

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gelofusine 4 % solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 000 mL de Gelofusine 4 % contiennent :

Gélatine succinylée (= gélatine fluide modifiée)	40,0 g
(poids moléculaire, poids moyen : 26 500 daltons)	
Chlorure de sodium :	3,016 - 5,225 g

Concentrations d'électrolytes

Sodium	154 mmol
Chlorure	120 mmol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution aqueuse limpide, incolore ou légèrement jaunâtre

Propriétés physico-chimiques

pH	7,4 ± 0,3
Osmolarité	274 mOsm/L

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gelofusine est un substitut colloïdal du plasma indiqué dans :

- le traitement de l'hypovolémie relative ou absolue et du choc ;
- la prophylaxie de l'hypotension
 - provoquée par une hypovolémie relative durant l'induction d'une anesthésie péridurale ou rachidienne,
 - due à une perte de sang significative imminente dans un contexte chirurgical ;
- les procédures impliquant une circulation extra-corporelle, en tant que composante du liquide d'amorçage en association avec des solutions cristalloïdes (machine cœur-poumon, par exemple).

4.2 Posologie et mode d'administration

Comme pour tous les colloïdes, Gelofusine 4 % doit être utilisée exclusivement si l'hypovolémie ne peut pas être adéquatement traitée par l'administration de cristalloïdes uniquement. En cas d'hypovolémie sévère, des colloïdes sont généralement administrés en association avec des cristalloïdes.

Toute surcharge volémique consécutive à un surdosage ou à une perfusion trop rapide doit être évitée. La dose doit être soigneusement ajustée, en particulier chez les patients présentant des troubles pulmonaires ou cardiocirculatoires.

Posologie

La posologie et la vitesse de perfusion seront adaptées au volume de la perte de sang et aux besoins individuels de rétablissement et de maintien d'une situation hémodynamique stable. La dose administrée sera initialement de 500 à 1 000 mL en moyenne ; en cas de perte de sang sévère, une dose plus élevée pourra être administrée.

Adultes

Chez les adultes, 500 mL seront administrés à une vitesse adaptée, selon le statut hémodynamique du patient. Si la perte de sang est supérieure à 20 %, du sang ou des composés sanguins devront généralement être administrés en plus de Gelofusine 4 % (voir rubrique 4.4).

Dose maximale

La dose quotidienne maximale est déterminée par le degré d'hémodilution. La prudence s'impose afin d'éviter une diminution du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite sous les valeurs critiques.

Si nécessaire, du sang ou un concentré érythrocytaire seront également transfusés.

Il convient d'être attentif à la dilution des protéines plasmatiques (albumine et facteurs de coagulation, par exemple), qui devront être suffisamment remplacées, si nécessaire.

Vitesse de perfusion

Les 20 premiers millilitres de solution (au maximum) doivent être perfusés lentement afin qu'il soit possible de remarquer au plus vite une réaction anaphylactique/anaphylactoïde éventuelle (voir aussi rubrique 4.4).

En cas de choc, Gelofusine 4 % peut être perfusée rapidement sous pression, à raison de 500 mL en 5 à 10 minutes, jusqu'à disparition des signes d'hypovolémie.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Gelofusine 4 % chez les enfants n'ont pas encore été complètement établies. Par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Gelofusine 4 % ne peut être administrée à ces patients que si les avantages attendus sont clairement supérieurs aux risques potentiels. Dans de tels cas, l'état clinique dominant du patient doit être pris en considération, et le traitement doit faire l'objet d'un contrôle très attentif (voir aussi rubrique 4.4).

