

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gelofusine, oplossing voor intraveneuze infusie 40 g/l

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1000 ml Gelofusine bevat:	
Gesuccinyleerde gelatine (= gemodificeerde vloeibare gelatine) (Molecuulgewicht, gewichtsgemiddelde: 26.500 dalton)	40,0 g
Natriumchloride	7,0 g
<i>Elektrolytengehalte:</i>	
Natrium	154 mmol
Chloride	120 mmol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere, kleurloze of lichtgele waterige oplossing.

<i>Fysisch-chemische eigenschappen:</i>	
pH	7,4 ± 0,3
Osmolariteit	274 mOsmol/l

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gelofusine is een colloïdale plasmavolumevervanger voor:

- behandeling van relatieve of absolute hypovolemie en shock
- profylaxe van hypotensie
 - veroorzaakt door relatieve hypovolemie tijdens inductie van epidurale of spinale anesthesie
 - als gevolg van dreigend significant bloedverlies tijdens een chirurgische ingreep;
- procedures met extracorporale circulatie als onderdeel van primevloeistof in combinatie met kristalloïde oplossingen (bijvoorbeeld hart-longmachine).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoals bij alle colloïden mag Gelofusine alleen worden gebruikt indien hypovolemie niet voldoende kan worden behandeld met kristalloïden alleen. Bij ernstige hypovolemie worden colloïden meestal toegepast in combinatie met kristalloïden.

Overvulling door een overdosis of te snelle infusie moet altijd worden vermeden. De dosering moet zorgvuldig worden aangepast, in het bijzonder bij patiënten met longproblemen of cardiocircatoire problemen.

Dosering

Dosering en infusiesnelheid worden aangepast naargelang de hoeveelheid bloedverlies en individuele behoeften voor respectievelijk herstel en handhaving van een stabiele hemodynamische situatie. De toegediende dosis is in eerste instantie gemiddeld 500 tot 1000 ml; in geval van ernstig bloedverlies kunnen hogere doses worden toegepast.

Volwassenen

Bij volwassenen wordt 500 ml toegediend met een snelheid die is afgestemd op de hemodynamische toestand van de patiënt. In het geval van meer dan 20% bloedverlies dienen naast Gelofusine gewoonlijk ook bloed of bloedcomponenten te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Maximale dosis

De maximale dagelijkse dosis wordt bepaald door de mate van hemodilutie. Voorzichtigheid dient te worden betracht om een afname van de hemoglobine of het hematocriet tot onder kritische waarden te voorkomen.

Indien nodig moet daarnaast bloed of erythrocytenconcentraat worden getransfundeerd.

Er moet ook worden gelet op de verdunning van plasma-eiwitten (bijv. albumine en coagulatiefactoren), die indien nodig voldoende moeten worden vervangen.

Infusiesnelheid

De eerste 20 ml oplossing moet langzaam worden geïnfundeerd om anafylactische/anafylactoïde reacties zo vroeg mogelijk te ontdekken (zie ook rubriek 4.4).

In ernstige, acute situaties mag Gelofusine snel worden geïnfundeerd via drukinfusie en kan 500 ml in 5-10 minuten worden toegediend, tot de hypovolemische symptomen verminderd zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Gelofusine bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom kan er geen doseringsadvies worden gegeven. Gelofusine dient alleen aan deze patiënten te worden toegediend als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen potentiële risico's. In die gevallen dient rekening te worden gehouden met de huidige klinische toestand van de patiënt en de behandeling dient bijzonder zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie ook rubriek 4.4).

Oudere patiënten

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die aan verdere aandoeningen lijden, zoals hartinsufficiëntie of een nierfunctiestoornis die vaak in verband worden gebracht met een gevorderde leeftijd (zie ook rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Voor snelle infusie kan Gelofusine tot maximaal 37 °C worden verwarmd.

In geval van drukinfusie, wat noodzakelijk kan zijn bij levensbedreigende situaties, moet alle lucht worden verwijderd uit de container en de infusieset voordat de oplossing wordt toegediend. Dit om het gevaar van luchtembolie te vermijden dat anders met de infusie geassocieerd zou kunnen zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor gelatinebevattende oplossingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal) of een bekende allergie voor rood vlees (zoogdierenvlees) en orgaanvlees (zie rubriek 4.4)
- Hypervolemie

- Hyperhydratie
- Acuut congestief hartfalen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anafylactische/anafylactoïde reacties

Gemodificeerde vloeibare gelatineoplossingen dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten van wie bekend is dat zij allergische ziekten hebben, bijv. astma.

Gemodificeerde vloeibare gelatineoplossingen kunnen in zeldzame gevallen allergische (anafylactische/anafylactoïde) reacties veroorzaken die in ernst kunnen variëren. Teneinde het optreden van een allergische reactie zo vroeg mogelijk te ontdekken, dient de eerste 20 ml langzaam te worden toegediend en dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden, met name aan het begin van de infusie. Zie rubriek 4.8 voor symptomen van anafylactoïde reacties.

