

6. marts 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Gelofusine, infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

22462

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gelofusine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1000 ml Gelofusine indeholder:	
Succinyleret gelatine (modificeret gelatine, flydende) (molekylvægt, middelvægt: 26500 Dalton)	40,0 g
Natriumchlorid	7,0 g
<i>Elektrolytindhold:</i>	
Natrium	154 mmol
Chlorid	120 mmol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller svagt gullig vandig opløsning.

<i>Fysisk-kemiske egenskaber:</i>	
pH	7,4 ± 0,3
Osmolaritet	274 mOsm/l

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gelofusine er en kolloidt plasmavolumen-substitut til:

- behandling af relativ eller absolut hypovolæmi og shock
- profylakse af hypotension
 - forårsaget af relativ hypovolæmi under induktion af epidural- eller spinalanæstesi

Effective

- på grund af truende signifikant blodtab under kirurgisk behandling
- procedurer, der involverer ekstrakorporal cirkulation som et led i at prime væske i kombination med krystalloidopløsninger (f.eks. hjerte-lungemaskine).

4.2 Dosering og administration

Som med alle kolloider bør Gelofusine kun anvendes, hvis hypovolæmi ikke kan behandles tilstrækkeligt med krystalloider alene. Ved svær hypovolæmi anvendes kolloider sædvanligvis i kombination med krystalloider.

Volumenoverbelastning på grund af overdosering eller for hurtig infusion skal altid undgås. Doseringen skal indstilles omhyggeligt, især hos patienter med lunge- eller hjerte-kredsløbsproblemer.

Dosering

Dosis og infusionshastighed tilpasses efter blodtabets størrelse og individuelle behov for hhv. genopretning og vedligeholdelse af en stabil, hæmodynamisk tilstand.

Den gennemsnitlige initialt administrerede dosis er 500–1000 ml. I tilfælde af stort blodtab kan der administreres højere doser.

Voksne

Afhængigt af patientens hæmodynamiske status administreres der til voksne 500 ml med passende hastighed. Hvis blodtabet er mere end 20 %, skal der sædvanligvis gives blod eller blodkomponenter i tillæg til Gelofusine (se pkt. 4.4).

Maksimaldosis

Den maksimale daglige dosis bestemmes ud fra graden af hæmodilution. Der skal udvises forsigtighed for at undgå et fald i hæmoglobin eller hæmatokrit til under kritiske værdier. Hvis det er nødvendigt, skal der yderligere gives transfusion med blod eller pakkede røde blodlegemer.

Der skal også udvises opmærksomhed med hensyn til fortynding af plasmaproteiner (f.eks. albumin og koagulationsfaktorer), som skal substitueres adækvat, hvis det er nødvendigt.

Infusionshastighed

De første op til 20 ml opløsning skal infunderes langsomt for at opdage anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner så tidligt som muligt (se også pkt. 4.4).

I alvorlige, akutte situationer kan Gelofusine infunderes hurtigt ved trykinfusion; der kan administreres 500 ml på 5-10 minutter, indtil tegn på hypovolæmi er forsvundet.

Pædiatrisk population

Gelofusines sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke helt klarlagt. Der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Gelofusine bør kun administreres til disse patienter, hvis de forventede fordele tydeligt opvejer de potentielle risici. I disse tilfælde skal der tages højde for patienternes aktuelle kliniske tilstand og behandlingen skal monitoreres særligt omhyggeligt (se også pkt. 4.4).

Ældre

Forsigtighed bør udvises hos patienter, der lider af andre sygdomme som hjerteinsufficiens eller nyreinsufficiens, der ofte er forbundet med fremskreden alder (se også pkt. 4.4).

Administration

Intravenøs anvendelse.

Før hurtig infusion, bør Gelofusine opvarmes til højst 37 °C.

Ved infusion under tryk, som kan være påkrævet i vitale nødsituationer, skal al luft fjernes fra beholder og infusionssæt, inden opløsningen administreres. Dette er for at undgå risikoen for luftemboli, der ellers kan være forbundet med infusionen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed for opløsninger, der indeholder gelatine eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Overfølsomhed over for galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal) eller kendt allergi over for rødt kød (kød fra pattedyr) og slagteaffald (se pkt. 4.4)
- Hypervolæmi
- Overhydrering
- Akut kongestivt hjertesvigt

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner

Modificerede flydende gelatineopløsninger bør administreres med forsigtighed til patienter, som har kendte allergiske lidelser f.eks. astma i anamnesen.

