 37 °C före infusion. Vid tryckinfusion, som kan vara nödvändigt vid akuta livshotande situationer, ska all luft avlägsnas från behållaren och infusionsaggregatet innan lösningen administreras. På så sätt undviks risken för luftemboli som annars kan vara förknippad med infusionen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lösningar som innehåller gelatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot galaktos- α -1,3-galaktos (alfa-gal) eller känd allergi mot rött kött (kött från däggdjur) och inälvsmat (se avsnitt 4.4)
- Hypervolemi
- Hyperhydrering
- Akut kongestiv hjärtsvikt

4.4 Varningar och försiktighet

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

Lösningar som innehåller modifierat flytande gelatin bör ges med försiktighet till patienter med allergiska sjukdomar i anamnesen, t.ex. astma.

Lösningar som innehåller modifierat flytande gelatin kan i sällsynta fall orsaka allergiska (anafylaktiska/anafylaktoida) reaktioner av varierande allvarlighetsgrad. För att upptäcka förekomsten av en allergisk reaktion i ett så tidigt skede som möjligt, ska de första 20 ml infunderas långsamt och patienten observeras noggrant särskilt i början av infusionen. För symptom på anafylaktoida reaktioner, se avsnitt 4.8.

På grund av eventuella korsreaktioner som involverar allergenet galaktos- α -1,3-galaktos (alfa-gal) kan risken för sensibilisering och resulterande anafylaktisk reaktion mot lösningar som innehåller gelatin vara kraftigt förhöjd hos patienter med allergi mot rött kött (kött från däggdjur) och inälvsmat i anamnesen och/eller med positivt testresultat för anti-alfa-gal IgE-antikroppar. Kolloidala lösningar som innehåller gelatin ska inte användas till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Vid en allergisk reaktion ska infusionen stoppas omedelbart och ändamålsenlig vård ges.

Risker som är förknippade med administrering av vätska och elektrolyter

Gelofusine ska endast administreras med försiktighet till patienter

- med risk för cirkulatorisk överbelastning t.ex. patienter med höger- eller vänsterkammarsvikt, hypertension, lungödem eller njursvikt med oligo- eller anuri.
- med allvarligt nedsatt njurfunktion
- med svår hypernatremi
- med svår hyperkloremi
- med ödem med vatten-/saltretention
- med allvarliga störningstillstånd i blodkoaguleringsförmågan
- med hög ålder (äldre patienter) eftersom dessa patienter är mer benägna att utveckla sjukdomar, såsom försämrad hjärt- eller njurfunktion.

Klinisk övervakning ska inkludera regelbundna kontroller av elektrolytkoncentrationerna i serum, syra-basbalansen och vätskebalansen, särskilt hos patienter med hypernatremi, hyperkloremi eller försämrad njurfunktion. Gelofusine innehåller suprafysiologiska koncentrationer av natrium (154 mmol/l) och klorid (120 mmol/l).

Speciellt ska man uppmärksamma symtom på hypokalcemi (t.ex. tecken på tetani, parestesier) och därefter ge adekvat behandling.

Påverkan på hemodilution och blodkoagulering

Det hemodynamiska och hematologiska systemet samt blodkoaguleringssystemet ska övervakas.

Då man kompenserar allvarliga blodförluster med infusion av stora mängder Gelofusine, måste hematokrit- och elektrolytvärdena övervakas. Hematokritvärdet ska inte sjunka under 25 %. Hos äldre eller kritiskt sjuka patienter ska det inte sjunka under 30 %

Likväl ska dilutionseffekten på koagulationsfaktorerna observeras, särskilt hos patienter med befintliga hemostasstörningar.

Eftersom produkten inte ersätter plasmaproteinförlust, rekommenderas att plasmaproteinkoncentrationerna kontrolleras, se även avsnitt 4.2, "Maximal dos".

Pediatrisk population

Det finns inte tillräcklig erfarenhet med användningen av Gelofusine hos barn. Därför ska Gelofusine endast administreras till dessa patienter om nyttan för patienten är klart större än de potentiella riskerna. (Se även avsnitt 4.2).

Påverkan på laboratorieprov

Laboratieblodprov (blodgrupper eller olämpliga antikroppar) kan utföras efter Gelofusineinfusioner.

Det rekommenderas ändå att blodprovet tas före Gelofusineinfusionen för att undvika att tolkningen av resultaten påverkas.

Gelofusine kan ge felaktiga förhöjda resultat i följande klinisk-kemiska test:

- sänkan,
- specifika vikten för urin,
- ospecifika proteinbestämningar, t.ex. biuretprovet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt använder eller får läkemedel som kan orsaka natriumretention (t.ex. kortikosteroider, NSAID-preparat), eftersom samtidig administrering kan leda till ödem.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data om användningen av Gelofusine hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Under graviditeten ska användning av lösningar som innehåller modifierat flytande gelatin begränsas till nödsituationer, eftersom det endast finns begränsad mängd data och eftersom hypotension hos kvinnan p.g.a. eventuella svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner kan utsätta fostret och det nyfödda barnet för fara.