Patients âgés

La prudence s'impose chez les patients présentant des comorbidités telles qu'une insuffisance cardiaque ou rénale, qui sont souvent associées à un âge avancé (voir aussi rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Avant toute administration rapide, Gelofusine 4 % peut être chauffée à une température ne dépassant pas 37 °C. Lors d'une perfusion sous pression, éventuellement nécessaire en cas d'urgence, lorsque la vie du patient est en danger, l'air doit être complètement éliminé du récipient et du matériel de perfusion avant l'administration de la solution. Cela permet d'écarter le risque d'embolie gazeuse qui pourrait être associé à la perfusion.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux solutions contenant de la gélatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité au galactose- α -1,3-galactose (alpha-Gal) ou allergie connue à la viande rouge (viande de mammifère) et aux abats (voir rubrique 4.4)
- Hypervolémie

- Hyperhydratation
- Insuffisance cardiaque congestive aiguë

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Les solutions de gélatine fluide modifiée doivent être administrées avec prudence aux patients présentant des antécédents de troubles allergiques, par exemple de l'asthme.

Dans des cas rares, les solutions de gélatine fluide modifiée peuvent provoquer des réactions allergiques (anaphylactiques/anaphylactoïdes) de gravité variable. Afin que la survenue d'une réaction allergique puisse être remarquée au plus tôt, les 20 premiers millilitres doivent être perfusés lentement, et le patient doit faire l'objet d'une observation attentive, en particulier au début de la perfusion. Pour les symptômes des réactions anaphylactoïdes, consulter la rubrique 4.8.

En raison des possibles réactions croisées impliquant l'allergène galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-Gal), le risque de sensibilisation aux solutions contenant de la gélatine et le risque de réaction anaphylactique qui en résulte pourraient être fortement accrus chez les patients présentant des antécédents d'allergie à la viande rouge (viande de mammifère) et aux abats, et/ou dont le résultat au test de détection des anticorps IgE anti-alpha-Gal s'est avéré positif. Les solutions colloïdales contenant de la gélatine ne doivent pas être utilisées chez ces patients (voir rubrique 4.3).

En cas de réaction allergique, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement adapté doit être administré.

Risques liés à l'administration de solutions hydro-électrolytiques

Gelofusine 4 % doit être administrée exclusivement avec prudence aux patients :

- exposés à un risque en raison d'une surcharge de la circulation sanguine, par exemple les patients atteints d'une insuffisance du ventricule gauche ou droit, d'hypertension, d'un œdème pulmonaire ou d'une insuffisance rénale avec oligurie ou anurie ;
- présentant une réduction sévère de la fonction rénale ;
- présentant une hypernatrémie sévère ;
- présentant une hyperchlorémie sévère ;
- présentant un œdème avec rétention de liquide/de sel ;
- atteints de troubles graves de la coagulation sanguine ;
- chez les patients âgés, car ils sont plus susceptibles de développer des troubles tels qu'une insuffisance cardiaque ou rénale.

La surveillance clinique doit comprendre des contrôles réguliers des concentrations électrolytiques du sérum, de l'équilibre acidobasique et de l'équilibre hydrique, en particulier chez les patients présentant une hypernatrémie, une hyperchlorémie ou une dégradation de la fonction rénale. Gelofusine 4 % contient des concentrations supraphysiologiques de sodium (154 mmol/L) et de chlorure (120 mmol/L).

Il convient d'être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes d'hypocalcémie (signes de tétanie, paresthésie, ...). Dans un tel cas, des mesures correctives spécifiques doivent être prises.

Impact sur l'hémodilution et la coagulation sanguine

Le système de coagulation, le système hémodynamique et le système hématologique doivent être contrôlés.

Lors de la compensation de pertes de sang sévères par perfusion de grandes quantités de Gelofusine 4 %, l'hématocrite et les électrolytes doivent être contrôlés. L'hématocrite ne doit pas

descendre sous 25 %. Chez les patients âgés ou atteints d'une maladie critique, elle ne doit pas descendre sous 30 %.

Dans de tels cas, il convient également de surveiller l'effet de dilution sur les facteurs de coagulation, en particulier chez les patients atteints de troubles préexistants de l'hémostase.

Comme le produit ne remplace pas les protéines plasmatiques perdues, il est conseillé de contrôler la concentration de protéines plasmatiques (voir aussi rubrique 4.2 « Dose maximale »).

