

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gelofusine 40 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml Gelofusine-infuusionestettä sisältää:

Liivatepolysukkinaatti (= muunneltu nestemäinen liivate) (Molekyylipaino, paino keskimäärin: 26 500 daltonia)	40,0 g
Natriumkloridi	7,01 g
Natriumhydroksidi	1,36 g
<i>Elektrolyttisisältö</i>	
Natrium (Na ⁺)	154 mmol/l
Kloridi (Cl ⁻)	120 mmol/l

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean kellertävä, liuos.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

pH	7,4 ± 0,3
Teoreettinen osmolaarisuus	274 mOsm/l

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gelofusine on kolloidinen plasmatilavuuden lisääjä, jota käytetään:

- absoluuttisen tai relatiivisen hypovolemian ja sokin hoitoon
- ehkäisemään hypotensiota,
 - joka aiheutuu relatiivisesta hypovolemiasta epiduraali- tai spinaalipuudutuksen aikana
 - jonka syynä on uhkaava merkittävä verenvuoto leikkauksen yhteydessä
- toimenpiteissä, joissa käytetään kehonulkoista verenkiertoa (esim. sydän-keuhkokonetta), priming-liuoksen komponenttina kristalloidiliuoksiin yhdistettynä.

4.2 Annostus ja antotapa

Kuten kaikkia kolloideja, Gelofusinea käytetään hypovolemian hoitoon vain, kun kristalloidien käyttöä yksinään ei katsota riittäväksi. Vaikeassa hypovolemiassa kolloideja annetaan yleensä yhdessä kristalloidien kanssa.

Yliannoksesta tai liian nopeasta infuusiosta aiheutuvaa nesteylikuormitusta on aina vältettävä. Annostus on säädettävä huolellisesti, etenkin jos potilaalla on keuhkoihin tai sydämeen ja verisuonistoon liittyviä häiriöitä.

Annostus

Kokonaisannos ja infuusionopeus sovitetaan verenhukan määrän ja potilaan yksilöllisen tarpeen

mukaan hemodynaamisen tilan korjaamiseksi ja stabiilin tilan ylläpitämiseksi. Aloitusannos on keskimäärin 500–1000 ml. Jos verenhukka on suuri, annosta voi olla tarpeen lisätä.

Aikuiset

Aikuisille annetaan 500 ml sopivalla antonopeudella potilaan hemodynaamisen tilan mukaan. Jos verenhukka on suurempi kuin 20 prosenttia, Gelofusine-valmisteen lisäksi annetaan tavallisesti myös verta tai verivalmisteita (ks. kohta 4.4).

Enimmäisannos

Enimmäisvuorokausiannos määritetään hemodilutioasteen perusteella. Hemoglobiinin tai hematokriitin pienenemistä alle kriittisten arvojen on tarkoin varottava.

Tarvittaessa on annettava lisäksi verta tai punasolutiivistettä.

Plasman proteiinien (albumiinin ja hyytymistekijöiden) laimeneminen on myös huomioitava ja tarvittaessa korvattava riittävästi.

Infuusionopeus

Ensimmäiset 20 ml on infusoitava hitaasti, jotta mahdolliset anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot havaitaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa (ks. myös kohta 4.4).

Vaikeissa akuuttitilanteissa Gelofusine voidaan infusoida nopeasti paineinfuusiona annoksella 500 ml 5–10 minuutin kuluessa, kunnes hypovolemian oireet lievittyvät.

Pediatriset potilaat

Gelofusine-infuusionesteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä täysin varmistettu.

Annossuosituksia ei siksi voida antaa. Gelofusine-valmistetta saa antaa tälle potilasryhmälle vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat selvästi mahdollisia riskejä suuremmat. Tällaisessa tilanteessa potilaan senhetkinen kliininen tila on otettava huomioon ja hoitoa on seurattava erityisen tarkoin. (Ks. myös kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on muita, iäkkäillä yleisiä sairauksia, kuten sydämen tai munuaisten vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.4).

Antotapa

Laskimoon.

Ennen nopeasti annettavaa infuusiota Gelofusine voidaan lämmittää korkeintaan 37 °C:een lämpötilaan.

