

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isogelo solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose de 1 000 mL contient :

Gélatine succinylée (= gélatine fluide modifiée) (Poids moléculaire, poids moyen : 26 500 daltons)	40,0	g
Chlorure de sodium	5,55	g
Acétate de sodium trihydraté	3,27	g
Chlorure de potassium	0,30	g
Chlorure de calcium dihydraté	0,15	g
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,20	g

Concentrations en électrolytes

Sodium	151	mmol/L
Chlorure	103	mmol/L
Potassium	4	mmol/L
Calcium	1	mmol/L
Magnésium	1	mmol/L
Acétate	24	mmol/L

Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution limpide, incolore ou légèrement jaunâtre

Osmolarité théorique : 284 mosmol/L

pH : 7,4 ± 0,3

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Isogelo est un substitut colloïdal du plasma en solution isotonique d'électrolytes équilibrés utilisé pour :

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Comme tous les colloïdes, Isogelo doit être utilisé uniquement si les cristalloïdes seuls ne sont pas suffisants pour traiter l'hypovolémie. En cas d'hypovolémie sévère, les colloïdes sont habituellement administrés en association avec des cristalloïdes.

La surcharge volémique due à un surdosage ou à une perfusion trop rapide doit être systématiquement évitée. La posologie doit être soigneusement ajustée, en particulier chez les patients présentant des problèmes pulmonaires ou cardiocirculatoires.

Posologie

Le dosage et la vitesse de perfusion sont ajustés en fonction de la quantité de sang perdu et des exigences individuelles, respectivement pour la restauration et le maintien d'une situation hémodynamique stable. La dose initiale administrée est de 500 à 1 000 mL en moyenne; en cas de forte perte de sang, des doses plus élevées peuvent être utilisées.

Adultes

Chez l'adulte, 500 mL sont administrés à la vitesse appropriée en fonction de l'état hémodynamique du patient. En cas de perte sanguine supérieure à 20 %, du sang ou des composants sanguins doivent généralement être administrés en plus d'Isogelo (voir rubrique 4.4).

Dose maximum :

La dose journalière maximum est déterminée en fonction du degré de l'hémodilution. Des mesures de précaution doivent être prises afin d'éviter une diminution du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite en dessous des valeurs critiques.

Si nécessaire, du sang ou des culots globulaires doivent être également transfusés.

Il est également essentiel de prêter attention à la dilution des protéines plasmatiques (par exemple albumine et facteurs de coagulation) qui doivent être remplacées de façon adéquate si nécessaire.

Vitesse de perfusion :

Les premiers 20 mL de solution doivent être perfusés lentement afin de pouvoir détecter aussitôt que possible les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (voir aussi rubrique 4.4).

Dans les situations aiguës sévères, Isogelo peut être perfusé rapidement par perfusion sous pression : 500 mL peuvent être administrés en 5 à 10 minutes, jusqu'à ce que les signes d'hypovolémie soient soulagés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Isogelo chez l'enfant n'ont pas encore été totalement établies. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Isogelo ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels les bénéfices attendus dépassent clairement les risques potentiels. Dans ce cas, l'état clinique du moment du patient doit être pris en considération et la thérapie doit être surveillée avec la plus grande attention. (Voir aussi la rubrique 4.4.)

Patients âgés

Procéder avec prudence chez les patients souffrant d'autres maladies telles qu'une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale, lesquelles sont plus fréquentes à un âge avancé (voir aussi rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Avant une perfusion rapide, Isogelo peut être réchauffé à une température ne dépassant pas 37 °C.

En cas de perfusion sous pression, qui peut être nécessaire en cas d'urgence vitale, tout l'air du conteneur et du dispositif de perfusion doit être éliminé soigneusement avant toute l'administration de la solution. Cela permettra d'éviter le risque d'embolie gazeuse qui, dans le cas contraire, 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 utilisées avec précaution chez les patients ayant des antécédents de maladies allergiques, par exemple l'asthme.