Population pédiatrique

L'expérience relative à l'utilisation de Gelofusine 4 % chez les enfants n'est pas suffisante. Par conséquent, Gelofusine 4 % ne peut être administrée à ces patients que si les bénéfices attendus sont clairement supérieurs aux risques potentiels (voir aussi rubrique 4.2).

Influence sur les tests de laboratoire

Les tests sanguins de laboratoire (groupe sanguin ou antigènes irréguliers) peuvent être réalisés après la perfusion de Gelofusine 4 %.

Néanmoins, il est recommandé de prélever des échantillons de sang avant la perfusion de Gelofusine 4 %, afin d'éviter toute interprétation erronée des résultats.

Gelofusine 4 % peut influencer les tests biochimiques suivants et donner lieu à des valeurs erronément élevées :

- vitesse de sédimentation érythrocytaire ;
- poids spécifique de l'urine ;
- dosages non spécifiques des protéines (méthode du biuret, par exemple).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prudence s'impose chez les patients prenant ou recevant simultanément des médicaments susceptibles de provoquer une rétention de sodium (par exemple : corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens) en raison du risque d'œdème.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Gelofusine 4 % chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

En raison de la quantité limitée de données disponibles et du risque de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères entraînant une détresse fœtale et néonatale due à l'hypotension maternelle, l'utilisation de solutions de gélatine fluide modifiée pendant la grossesse doit se limiter aux situations d'urgence.

Allaitement

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'excrétion de la gélatine succinylée dans le lait maternel. Toutefois, en raison de son poids moléculaire élevé, elle ne devrait pas être présente en quantité significative dans le lait. Le sodium et le chlorure sont naturellement présents dans l'organisme humain et dans les aliments. Aucune augmentation significative de la concentration de ces électrolytes dans le lait maternel n'est attendue après l'utilisation de Gelofusine 4 %.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'impact de Gelofusine 4 % sur la fertilité chez l'homme et l'animal n'est disponible. Toutefois, en raison de la nature de ses composants, il est peu probable que Gelofusine 4 % ait un effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à manipuler des machines

Gelofusine 4 % n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100, < 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Très rare	(< 1/10 000)

Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Synthèse du profil de sécurité

Gelofusine 4 % peut provoquer des effets indésirables pendant et après administration. Il s'agit généralement de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques qui peuvent varier en gravité (voir également les rubriques 4.3 et 4.4, en particulier concernant l'hypersensibilité au galactose- α -1,3-galactose [α -Gal] et l'allergie à la viande rouge et aux abats).

Liste des effets indésirables

Affections du système immunitaire

Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes pouvant aller jusqu'au choc (voir rubrique 4.4)

Affections cardiaques

Très rare : tachycardie

Affections vasculaires

Très rare : hypotension

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare : fièvre, frissons

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, douleur abdominale

Investigations

Fréquence indéterminée : saturation en oxygène diminuée

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : diminution de l'hématocrite et de la concentration en protéines plasmatiques

Fréquent (en fonction de la dose administrée) :

Des doses relativement élevées de Gelofusine 4 % provoquent une dilution des facteurs de coagulation et peuvent donc altérer la coagulation sanguine. L'administration de doses élevées de Gelofusine 4 % peut entraîner une augmentation du temps de prothrombine et un allongement du temps de céphaline activée (voir rubrique 4.4).

Informations relatives aux effets indésirables particuliers

Réactions anaphylactoïdes légères

Erythème généralisé, urticaire, œdème périorbitaire, angio-œdème

Réactions anaphylactoïdes modérées

Dyspnée, stridor, respiration sifflante, nausées, vomissements, vertiges (présyncope), diaphorèse, sensation d'oppression dans la poitrine ou la gorge, douleur abdominale

Réactions anaphylactoïdes sévères

Cyanose ou $SaO_2 \leq 92\%$ à tout stade, hypotension (tension systolique < 90 mmHg chez l'adulte), confusion, collapsus, perte de conscience, incontinence

En cas de réaction anaphylactoïde, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et le traitement aigu usuel doit être administré.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'indique une tendance ou une incidence particulières des effets indésirables dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage de Gelofusine 4 % peut provoquer une hypervolémie et une surcharge de la circulation sanguine, avec baisse considérable de l'hématocrite et des protéines plasmatiques, s'accompagnant d'un déséquilibre électrolytique et acidobasique. Il peut en résulter une diminution de la fonction cardio-pulmonaire (œdème pulmonaire). Les symptômes de la surcharge circulatoire sont notamment une céphalée, une dyspnée et une congestion de la jugulaire.