Paineinfuusiona annettaessa, mikä saattaa olla hengenvaarallisessa hätätilanteessa välttämätöntä, on kaikki ilma poistettava pakkauksesta ja infuusiolaitteistosta ennen liuoksen antamista. Näin vältetään infuusion muuten mahdollisesti liittyvän ilmaembolian riski.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys liivatetta sisältäville liuksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys galaktoosi- α -1,3-galaktoosille (alfa-gal) tai tunnettu allergia punaiselle lihalle (nisäkkään lihalle) ja sisäelimille (ks. kohta 4.4)
- Hypervolemia
- Hyperhydraatio
- Akuutti kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Muunneltua nestemäistä liivatetta sisältäviä liuoksia pitää antaa varoen potilaille, joilla on ollut allergisia sairauksia, kuten astmaa.

Muunneltua nestemäistä liivatetta sisältävät liuokset saattavat harvoin aiheuttaa vaikeusasteeltaan

eriateisia allergisia (anafylaktisia/anafylaktoidisia) reaktioita. Jotta allergisen reaktion ilmaantuminen voidaan havaita mahdollisimman varhain, ensimmäiset 20 millilitraa on infusoitava hitaasti ja potilasta seurattava huolellisesti etenkin infuusion alkuvaiheessa. Anafylaktoidisten reaktioiden oireet, ks. kohta 4.8.

Koska galaktoosi- α -1,3-galaktoosi (alfa-gal) allergeeniin voi liittyä ristireaktioita, liivatetta sisältäville infuusionesteille herkistymisen ja siitä johtuvan anafylaktisen reaktion riski voi olla huomattavasti suurentunut, jos potilas on allerginen punaiselle lihalle (nisäkkäiden lihalle) ja sisäelimille ja/tai jos anti-alfa-gal IgE vasta-ainetestin tulos on positiivinen. Liivatetta sisältäviä kolloidisia liuoksia ei pidä käyttää näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Jos allerginen reaktio ilmaantuu, infuusion antaminen on lopetettava heti ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

Nesteiden ja elektrolyyttien antoon liittyvät riskit

Gelofusinea on annettava varoen potilaille, joilla on

- verenkierron ylikuormittumisen vaara, esim. potilaalla on oikean tai vasemman sydänkammion vajaatoiminta, hypertensio, keuhkoedeema tai munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy oligo- tai anuriaa
- vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta
- vaikea-asteinen hypernatremia
- vaikea-asteinen hyperkloremia
- turvotusta, johon liittyy nesteen/suolan kertymistä
- vaikea veren hyytymishäiriö
- korkea ikä (iäkkäät potilaat), koska heillä on usein myös muita sairauksia, kuten sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa.

Kliinisen tilan seurantaan pitää sisältyä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien, happoemästatapainon ja nestetasapainon säännöllinen seuranta, etenkin jos potilaalla on hypernatremia, hyperkloremia tai munuaisten vajaatoiminta. Gelofusine sisältää natriumia ja kloridia suprafysiologisina pitoisuuksina (natriumia 154 mmol/l ja kloridia 120 mmol/l).

Erityisesti on huomioitava hypokalsemian oireiden ilmaantuminen (esim. tetanian merkit, parestesia) ja ryhdyttävä tarvittaessa korjaaviin toimenpiteisiin.

Vaikutus hemodiluutioon ja veren hyytymiseen

Hemodynamiikkaa ja veriarvoja sekä hyytymisjärjestelmää on seurattava.

Kun vaikeaa verenhukkaa korvataan suurilla Gelofusine-tilavuuksilla, hematokriittia ja elektrolyyttipitoisuutta on seurattava. Hematokriittiarvo ei saa laskea alle 25 %n. Iäkkäillä ja kriittisesti sairailta potilailla se ei saa laskea alle 30 %n.

Näissä tilanteissa on seurattava hyytymistekijöiden laimenemista, etenkin jos potilaalla on ennestään hemostaasin häiriöitä.

Koska valmiste ei korvaa plasman proteiinihukkaa, plasman proteiinipitoisuus on syytä tarkistaa, ks. myös kohta 4.2 ”Enimmäisannos”.

Pediatriset potilaat

Gelofusine-infusionesteen käytöstä lapsille ei ole riittävästi kokemusta. Tämän vuoksi Gelofusine-valmistetta saa antaa tälle potilasryhmälle vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat selvästi mahdollisia riskejä suuremmat. (Ks. myös kohta 4.2).

Vaikutus laboratorikokeisiin

Gelofusine-infuusioiden jälkeen voidaan tehdä laboratoriotestejä (veriryhmä tai epäsovit vastaineet).

Verinäyte suositellaan kuitenkin ottamaan ennen Gelofusine-infuusiota, jotta valmiste ei häiritse tulosten tulkitsemista.