Dans de rares cas, les solutions de gélatine fluide modifiée peuvent provoquer des réactions allergiques (anaphylactiques/anaphylactoïdes) de divers degrés de gravité. Afin de détecter le plus tôt possible la survenue d'une réaction allergique, les 20 premiers mL doivent être perfusés lentement et le patient doit être tenu sous étroite observation en particulier en début de perfusion. Pour les symptômes de réactions anaphylactoïdes, voir rubrique 4.8.

En raison des possibles réactions croisées impliquant l'allergène galactose- α -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 sont contre-indiquées chez ces patients (voir rubrique 4.3).

En cas de réaction allergique, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Affections préexistantes à prendre en considération

Isogelo doit être administré avec précautions aux patients

- à risque de surcharge circulatoire; par exemple ceux atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance ventriculaire droite ou gauche, d'hypertension, d'œdème pulmonaire ou d'insuffisance rénale avec oligo- ou anurie
- en insuffisance rénale sévère
- présentant une hypernatrémie sévère
- présentant une hyperchlorémie sévère
- présentant des œdèmes avec rétention hydrosodée
- atteints de troubles majeurs de la coagulation
- en cas d'hyperkaliémie préexistante, auquel cas la prudence est de rigueur et la solution doit être administrée uniquement si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques
- prenant des médicaments susceptibles de faire augmenter le taux sérique de potassium, à savoir les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ciclosporine, le tacrolimus ou le suxaméthonium. L'administration concomitante de solutions contenant du potassium et de ces médicaments pourrait entraîner une hyperkaliémie sévère, qui elle-même pourrait entraîner des arythmies cardiaques.

- d'âge avancé (patients âgés) car ces patients sont plus enclins à développer des affections telles qu'une insuffisance cardiaque ou rénale

Surveillance

La surveillance clinique devra inclure des contrôles de l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique, en particulier chez les patients atteints d'hyponatrémie, d'hyperchlorémie, d'hypercalcémie, d'hyperkaliémie ou d'insuffisance rénale. Isogelo contient une concentration supra-physiologique de calcium (151 mmol/L).

Si nécessaire, une substitution hydroélectrolytique devra être assurée en fonction des besoins individuels.

Les systèmes hémodynamiques, hématologiques et l'hémostase doivent être surveillés.

Durant la compensation d'une forte perte de sang par perfusion de grandes quantités d'Isogelo, l'hématocrite et les électrolytes doivent être surveillés. L'hématocrite ne doit pas descendre en dessous de 25 %. Chez les personnes âgées ou chez les patients gravement malades, il ne doit pas descendre en dessous 30 %.

Dans ces situations, l'effet de la dilution sur les facteurs de la coagulation doit également être suivi, en particulier chez les patients atteints de troubles de l'hémostase.

Comme le produit ne compense pas la perte en protéines plasmatiques, il est souhaitable de contrôler les concentrations en protéines plasmatiques ; voir aussi rubrique 4.2, « Dose maximum ».

Incompatibilité

Isogelo ne doit pas être perfusé par la même ligne de perfusion que celle utilisée pour le sang ou les produits sanguins (culots globulaires, plasma ou fractions plasmatiques).

Population pédiatrique

L'expérience concernant l'utilisation d'Isogelo chez l'enfant est insuffisante. Par conséquent, Isogelo ne doit être administré à ces patients que si les bénéfices attendus dépassent clairement les risques potentiels. (Voir aussi la rubrique 4.2.)

Influence sur les analyses de laboratoire

Les analyses de sang (groupe sanguin et anticorps irréguliers) sont possibles après perfusion d'Isogelo. Néanmoins, il est recommandé de prélever l'échantillon de sang avant la perfusion d'Isogelo afin d'éviter une erreur d'interprétation des résultats.