Modificerede flydende gelatineopløsninger kan i sjældne tilfælde medføre allergi (anafylaktiske/anafylaktoide) reaktioner af varierende sværhedsgrad. For at opdage forekomst af en allergisk reaktion så tidligt som muligt skal de første 20 ml infunderes langsomt og patienten skal observeres omhyggeligt, især ved infusionens begyndelse. For symptomer på anafylaktoide reaktioner, se pkt. 4.8.

På grund af mulige krydsreaktioner, der involverer allergenet galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal), kan risikoen for sensibilisering og efterfølgende anafylaktisk reaktion over for opløsninger, der indeholder gelatine øges kraftigt hos patienter, som tidligere har fået konstateret allergi over for rødt kød (kød fra pattedyr) og slagteaffald og/eller er blevet testet positive for anti-alpha-gal IgE-antistoffer. Gelatinholdige kolloide opløsninger bør ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.3).

I tilfælde af en allergisk reaktion skal infusionen straks stoppes, og der skal gives passende behandling.

Risici relateret til væske- og elektrolytadministration

Gelofusine skal administreres med forsigtighed til patienter

- i risikogruppen på grund af overbelastning af kredsløbet f.eks. patienter med højre eller venstre ventrikulær insufficiens, hypertension, lungeødem eller nyreinsufficiens med oligo- eller anuri.
- med alvorligt nedsat nyrefunktion
- med alvorlig hypernatriæmi
- med alvorlig hyperchloræmi
- som har ødemer med væske-/saltretention
- med alvorlige blodkoagulationsforstyrrelser
- med en høj alder (ældre patienter), da disse er mere disponerede for udvikling af lidelser som hjerte- eller nyreinsufficiens

Klinisk monitorering skal inkludere regelmæssige kontroller af serumelektrolyt-koncentrationer, syre-base-balance og væskebalance, især hos patienter med hypernatriæmi, hyperchloræmi eller nedsat nyrefunktion. Gelofusine indeholder suprafysiologiske koncentrationer af natrium (154 mmol/l) og chlorid (120 mmol/l).

Der skal rettes særlig opmærksomhed mod forekomsten af symptomer på hypokalcæmi (f.eks. tegn på tetani, paræstesi), og derefter skal der foretages specifikke korrigerende foranstaltninger.

Indflydelse på hæmodilution og blodkoagulation

Det hæmodynamiske- og hæmatologiske system samt koagulationssystemet skal monitoreres.

Ved infusion af store mængder Gelofusine, som kompensation for alvorligt blodtab, skal hæmatokrit- og elektrolytværdier monitoreres. Hæmatokritværdien må ikke falde til under 25 %. Hos ældre eller kritisk syge patienter må den ikke falde til under 30 %.

I disse situationer skal fortyndingseffekten på koagulationsfaktorer ligeledes observeres, især hos patienter med eksisterende hæmostaseforstyrrelser.

Da produktet ikke erstatter mistet plasmaprotein, tilrådes det at kontrollere plasmaproteinkoncentrationer, se også pkt. 4.2, "Maksimaldosis".

Pædiatrisk population

Der er utilstrækkelig erfaring med anvendelse af Gelofusine til børn. Gelofusine bør derfor kun administreres til disse patienter, hvis de forventede fordele klart opvejer de mulige risici. (Se også pkt. 4.2).

Indflydelse på laboratorieprøver

Det er muligt at tage laboratorieblodprøver (blodtype eller irregulære antistoffer) efter Gelofusine infusioner.

For at undgå at resultaterne er vanskelige at fortolke, anbefales det dog ikke desto mindre at tage blodprøverne før infusion af Gelofusine.

Gelofusine kan have indflydelse på følgende klinisk-kemiske prøver og medføre falske høje værdier:

- blodsænkning (ESR),
- specifik gravitet af urin,
- ikke-specifikke proteinbestemmelser f.eks. ved Biuretmetoden.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der samtidig tager eller får lægemidler, der kan medføre natriumretention (f.eks. kortikosteroider, non-steroidale antiinflammatoriske midler) da samtidig administration kan føre til ødemer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Gelofusine til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

På grund af de begrænsede data og risiko for alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner med efterfølgende føtal og neonatal påvirkning på grund af maternal hypotension skal anvendelse af modificerede flydende gelatineopløsninger under graviditet begrænses til nødsituationer.