Gelofusine saattaa aiheuttaa virheellisen korkeita arvoja seuraavissa kliinis-kemiallisissa kokeissa:

- lasko
- virtsan ominaispaino
- epäspesifiset proteiinimääritykset (esim. biureettikoe).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää tai saa samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa natriumin kertymistä elimistöön (esim. kortikosteroideja tai NSAID-tulehduskipulääkkeitä), sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa edeemaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Gelofusine-infusionesteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet ovat olleet riittämättömiä reproduktiivisen toksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Muunneltua nestemäistä liivatetta sisältävien liuosten käyttö raskauden aikana pitää rajata hätätapauksiin, sillä tietoja on vain vähän ja mahdollisesta vaikeasta anafylaktisesta/anafylaktoidisesta reaktiosta aiheutuva äidin hypotensio saattaa olla sikiölle ja vastasyntyneelle vaarallinen.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja siitä, erittykö sukkinoitu liivate ihmisen rintamaitoon. Rintamaidossa olevan määrän oletetaan olevan pieni liivatteen suuren molekyylipainon vuoksi. Natrium ja kloridi ovat elimistön ja ravinnon luonnollisia ainesosia. Gelofusine-valmisteen ei odoteta merkittävästi suurentavan näiden elektrolyyttien määrää rintamaidossa.

Hedelmällisyys

Gelofusine-valmisteen vaikutuksesta ihmisen tai eläinten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Valmisteen ainesosat ovat luonteeltaan sellaisia, että vaikutukset hedelmällisyyteen eivät ole todennäköisiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Gelofusine-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	($\geq 1/10$)
Yleinen:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen:	($\geq 1/1\,000, < 1/100$)
Harvinainen:	($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)
Hyvin harvinainen:	(< $1/10\,000$)
Tuntematon:	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Haittavaikutuksia voi esiintyä Gelofusine-valmisteen käytön aikana ja sen jälkeen. Haitat ovat yleensä vaikeusasteeltaan eriasteisia anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4, erityisesti yliherkkyyden galaktoosi- α -1,3-galaktoosille (alfa-gal) sekä allergia punaiselle lihalle ja sisäelimille).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien sokki (ks. kohta 4.4).

Sydän

Hyvin harvinainen: takykardia

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: hypotensio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin harvinainen: kuume, vilunväristykset

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: pahoinvointi, oksentelu, mahakipu

Tutkimukset

Tuntematon: happisaturaation pieneneminen

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: pienentynyt hematokriitti ja plasman proteiinipitoisuuden väheneminen.

Yleinen (yleisyyteen vaikuttaa annettu annos):

Suhteellisen suuret Gelofusine-annokset johtavat hyytymistekijöiden diluutioon, mikä voi vaikuttaa veren hyytymiseen. Protrombiiniaika ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) voivat pidentyä suurten Gelofusine-annosten antamisen jälkeen. (ks. kohta 4.4).

Tietoa valituista haittavaikutuksista

Lieviin anafylaktoidisiin reaktioihin sisältyy:

Yleistynyt ihon punoitus, nokkosihottuma, periorbitaalinen edeema tai angioedeema.

Keskivaikeisiin anafylaktoidisiin reaktioihin sisältyy:

Hengenahdistus, korina, hengityksen vinkuminen, pahoinvointi, oksentelu, huimaus (pyörtymistä enteilevät oireet), hikoilu, puristuksen tunne rinnassa tai kurkussa tai vatsakipu.

Vaikeisiin anafylaktoidisiin reaktioihin sisältyy:

Syanoosi tai $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ missä tahansa vaiheessa, hypotensio (aikuisilla systolinen verenpaine < 90 mmHg), sekavuus, kollapsi, tajunnanmenetyks tai virtsanpidätyskyvyttömyys.

Jos anafylaktoidinen reaktio ilmaantuu, infuusio on lopetettava heti ja potilaalle on annettava tavanomaiset akuuttihoitotoimenpiteet.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ilmenevistä haittavaikutuksista ja niiden ilmaantuvuudesta ei ole tietoja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Gelofusine-yliannos saattaa aiheuttaa hypervolemiaa ja verenkierron ylikuormitusta, johon liittyy hematokriitin huomattava pieneneminen ja plasman proteiinien huomattava väheneminen sekä elektrolyyttien ja happo-emästasapainon häiriintyminen. Tästä saattaa seurata sydämen ja keuhkojen toiminnan heikentymistä (keuhkoedeema). Verenkierron ylikuormituksen oireita ovat mm. päänsärky, hengenhädistys ja verentungos kaulalaskimoissa.