Vanwege mogelijke kruisreacties waarbij het allergeen galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal) betrokken is, kan het risico op sensibilisatie voor en daaruit voortvloeiende anafylactische reacties op gelatinebevattende oplossingen sterk verhoogd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van een allergie voor rood vlees (zoogdierenvlees) en orgaanvlees en/of die positief zijn getest voor IgE-antistoffen tegen alfa-gal. Gelatinebevattende colloïdale oplossingen mogen bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

In geval van een allergische reactie moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en moet adequate behandeling worden gegeven.

Risico's gerelateerd aan toediening van vloeistoffen en elektrolyten

Gelofusine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten

- die risico lopen op overvulling van het vaatstelsel, bijv. patiënten met insufficiëntie van het rechter of linker ventrikel, hypertensie, longoedeem of nierfunctiestoornissen met oligo- of anurie
- met een ernstig verminderde nierfunctie
- met ernstige hypernatriëmie
- met ernstige hyperchloremie
- die oedeem met water-/zoutretentie hebben
- met ernstige bloedstollingsstoornissen
- van gevorderde leeftijd (ouderen) omdat deze meer geneigd zijn aandoeningen, zoals hartinsufficiëntie of een nierfunctiestoornis te ontwikkelen

Klinische bewaking moet bestaan uit regelmatige controles van de serumelektrolytenconcentratie, het zuur-base-evenwicht en de waterbalans, met name bij patiënten met hypernatriëmie, hyperchloremie of een verminderde nierfunctie. Gelofusine bevat suprafysiologische concentraties natrium (154 mmol/l) en chloride (120 mmol/l).

Men dient speciaal te letten op het optreden van symptomen van hypocalciëmie (bijv. symptomen van tetanie, paresthesie); dan dienen specifieke corrigerende maatregelen te worden genomen.

Invloed op hemodilutie en bloedstolling

De hemodynamische, hematologische en bloedstollingssystemen dienen gecontroleerd te worden.

Tijdens het compenseren van ernstig bloedverlies door middel van infusies van grote hoeveelheden Gelofusine dienen het hematocriet en de elektrolyten te worden gecontroleerd. Het hematocriet dient niet beneden de 25% te dalen. Bij ouderen of ernstig zieke patiënten mag deze niet onder de 30% dalen

Evenzo dient rekening te worden gehouden met het verdunningseffect op stollingsfactoren, met name bij patiënten met bestaande hemostasestoornissen.

Omdat het product verloren plasma-eiwit niet vervangt, is het aan te raden de plasma-eiwitconcentratie te controleren, zie ook rubriek 4.2 'Maximale dosis'.

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van Gelofusine bij kinderen. Daarom dient Gelofusine alleen aan deze patiënten te worden toegediend als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen potentiële risico's (zie ook rubriek 4.2).

Invloed op laboratoriumtests

Na Gelofusine-infusies zijn laboratoriumbloedtests (bloedgroep of afwijkende antistoffen) mogelijk. Niettemin wordt aanbevolen de bloedmonsters vóór de infusie van Gelofusine af te nemen teneinde een verstoring van de interpretatie van de resultaten te vermijden.

Gelofusine kan een effect hebben op de volgende klinisch-chemische tests, met valse hoge waarden tot gevolg:

- bezinkingssnelheid erythrocyten,
- soortelijk gewicht van urine,
- niet-specifieke eiwit-assays, bijv. de biureetmethode.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen of krijgen toegediend die natriumretentie kunnen veroorzaken (bijv. corticosteroiden, niet-steroidale ontstekingsremmers) aangezien gelijktijdige toediening tot oedeem kan leiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Gelofusine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Vanwege de beperkte beschikbare gegevens en de mogelijkheid van ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties, met daaruit voortvloeiend foetaal en neonataal gevaar door hypotensie bij de moeder, dient het gebruik van gemodificeerde vloeibare gelatineoplossingen tijdens de zwangerschap te worden beperkt tot noodsituaties.

Borstvoeding

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens betreffende de uitscheiding van gesuccinylerde gelatine in de moedermelk, maar vanwege het hoge molecuulgewicht ervan wordt niet verwacht dat de melk belangrijke hoeveelheden zal bevatten. Natrium en chloride zijn normale bestanddelen in het menselijk lichaam en in voedsel. Na het gebruik van Gelofusine wordt geen significante toename in het gehalte van deze elektrolyten in de moedermelk verwacht.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Gelofusine op de vruchtbaarheid bij mensen of dieren. Gezien de aard van zijn bestanddelen is het echter onwaarschijnlijk dat Gelofusine invloed heeft op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gelofusine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden als volgt vermeld op volgorde van hun frequentie:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$)

Vaak: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden: ($< 1/10.000$)

Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen kunnen tijdens en na het gebruik van Gelofusine optreden. Meestal zal dit anafylactoïde/anafylactische reacties betreffen welke in ernst kunnen variëren (zie ook rubriek 4.3 en 4.4, met name voor overgevoeligheid voor galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal) en allergie voor rood vlees en orgaanvlees).