Amning

Det finns inga eller begränsade data angående utsöndringen av succinylerat gelatin i modersmjölken, men inga relevanta mängder förväntas att uppstå på grund av dess höga molekylvikt. Natrium och klorid finns normalt i kroppen och maten. Ingen signifikant ökning förväntas i mängden av dessa elektrolyter i modersmjölken efter användning av Gelofusine.

Fertilitet

Det finns inga data angående effekten av Gelofusine på fertiliteten hos människa eller djur. Med tanke på beståndsdelarnas egenskaper anses det dock osannolikt att Gelofusine skulle påverka fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gelofusine har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna listas efter frekvensen enligt följande:

Mycket vanliga:	($\geq 1/10$)
Vanliga:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga:	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta:	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta:	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens:	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Gelofusine kan ge upphov till biverkningar under och efter infusionen. Dessa omfattar vanligen anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner av varierande svårighetsgrad (se också avsnitt 4.3 och 4.4, i synnerhet överkänslighet mot galaktos- α -1,3-galaktos (alfa-gal) och allergi mot rött kött och inälvsmat).

Tabell över biverkningar

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inkluderande chock (se avsnitt 4.4)

Hjärtat

Mycket sällsynta: Takykardi

Blodkärl

Mycket sällsynta: Hypotension

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket sällsynta: Feber, frossbrytningar

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: Illamående, kräkningar, buksmärtor

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Sänkt syremättnad

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Sänkt hematokrit och minskad plasmaproteinkoncentration.

Vanliga (beroende på administrerad dos):

Relativt stora doser av Gelofusine resulterar i utspädning av koagulationsfaktorer vilket kan påverka blodets koagulering. Protrombintiden kan öka och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) kan bli längre efter administrering av stora doser Gelofusine (se avsnitt 4.4).

Information om särskilda biverkningar

Milda anafylaktoida reaktioner inkluderar:

Generaliserat erytem, urtikaria, periorbitalt ödem eller angioödem.

Moderata anafylaktoida reaktioner inkluderar:

Dyspné, stridor, väsande andning, illamående, kräkningar, yrsel (presyncope), svettning, tryckande känsla i bröstkorgen eller strupen eller buksmärter.

Allvarliga anafylaktoida reaktioner inkluderar:

Cyanos eller $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ på alla stadier, hypotension (systoliska blodtrycket < 90 mmHg hos vuxna), förvirring, kollaps, förlust av medvetandet eller inkontinens.

Om en anafylaktoid reaktion förekommer ska infusionen omedelbart avbrytas och sedvanlig akutvård ges.

Pediatrik population

Det finns inga data avseende särskilda biverkningsmönster eller särskilda biverkningsincidenser hos barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av Gelofusine kan orsaka hypervolemi och cirkulatorisk överbelastning med en betydande sänkning av hematokrit och plasmaproteinerna samt en obalans i elektrolyter och syra-basbalansen. Detta kan leda till försämring av hjärt- och lungfunktionen (lungödem).

Symtom på cirkulatorisk överbelastning är t.ex. huvudvärk, dyspné och blodstockning i vena jugularis.

Behandling

Vid cirkulatorisk överbelastning ska infusionen avbrytas och ett snabbverkande diuretikum administreras. Vid överdosering ska patienten behandlas symtomatiskt och elektrolytkoncentrationerna övervakas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodersättning och plasmaproteiner
ATC-kod: B05AA06 gelatinpreparat

Verkningsmekanism

Gelofusine är en 40 mg/ml lösning av succinylerat gelatin (även kallat modifierat, flytande gelatin), med en medelmolekylvikt på 26 500 Dalton (medelvikt).

När gelatinmolekylen succinyleras blir den negativt laddad varpå molekylen expanderar. Molekylens volym är därför större än för icke-succinylerat gelatin med samma molekylvikt.

Hos friska frivilliga har den uppmätta initiala volymeffekten hos Gelofusine varit 80–100 % av den infunderade volymen. Volymeffekten varade 4–5 timmar.

Lösningens kolloidosmotiska tryck bestämmer den initiala volymeffekten. Effektens duration beror på clearance av kolloid som sker huvudsakligen via utsöndring. Gelofusines volymeffekt är ekvivalent med den administrerade mängden lösning och därmed är Gelofusine ett plasmasubstitut, inte en plasmaexpanderare.

Lösningen återställer också det extravaskulära rummet och påverkar inte det extracellulära rummets elektrolytbalans.

Farmakodynamisk effekt

Gelofusine ersätter intra- och extravaskulära volymunderskott som orsakats av förlust av blod eller plasma och interstitialvätska. Detta ökar det genomsnittliga arteriella trycket, det vänstra ventrikulära slutdiastoliska trycket, hjärtats slagvolym, hjärtindexet, syretillförseln, mikrocirkulationen och diuresen utan att orsaka dehydrering i det extravaskulära rummet.