Hoito

Verenkierron ylikuormitustilanteessa infuusio on lopetettava ja potilaalle on annettava nopeavaikutteista diureettia. Potilaalle on annettava yliannostuksen yhteydessä oireenmukaista hoitoa ja elektrolyyttejä on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenkorvikkeet ja plasman proteiinifraktiot
ATC-koodi: B05AA06, gelatiinipolymeerit

Vaikutusmekanismi

Gelofusine on 40 mg/ml (4 %) sukkinoitua liivatetta sisältävä liuos, (tunnetaan myös nimellä muunneltu nestemäinen liivate), jonka keskimääräinen molekyylipaino on 26 500 Daltonia (keskimääräinen paino).

Sukkinointi aiheuttaa molekyyliin negatiivisen varauksen, mikä laajentaa molekyyliä. Molekyylin tilavuus on siksi suurempi kuin molekyyylipainoltaan vastaavan ei-sukkinoidun liivatteen.

Terveillä vapaaehtoisilla Gelofusinen alkuvaiheessa mitattu vaikutus volyymiin on ollut 80–100 % infusoidusta tilavuudesta, ja riittävä vaikutus volyymiin kestää 4–5 tunnin ajan.

Liuoksen kolloidinen osmoottinen paine määrittelee sen alkuvaiheen vaikutuksen volyymiin.

Vaikutuksen kesto riippuu pääasiassa munuaisten kautta tapahtuvasta kolloidin puhdistumasta. Koska Gelofusinen vaikutus volyymiin on vastaava kuin annettu liuosmäärä, Gelofusine on plasman korvike eikä plasman laajentaja.

Liuos korjaa myös suonenulkaisen tilan eikä vaikuta solunulkoisen tilan elektrolyyttitasapainoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Gelofusine korvaa veren, plasman ja interstitiaaliniesteiden menetyksestä aiheutuvaa solunsisäistä ja solunulkoista volyymivajetta. Tämä lisää keskimääräistä valtimopainetta, sydämen vasemman kammion loppudiasistolista painetta, sydämen iskutilavuutta, sydänindeksiä, hapensaantia, mikroverenkiertoa ja diureesia aiheuttamatta nestevajetta suonenulkoiseen tilaan.

Pediatriset potilaat

Pediatrisesta potilasjoukosta on olemassa vain joitakin kliinisiä tutkimuksia. Gelofusine-valmiste, dekstraani 70, Ringerin laktaattiliuos ja isotoninen keittosuolaliuos toimivat 222:lla iältään 1–15-vuotiaalla lapsella, joilla oli sokkioireyhtymäksi kehittynyt denguetartunta, yhtä hyvin pulssipaineen alkuvaiheen palautumisajan, sen jälkeisten sokkiepisodien ja muiden komplikaatioiden kehittymisen suhteen. Gelofusine-valmistetta saaneista 56 lapsesta viidelle (9 %) ilmaantui allerginen reaktio, mutta he toipuivat ilman jälkiseurauksia (Ngo et al 2001).

Leikkaushoitoa saaneilla 14 lapsella (ikä keskimäärin 10 kuukautta), jotka saivat Gelofusine-valmistetta 15 ml/kg leikkauksen ensimmäisen tunnin aikana normovolemian ylläpitoon (Haas et al, 2007), ja 25:llä iältään 0–12-vuotiaalla lapsella, jotka saivat Gelofusine-valmistetta (10 ml/kg) leikkauksen jälkeen volyymikorjaukseen, hyytymisarvojen mediaani pysyi normaaleissa viitearvoissa (Osthaus et al, 2009). Näissä tutkimuksissa ei ilmennyt haittatapahtumia.

776 keskosvauvalle annettiin jääplasmaa, Gelofusine-valmistetta tai glukoosia syntymän jälkeen annoksena 20 ml/kg ja lisäksi 24 tunnin kuluttua 10 ml/kg, eikä liivatteen käyttöön liittyviä haitallisia lyhyen aikavälin seurauksia havaittu. Kehitykseen liittyvä hoitotulos oli näissä kolmessa ryhmässä kahden vuoden kuluttua samankaltainen (Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group 1996a, 1996b ja Bailey et al 2010).

100:lle syanoottiselle pediatriiselle potilaalle (ikä 6 kuukaudesta 3 vuoteen) sydänleikkauksen yhteydessä ja sydän-keuhkokonetta käytettäessä priming-liuoksessa annettu 10–20 ml/kg Gelofusine-annos (n = 50) oli turvallinen ja tehokas. Haittatapahtumia ei raportoitu (Miao et al 2014).