Traitement

En cas de surcharge circulatoire, la perfusion doit être arrêtée et un diurétique à action rapide doit être administré. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré au patient avec une surveillance des électrolytes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

substituts du sang et fractions protéiques plasmatiques,

code ATC : B05A A06, gélatines.

Mécanisme d'action

Gelofusine 4 % est une solution de 40 mg/mL de gélatine succinylée (également appelée gélatine fluide modifiée), de masse moléculaire moyenne (en poids) égale à 26 500 daltons.

Les charges négatives que la succinylation introduit dans la molécule provoquent une expansion de cette dernière. Le volume moléculaire de la gélatine succinylée est ainsi supérieur à celui de la gélatine non succinylée de même masse moléculaire.

Chez les volontaires sains, l'effet de volume initial mesuré de Gelofusine 4 % était compris entre 80 % et 100 % du volume perfusé, avec un effet de volume en 4 à 5 heures.

La pression osmotique colloïdale de la solution détermine le premier effet de volume de cette dernière. La durée de l'effet dépend de la clairance du colloïde, principalement par excrétion. Etant donné que l'effet de volume de Gelofusine 4 % est égal à la quantité de solution administrée, Gelofusine 4 % est un substitut du plasma, et non un expanseur plasmatisant.

La solution rétablit également le compartiment extravasculaire et ne perturbe pas l'équilibre électrolytique de l'espace extracellulaire.

Effets pharmacodynamiques

Gelofusine 4 % agit comme substitut en cas de volume intravasculaire et extravasculaire insuffisant provoqué par une perte de sang ou de plasma et de liquide interstitiel. La pression artérielle moyenne, la pression du ventricule gauche en fin de diastole, le débit cardiaque, l'indice cardiaque, l'apport en oxygène, la microcirculation et la diurèse augmentent ainsi sans que l'espace extravasculaire soit déshydraté.

Population pédiatrique

Seules quelques études cliniques sont disponibles dans la population pédiatrique. Chez 222 enfants présentant une dengue avec syndrome de choc âgés de 1 à 15 ans, GELOFUSINE, le dextran 70, le Ringer lactate et la solution saline isotonique ont donné des résultats équivalents en termes de délai de rétablissement de la pression pulsée initiale, d'épisodes de chocs ultérieurs et d'apparition de complications. **Sur 56 enfants ayant reçu GELOFUSINE, 5 (9 %) ont présenté une réaction allergique, mais ils se sont rétablis sans séquelles (Ngo et al., 2001).**

Chez 14 enfants (**âge moyen : 10 mois**) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale et ayant reçu 15 mL/kg de masse corporelle (MC) de GELOFUSINE au cours de la première heure de l'intervention afin de maintenir une volémie normale (**Haas et al., 2007**) et chez 25 enfants âgés de 0 à 12 ans ayant reçu GELOFUSINE à des fins de remplissage vasculaire après une intervention chirurgicale (10 mL/kg MC), les valeurs médianes des paramètres de coagulation sont restées dans les limites de la normale (**Osthaus et al., 2009**). Aucun événement indésirable n'est survenu au cours de ces études.

Chez 776 nourrissons prématurés ayant reçu du plasma frais congelé, GELOFUSINE ou du glucose à une dose de 20 mL/kg MC après la naissance, puis une dose supplémentaire de 10 mL/kg MC après un délai de 24 h, aucun signe d'événement indésirable à court terme lié à l'utilisation de gélatine n'a été observé. L'évolution des enfants en termes de développement à deux ans était comparable dans les trois groupes (**Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group 1996a, 1996b et Bailey et al., 2010**).