Amning

Der er ingen eller begrænsede data hvad angår udskillelse af succinyleret gelatine i human mælk, men pga. dets høje molekylvægt forventes det ikke, at mælken vil indeholde relevante mængder. Natrium og chlorid er normale bestanddele i menneskets krop og i fødevarer. Der forventes ingen signifikant stigning i indholdet af disse elektrolytter i human mælk efter anvendelse af Gelofusine.

Fertilitet

Der er ingen data hvad angår virkningen af Gelofusine på fertiliteten hos mennesker og dyr. På grund af indholdsstoffernes art er det imidlertid usandsynligt, at Gelofusine vil påvirke fertiliteten

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Gelofusine påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er angivet i henhold til deres frekvenser som følger:

Meget almindelig:	($\geq 1/10$)
Almindelig:	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Ikke almindelig:	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Sjælden:	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Meget sjælden:	($< 1/10.000$)
Ikke kendt:	(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger kan optræde under og efter anvendelse af Gelofusine. Disse omfatter sædvanligvis anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner af varierende sværhedsgrad (se også pkt. 4.3 og 4.4, især omkring overfølsomhed over for galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal) og allergi over for rødt kød og slagteaffald).

Bivirkningstabel

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner op til chok (se pkt. 4.4)

Hjerte

Meget sjælden: Takykardi

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Hypotension

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget sjælden: Feber, kulderystelser

Mave-tarm-kanalen

Ikke kendt: Kvalme, opkastning, mavesmerter

Undersøgelser

Ikke kendt: Nedsat iltmætning

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: Nedsat hæmatokrit og nedsat koncentration af plasmaproteiner

Almindelig (afhængig af den indgivne dosis): Relativt store doser af Gelofusine resulterer i fortykning af koagulationsfaktorer og kan derfor påvirke blodkoagulationen.

Protrombintiden kan øges, og aktiveret partial tromboplastintid (aPTT) kan forlænges efter administration af store doser af Gelofusine (se pkt. 4.4).

Information om specielle bivirkninger*Lette anafylaktoide reaktioner omfatter:*

Generaliseret erytem, urticaria, periorbitalt ødem eller angioødem.

Moderate anafylaktoide reaktioner omfatter:

Dyspnø, stridor, hvæsende vejrtrækning, kvalme, opkastning, svimmelhed (præsynkope), diaforese, tæthed for brystet eller i svælget eller abdominalsmerter.

Alvorlige anafylaktoide reaktioner omfatter:

Cyanose eller $\text{SaO}_2 < 92\%$ på alle stadier, hypotension (systolisk blodtryk < 90 mmHg hos voksne), konfusion, kollaps, bevidstløshed eller inkontinens.

I tilfælde af en anafylaktoid reaktion skal infusionen straks seponeres og der skal gives sædvanlig akutbehandling.

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende specielt mønster eller forekomst af bivirkninger hos pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosis af Gelofusine kan medføre hypervolæmi og overbelastning af kredsløbet med et betydeligt fald i hæmatokritværdi og plasmaproteiner, ledsaget af en elektrolyt- og syre-base-ubalance. Dette kan forbindes med efterfølgende nedsat hjerte- og lungfunktion (lungeødem). Symptomer på overbelastning af kredsløbet er f.eks. hovedpine, dyspnø, og stase i *vena jugularis*.

Behandling

I tilfælde af at overbelastning af kredsløbet forekommer, skal infusionen stoppes og et hurtigtvirkende diuretikum skal gives. Hvis der forekommer en overdosis, skal patienten behandles symptomatisk og elektrolytværdier monitoreres.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Blodsubstituter og plasmaprotein-fraktioner, gelatineforbindelser, ATC-kode: B05AA06.

Virkningsmekanisme

Gelofusine er en 40 mg/ml opløsning af succinyleret gelatine (også kendt som modificeret flydende gelatine) med middelmolekylvægt på 26.500 Dalton (middelvægt).

Ved succinylering bliver gelatinemolekylet negativt ladet, hvilket resulterer i en volumenekspansion. Molekylvolumen er derfor større end ved ikke-succinyleret gelatine med samme molekylvægt.

Hos raske frivillige viste den målte initiale volumenvirkning af Gelofusine sig at være mellem 80-100 % af det infunderede volumen med en volumenvirkning over 4-5 timer.

Opløsningens kolloid-osmotiske tryk bestemmer graden af dets initiale volumenvirkning. Virkningsvarigheden afhænger af kolloidets clearance, hovedsagelig ved udskillelse. Da Gelofusines volumenvirkning er ækvivalent med den administrerede mængde opløsning, er Gelofusine en plasmasubstitut, ikke en plasmaekspander.