Pediatrisk population

Endast ett fåtal kliniska studier har utförts på den pediatrika populationen. Hos 222 barn i åldern 1–15 år med dengue-chocksyndrom, fungerade Gelofusine, dextran 70, Ringers laktat och isoton saltlösning lika bra med avseende på den initiala återhämtningstiden för pulstryck, efterföljande episoder av chock och utveckling av eventuella komplikationer. Av 56 barn som fick Gelofusine utvecklade fem barn (9 %) en allergisk reaktion men återhämtade sig utan följd tillstånd (Ngo et al 2001).

Hos 14 barn (genomsnittsalder 10 månader) som genomgick kirurgi och fick Gelofusine med en dos om 15 ml/kg kroppsvikt under den första timmen av operationen för att upprätthålla normovolemi (Haas et al, 2007), och hos 25 barn i åldern 0–12 år som fick Gelofusine

(10 ml/kg kroppsvikt) för volymersättning efter kirurgi förblev medianvärdena för koagulation inom det normala intervallet (Osthaus et al, 2009). Inga biverkningar förekom i dessa studier.

Hos 776 prematura spädbarn som fick färsk fryst plasma, Gelofusine eller glukos i en dos om 20 ml/kg kroppsvikt efter födseln och ytterligare 10 ml/kg kroppsvikt efter 24 timmar sågs inga tecken på några kortsiktiga negativa effekter relaterade till gelatinanvändning. Utvecklingsnivån efter två år var likartad i de tre grupperna (Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group 1996a, 1996b, och Bailey et al 2010).

Hos 100 cyanotiska pediatrika patienter (6 månader–3 år) som genomgick hjärtkirurgi med kardiopulmonell bypass var Gelofusine 10–20 ml/kg (n = 50) i priminglösningen säker och effektiv. Inga biverkningar rapporterades (Miao et al 2014).

Totalt sett är tillgängliga data för Gelofusine för begränsade för en fullständig bedömning av effekt och säkerhet hos den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution:

Efter infusionen distribueras Gelofusine snabbt i det intravaskulära rummet.

Metabolism/eliminering:

Eliminationen av det modifierade gelatinet äger rum i två faser, med en halveringstid på ca 8 timmar i första fasen, och en halveringstid på flera dagar i andra fasen. Gelofusine utsöndras mestadels via njurarna. Endast en liten mängd utsöndras i faeces och högst ca 1 % metaboliseras. De mindre molekylerna utsöndras direkt via glomerulär filtration, medan de större molekylerna först nedbryts proteolytiskt i levern och sedan även utsöndras via njurarna.

Farmakokinetik i särskilda kliniska situationer:

Gelofusines halveringstid i plasma kan bli längre hos patienter i hemodialys (GFR < 0,5 ml/min); ingen ackumulering av gelatin har dock observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga ytterligare risker har identifierats.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för reglering av pH)

Saltsyra (för reglering av pH)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad:

- LDPE-flaska (Ecoflac Plus): 3 år

- Plastpåse (Ecobag, icke-PVC): 2 år

Infusionen ska startas omedelbart efter koppling till administreringssetet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gelofusine finns i följande förpackningar och förpackningsstorlekar:

- Infusionsflaska (Ecoflac plus) av polyeten (LDPE), innehåll: 500 ml, tillgängliga i förpackningar med 10x500 ml
- Infusionspåse (Ecobag) av femlagerlaminat förseglade med propp av halogenbutylgummi i en ytterpåse, innehåll: 250 ml, 500 ml, 1000 ml, tillgängliga i förpackningar med 20x250 ml, 20x500 ml, 10x1000 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Preparatet finns i behållare som är avsedda endast för engångsbruk. Oanvänt innehåll i en öppnad behållare ska kasseras och inte sparas för senare bruk. Delvist använda påsar ska inte återanslutas.

Använd endast om lösningen är klar, färglös eller svagt gulaktig och om förpackningen och dess förslutning är oskadad.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Tyskland

Postadress:

B.Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Tyskland

Tel +49 5661 71 0

Fax: +49 5661 71 4567

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21151

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-12-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-08-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-03

Referenser

Bailey et al 2010 Bailey AG, McNaull PP, Jooste E, Tuchman JB. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg* 2010 Feb 1;110(2):375-90.

Haas et al 2007 Haas T, Preinreich A, Oswald E, Pajk W, Berger J, Kuehbacher G, Innerhofer P. Effects of albumin 5% and artificial colloids on clot formation in small infants. *Anaesthesia* 2007 Oct;62(10):1000-7.

Miao et al 2014 Miao X, Liu J, Zhao M, Cui Y, Feng Z, Zhao J, Long C, Li S, Yan F, Wang X, Hu S. The influence of cardiopulmonary bypass priming without FFP on postoperative coagulation and recovery in pediatric patients with cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2014 Nov;173(11):1437-43.

Ngo et al 2001 Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001 Jan 15;32(2):204-13.

Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group 1996a Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. *Eur J Pediatr* 1996a Jul;155(7):580-8.

Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group 1996b Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. *The Lancet* 1996b Jul 27; 348(9022):229- 32

Osthaus et al 2009 Osthaus WA, Witt L, Johanning K, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Heimbucher C, Suempelmann R. Equal effects of gelatin and hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.42) on modified thrombelastography in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 Mar;53(3):305-10.