Gelofusine-valmisteesta saatavissa olevat tiedot ovat kaiken kaikkiaan liian suppeat, jotta sen tehoa ja turvallisuutta pediatriiselle potilasjoukolle voitaisiin arvioida kattavasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen:

Infuusion jälkeen Gelofusine jakautuu nopeasti intravaskulaariseen tilaan.

Biotransformaatio/eliminaatio:

Muunnetun tärkkelyksen eliminaatio on kaksivaiheista. Ensimmäisessä vaiheessa puoliintumisaika on noin 8 tuntia ja toisessa useita vuorokausia. Suurin osa infuusiona annetusta Gelofusine-valmisteesta erittyy munuaisten kautta. Vain pieni osa erittyy ulosteeseen ja enintään 1 % metaboloituu. Pienemmät molekyylit erittyvät suoraan glomerulusfiltraation kautta, kun taas suuremmat molekyylit hajoavat ensin proteolyttisesti maksassa ja erittyvät sitten munuaisten kautta.

Farmakokinetiikka kliinisissä erityistilanteissa

Gelofusinen puoliintumisaika plasmassa voi pidentyä hemodialyysipotilailla (GFR <0,5 ml/min), mutta liivatteen kertymistä elimistöön ei ole havaittu

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei erityisiä huolenaiheita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Ecoflac-muovipullo: 3 vuotta.

Ecobag-muovipussi: 250 ja 500 ml: 18 kuukautta, 1000 ml: 2 vuotta.

Avaamisen jälkeen: Infuusio on aloitettava välittömästi, kun valmiste on kiinnitetty siirtolaitteeseen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ecoflac-muovipakkaus (LD-polyetyyleeni), 10 x 500 ml ja 10 x 1000 ml.
Ecobag-muovipakkaus (+PA/PP-suojamuovi), 20 x 250 ml, 20 x 500 ml ja 10 x 1000 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Pakkaus on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Avatun pakkauksen käyttämätön sisältö on hävitettävä. Sitä ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Osittain käytettyä pakkausta ei saa kiinnittää uudelleen siirtolaitteeseen.

Käytä vain kun liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä sekä pakkaus ja sen sulkija vahingoittumattomia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG,
Carl Braun Strasse 1
34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite: 34209 Melsungen, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12506

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.07.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2022

Viitteet

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.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gelofusine 40 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1000 ml Gelofusine infusionsvätska, lösning innehåller:

Succinylerat gelatin (= modifierat gelatin, flytande) (Molekylvikt, medelvikt: 26 500 Dalton)	40,0 g
Natriumklorid	7,01 g
Natriumhydroxid	1,36 g
<i>Elektrolyttinnehåll:</i>	
Natrium (Na ⁺)	154 mmol/l
Klorid (Cl ⁻)	120 mmol/l

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös eller svagt gulaktig vattenlösning.

Fysikalisk-kemiska egenskaper:

pH	7,4 ± 0,3
Teoretisk osmolaritet	274 mOsm/l

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gelofusine är ett kolloidalt volymersättningsmedel för plasma

- för behandling av absolut eller relativ 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 administreringsätt

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

Total 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-alfa-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 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 symptom på hypokalcemi (t.ex. tecken på tetani, parestesier) och därefter ge adekvat behandling.

Påverkan på hemodilution och blodkoagulering

Det hemodynamiska och hematologiska systemet samt blodkoaguleringsystemet 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 koagulationsfaktorer 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

Laboratorieblodprov (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 iaktas 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, väsende andning, illamående, kräkningar, yrsel (presyncope), svettning, tryckande känsla i bröstkorgen eller strupen eller buksmärtor.

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.

Pediatrisk 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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

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 syrabalansen. 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 (4 %) 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.

Pediatrik 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 följdillstånd (Ngo et al 2001).

Hos 14 barn (genomsnittsålder 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:

Elimineringen av det modifierade gelatinet äger rum i två faser, med en halveringstid på ca 8 timmar i första faser, och en halveringstid på flera dagar i andra faser. 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

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Ecoflac plastflaska: 3 år

- *Ecobag plastpåse*: 250 ml och 500 ml 18 månader, 1000 ml 2 år

Efter öppnandet: 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

Ecoflac-plastförpackning (LDPE), 10 x 500 ml och 10 x 1000 ml

Ecobag plastförpackning (+PA/PP skyddsplast), 20 x 250 ml, 20 x 500 ml, 10 x 1000 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Behållaren är endast avsedda 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: 34209 Melsungen, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12506

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.7.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 18.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.3.2022

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.