Opløsningen restituerer også de ekstravaskulære rum og forstyrrer ikke elektrolytbalancen i det ekstracellulære rum.

Farmakodynamiske virkninger

Gelofusine substituerer intra- og ekstracellulært volumendeficit, der skyldes tab af blod, plasma og interstitiel væske. Således øges middelarterietrykket, slutdiastolisk tryk i venstre ventrikel, hjertets slagvolumen, hjertets indeks, iltforsyningen, mikrokredsløbet og diuresen uden at dehydrere det ekstravaskulære rum.

Pædiatrisk population

Kun få kliniske studier er tilgængelige i den pædiatriske population. Hos 222 børn med dengue shock syndrom i alderen 1-15 år, fungerede Gelofusine, dextran 70, Ringers laktat og isotonisk saltvand lige godt med hensyn til indledende restitutionstid for pulstryk, efterfølgende episoder af shock og udvikling af enhver komplikation. Ud af 56 børn, som fik Gelofusine, havde 5 børn (9 %) en allergisk reaktion, men kom sig uden følgevirkninger (Ngo *et al.*, 2001).

Ved operation af 14 børn (gennemsnitsalder 10 måneder), som fik 15 ml/kg legemsvægt af Gelofusine i den første time af operationen for at opretholde normovolæmi (Haas *et al.*, 2007), og hos 25 børn i alderen 0-12 år, som fik Gelofusine som volumenerstatning efter operationen (10 ml/kg legemsvægt), forblev mediankoagulationsværdierne inden for det normale interval (Osthaus *et al.*, 2009). Ingen bivirkninger blev observeret i disse studier.

Hos 776 præmature spædbørn som fik administreret frisk frosset plasma, Gelofusine eller glucose i en dosis på 20 ml/kg legemsvægt efter fødslen og yderligere 10 ml/kg legemsvægt efter 24 timer, blev der ikke set tegn på nogen kortvarige bivirkninger forbundet med anvendelsen af gelatine. Udviklingsresultatet efter 2 år var ens i de tre grupper (*Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group* 1996a, 1996b, og Bailey *et al.*, 2010).

Hos 100 cyanotiske pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 3 år), der gennemgik hjerteoperation med kardiopulmonal bypass, var Gelofusine 10-20 ml/kg (n = 50) i priming-opløsningen sikkert og effektivt. Ingen bivirkninger blev rapporteret (Miao *et al.*, 2014).

Samlet set er de tilgængelige data for Gelofusine for begrænsede til fuldt ud at vurdere virkningen og sikkerheden i den pædiatriske population (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Efter infusion distribueres Gelofusine hurtigt i det intravaskulære rum.

Biotransformation/elimination

Eliminationen af den modificerede gelatine foregår i 2 faser, med en halveringstid på cirka 8 timer for den første fase og en halveringstid på adskillige dage for den anden fase. Det meste af det infunderede Gelofusine udskilles via nyrerne. Kun en mindre del udskilles i fæces og ikke mere end omkring 1 % metaboliseres. De mindre molekyler udskilles direkte ved glomerulær filtration, mens de større molekyler først nedbrydes proteolytisk i leveren og sekundært også udskilles via nyrerne.

Farmakokinetik i særlige kliniske situationer

Gelofusines plasmahalveringstid kan være forlænget hos patienter i hæmodialyse (GFR <0,5 ml/min); der er dog ikke observeret akkumulation af gelatine.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ingen yderligere risici identificeret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning

Flaske af lavdensitet polyethylen, "Ecoflac plus": 3 år
Plastpose "Ecobag" (ikke-PVC): 2 år

Infusionen skal administreres umiddelbart efter, at beholderen er forbundet til infusionssættet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gelofusine findes i følgende beholdere og pakningsstørrelser:

- Flasker af lavdensitetspolyethylen (LDPE), indhold:
500 ml i pakninger à 10 × 500 ml
- Plastposer, der består af fem lag laminat, forseget med halogenbutyl gummilukke og en ydre pose, indhold: 250 ml, 500 ml, 1000 ml i pakninger med 20 × 250 ml, 20 × 500 ml, 10 × 1000 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Dette produkt leveres i beholdere, der kun er til éngangsbrug. Ubrugt indhold fra en anbrudt beholder skal kasseres og må ikke opbevares til senere anvendelse. Tilslut ikke delvist brugte beholdere igen.

Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs eller let gullig og beholderens lukkeanordning er ubeskadiget.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé, 3. sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

36695

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21. december 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

6. marts 2023