Lijst van bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische/anafylactoïde reacties tot aan shock (zie rubriek 4.4)

Hartaandoeningen

Zeer zelden: tachycardie

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: koorts, rillingen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend: misselijkheid, braken, buikpijn

Onderzoeken

Niet bekend: zuurstofsaturatie verlaagd

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: verlaagd hematocriet en verlaagde plasma-eiwitconcentratie

Vaak (afhankelijk van de toegediende dosis):

Relatief hoge doses Gelofusine leiden tot verdunning van stollingsfactoren en kunnen daarom de bloedstolling beïnvloeden. De protrombinetijd kan toenemen en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kan worden verlengd na toediening van grote doses Gelofusine (zie rubriek 4.4).

Informatie over specifieke bijwerkingen

Milde anafylactoïde reacties zijn onder andere:

Generaliseerd erytheem, urticaria, periorbitaal oedeem of angio-oedeem.

Gematigde anafylactoïde reacties zijn onder andere:

Dyspneu, stridor, een piepende ademhaling, misselijkheid, braken, duizeligheid (presyncope), diaforese, een beklemmend gevoel op de borst of keel, of buikpijn.

Ernstige anafylactoïde reacties zijn onder andere:

Cyanose of $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ in elk stadium, hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg bij volwassenen), verwardheid, collaps, verlies van bewustzijn, of incontinentie.

In het geval van een anafylactoïde reactie moet de infusie onmiddellijk worden gestaakt en moet de gebruikelijke acute behandeling worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens over speciale patronen of de incidentie van bijwerkingen bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering van Gelofusine kan hypervolemie en overvulling van het vaatstelsel veroorzaken, met een significante daling in het hematocriet en de plasma-eiwitten, vergezeld van een verstoorde elektrolytenbalans en een verstoord zuur-base-evenwicht. Dit kan geassocieerd zijn met daaruit voortvloeiende afname van de hart- en longfunctie (longoedeem). Symptomen van overvulling van het vaatstelsel zijn bijv. hoofdpijn, dyspneu en congestie van de halsader.

Behandeling

Indien zich overvulling van het vaatstelsel voordoet, moet de infusie worden stopgezet en dient een snelwerkend diureticum te worden toegediend. Als een overdosering optreedt, dient de patiënt symptomatisch te worden behandeld met bewaking van de elektrolyten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Bloedvervangingsmiddelen en plasma-eiwitfracties,

ATC-code: B05A A06 Gelatinemiddelen.

Werkingsmechanisme

Gelofusine is een oplossing van 40 mg/ml gesuccinyleerde gelatine (ook bekend als gemodificeerde vloeibare gelatine) met een gemiddeld molecuulgewicht van 26.500 dalton (gewichtsgemiddelde).

De negatieve ladingen die door de succinylering in het molecuul worden geïntroduceerd, veroorzaken dat het expandeert. Het moleculair volume is daardoor groter dan ongesuccinyleerde gelatine met hetzelfde molecuulgewicht.

Bij gezonde vrijwilligers bleek het gemeten initiële volume-effect van Gelofusine tussen 80 en 100% van het geïnfundeerde volume met een volume-effect van ongeveer 4–5 uur te zijn.

De colloïd-osmotische druk van de oplossing bepaalt de mate van het initiële volume-effect. De duur van het effect hangt af van de klaring van de colloïde-oplossing, die hoofdzakelijk via uitscheiding plaatsvindt. Aangezien het volume-effect van Gelofusine equivalent is aan de toegediende hoeveelheid oplossing, is Gelofusine een plasmavervanger, niet een middel voor plasmavolume-expansie. De oplossing herstelt ook het extravasculaire compartiment en verstoort niet de elektrolytenbalans van de extracellulaire ruimte.

Farmacodynamische effecten

Gelofusine treedt als plaatsvervanger op bij intra- en extravasculaire volumetekorten die zijn veroorzaakt door verlies van bloed of plasma en interstitiële vloeistof. Zodoende worden de gemiddelde arteriële druk, de linkerventriculaire einddiastolische druk, het slagvolume, de cardiale index, de zuurstoftoevoer, de microcirculatie en de diurese verhoogd zonder dat de extravasculaire ruimte wordt gedehydrateerd.