Chez 100 patients pédiatriques cyanosés (âgés de 6 mois à 3 ans) faisant l'objet d'une intervention de chirurgie cardiaque avec pontage cardiopulmonaire, l'utilisation de GELOFUSINE à 10 20 mL/kg (**n = 50**) dans la solution d'amorçage s'est montrée sûre et efficace. Aucun événement indésirable n'a été signalé (**Miao et al., 2014**).

Globalement, les données disponibles concernant GELOFUSINE sont trop limitées pour que la sécurité et l'efficacité puissent être pleinement évaluées dans la population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après perfusion, Gelofusine 4 % est distribuée rapidement dans le compartiment intravasculaire.

Biotransformation/élimination

L'élimination de la gélatine modifiée se fait en deux phases, avec une demi-vie d'environ 8 heures pour la première phase, et une demi-vie de plusieurs jours pour la seconde. La majeure partie de la solution de Gelofusine 4 % perfusée est excrétée par les reins. Seule une petite quantité est excrétée dans les selles et pas plus de 1 % environ est métabolisé. Les petites molécules sont excrétées directement par filtration glomérulaire, tandis que les grandes molécules sont d'abord décomposées par protéolyse dans le foie, et ensuite excrétées par les reins.

Pharmacocinétique dans des cas cliniques particuliers

La demi-vie plasmatique de Gelofusine 4 % peut être allongée chez les patients en hémodialyse (DFG < 0,5 mL/min), mais aucune accumulation de gélatine n'est observée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun problème supplémentaire n'a été identifié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Emballage intact

2 ans.

Après la première ouverture

La perfusion doit débuter immédiatement après la connexion du récipient au matériel de perfusion.

Après le mélange avec des additifs

Sans objet (voir rubrique 6.2).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gelofusine 4 % est conditionnée en poche en plastique laminé cinq couches, fermée par un bouchon en caoutchouc butyle halogéné, dans une surpoche (Ecobag)

- contenance : 500 ml
- Disponible en boîtes de 20 poches

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

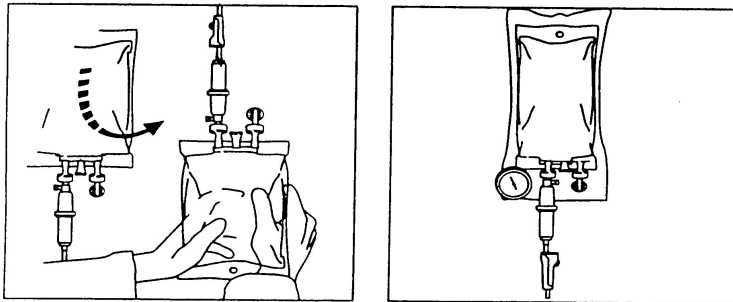
Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Le produit est conditionné exclusivement dans des récipients à usage unique. Le contenu non utilisé d'un récipient ouvert doit être éliminé et ne peut pas être conservé en vue d'une utilisation ultérieure. Les récipients partiellement utilisés ne peuvent pas être reconnectés au matériel de perfusion.

Utiliser la solution uniquement si elle est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre et si le récipient et la fermeture ne sont pas abîmés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Mode d'emploi Ecobag®



Perfusion sous pression

- Insérer le trocart du set de perfusion.
- Tenir la poche en position verticale.
- Chasser complètement l'air de la poche (pince à roulette ouverte) et remplir la chambre compte-gouttes jusqu'à la moitié environ.
- Retourner la poche et purger le trocart du set de perfusion.
- Fermer la pince à roulette.
- Glisser la poche dans l'appareil à pression.
- Exercer la pression voulue sur la poche.
- Ouvrir la pince à roulette et démarrer la perfusion sous pression.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Adresse postale :

B. Braun Melsungen AG

34209 Melsungen

Allemagne

Tél. : +49 5661 71 0

Fax : +49 5661 71 4567

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE166817

Mode de délivrance:

Sur prescription médicale.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 08/09/1994

Date de dernier renouvellement: 23/10/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 12/2024