Pediatrische patiënten

Er is slechts een klein aantal klinische studies met pediatrische patiënten beschikbaar. Bij 222 kinderen in de leeftijd van 1 tot 15 jaar met dengue-shocksyndroom werkte Gelofusine, dextran 70, Ringerlactaat en isotonische zoutoplossing gelijkwaardig met betrekking tot de initiële hersteltijd van de polsdruk, daaropvolgende shockaanvallen en ontwikkeling van complicaties. Van de 56 kinderen die Gelofusine kregen, hadden 5 (9%) een allergische reactie, maar herstelden zonder gevolgen (Ngo et al., 2001).

14 kinderen (met een gemiddelde leeftijd van 10 maanden) die werden geopereerd kregen 15 ml/kg lichaamsgewicht aan Gelofusine tijdens het eerste uur van de operatie om normovolemie te behouden (Haas et al., 2007). 25 kinderen in de leeftijd van 0 tot 12 jaar kregen Gelofusine voor volumevervanging na de operatie (10 ml/kg lichaamsgewicht). In beide gevallen bleven de gemiddelde stollingswaarden binnen het normale bereik (Osthaus et al., 2009). In deze onderzoeken zijn geen bijwerkingen opgetreden.

Bij 776 premature baby's waarbij fresh frozen plasma, Gelofusine of glucose werd toegediend met een dosis van 20 ml/kg lichaamsgewicht na de geboorte en een dosis van 10 ml/kg lichaamsgewicht na 24 uur, werd er geen bewijs gevonden voor enige nadelige, kortdurende gevolgen gerelateerd aan het gebruik van gelatine. De ontwikkeling na twee jaar was vergelijkbaar voor de drie groepen (Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group, 1996a, 1996b, en Bailey et al., 2010).

Bij 100 cyanotische pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 maanden tot 3 jaar) die een hartoperatie met cardiopulmonaire bypass ondergingen, was het gebruik van Gelofusine 10 - 20 ml/kg (n = 50) in de primevloeistof veilig en effectief. Er werden geen bijwerkingen gemeld (Miao et al., 2014).

Samenvattend, de beschikbare gegevens voor Gelofusine zijn te beperkt om de werkzaamheid en veiligheid bij pediatrische patiënten goed te kunnen beoordelen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na infusie wordt Gelofusine snel over het intracellulaire compartiment gedistribueerd.

Biotransformatie/eliminatie

De eliminatie van het gemodificeerde gelatine verloopt in 2 fasen, met een halfwaardetijd van ongeveer 8 uur voor de eerste fase en een halfwaardetijd van enkele dagen voor de tweede fase. Het meeste van het geïnfundeerde Gelofusine wordt uitgescheiden via de nieren. Slechts een kleine hoeveelheid wordt uitgescheiden in de feces en niet meer dan ongeveer 1% wordt gemetaboliseerd. De kleinere moleculen worden onmiddellijk door glomerulaire filtratie uitgescheiden, terwijl de grotere moleculen ten eerste proteolytisch in de lever worden afgebroken en ten tweede ook via de nieren worden uitgescheiden.

Farmacokinetiek in speciale klinische situaties

De plasmahalfwaardetijd van Gelofusine kan verlengd zijn bij patiënten die hemodialyse krijgen (glomerulaire filtratiesnelheid < 0,5 ml/min), maar er wordt geen ophoping van gelatine waargenomen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen aanvullende aandachtspunten vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

Fles van lage dichtheid polyethyleen, 'Ecoflac plus': 3 jaar
Kunststof zakken, 'Ecobag' (non-PVC): 2 jaar

De infusie dient direct na het aansluiten van de container op de toedieningsset te beginnen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gelofusine is verkrijgbaar in de volgende containers en verpakkingsgrootten:

- Flessen van lage dichtheid polyethyleen (LDPE), inhoud: 500 ml, in verpakkingen van 10 x 500 ml
- Kunststof zakken gemaakt van een vijflaags laminaat afgesloten met halogeenbutyl rubberen stop, en een buitenzak, inhoud: 250 ml, 500 ml, 1000 ml verkrijgbaar in verpakkingen van 20 x 250 ml, 20 x 500 ml, 10 x 1000 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Het product wordt geleverd in containers voor uitsluitend eenmalig gebruik. Ongebruikte inhoud van een geopende container moet worden weggegooid en niet voor later gebruik worden bewaard. Gedeeltelijk gebruikte containers niet opnieuw aansluiten.

Uitsluitend gebruiken als oplossingen helder, kleurloos of iets gelig zijn en de container en de afsluiting ervan onbeschadigd zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Str. 1
34212 Melsungen, Duitsland

Postadres:

B.Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Duitsland
Tel.: +49 5661 71 0
Fax: +49 5661 71 4567

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 14368

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juni 1993

Datum van laatste verlenging: 31 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 14 januari 2022