Isogelo peut avoir une influence, portant à une surévaluation des valeurs, sur les analyses de biochimie clinique suivantes :

- vitesse de sédimentation érythrocytaire,
- densité urinaire,
- dosages non spécifiques des protéines, par exemple méthode du biuret.

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

Des mesures de précaution doivent être prises chez les patients qui prennent ou qui reçoivent concomitamment des médicaments pouvant provoquer une rétention de sodium (par exemple, les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) car une administration concomitante pourrait entraîner des œdèmes.

L'administration de potassium peut réduire l'effet thérapeutique des glycosides cardiotoniques.

L'ACTH, les corticoïdes et les diurétiques de l'anse peuvent augmenter l'élimination rénale du potassium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'Isogelo 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 du peu de données disponibles et des possibles réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères avec, pour conséquence, une détresse fœtale et néonatale due à l'hypotension maternelle, l'utilisation de solutions de gélatine modifiée durant la grossesse devra être réservée aux situations d'urgence.

Allaitement

On ne sait pas si Isogelo/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le sodium et le chlorure sont des composants naturellement présents dans le corps humain et les aliments. Aucune augmentation significative de la concentration de ces électrolytes dans le lait maternel n'est anticipée après utilisation d'Isogelo. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Isogelo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets d'Isogelo sur la fertilité humaine ou animale. Cependant, au vu de la nature de ses composants, un effet d'Isogelo sur la fertilité est jugé improbable.

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

Isogelo 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 présentés par catégories de fréquence, définies comme suit :

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)

Résumé du profil de sécurité

Des réactions indésirables au médicament peuvent survenir pendant et après l'utilisation d'Isogelo. Elles consistent habituellement en des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes de sévérité variable (voir également les rubriques 4.3 et 4.4, en particulier concernant l'hypersensibilité au galactose- α -1,3-galactose [alpha-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 : diminution de la saturation en oxygène

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Fréquent (dépendant de la dose administrée) :

Les doses relativement importantes d'Isogelo entraînent une dilution des facteurs de coagulation et peuvent donc affecter la coagulation sanguine. Le temps de prothrombine peut être accru et le temps de céphaline activée (TCA) peut être allongé après l'administration de doses importantes d'Isogelo (voir rubrique 4.4).

Informations concernant certains effets indésirables particuliers

Les réactions anaphylactoïdes légères comprennent :

Érythème généralisé, urticaire, œdème péri-orbital ou angioœdème.

Les réactions anaphylactoïdes modérées comprennent :

Dyspnée, stridor, respiration sifflante, nausées, vomissement, sensation vertigineuse (état présyncopal), diaphorèse, oppression thoracique, impression de gorge serrée ou douleur abdominale.

Les réactions anaphylactoïdes sévères comprennent :

Cyanose ou $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ à tous les stades, hypotension (pression systolique < 90 mmHg chez l'adulte), confusion mentale, collapsus, perte de conscience ou incontinence.

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

Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée indiquant un profil particulier ou une incidence spécifique des effets indésirables chez les patients pédiatriques.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou - site internet :

www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Une surdose d'Isogelo peut provoquer une hypervolémie et une surcharge circulatoire avec une diminution significative de l'hématocrite et des protéines plasmatiques, accompagnées d'un déséquilibre électrolytique et acido-basique. Ces effets peuvent être associés à une insuffisance cardiaque ou respiratoire (œdème pulmonaire) consécutive. Les symptômes de surcharge circulatoire sont, par exemple, des maux de tête, une dyspnée et une congestion de la veine jugulaire.

Traitement

En cas de surcharge circulatoire, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un diurétique d'action rapide doit être administré. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique et les électrolytes doivent être surveillés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :
Substitut du sang et fractions protéiques plasmatiques
Code ATC : B05A A06, gélatines.

Mécanisme d'action

Isogelo est une solution à 40 mg/mL de gélatine succinylée (appelée également gélatine fluide modifiée) dont le poids moléculaire moyen est de 26 500 daltons (poids moyen) dans une solution isotonique équilibrée d'électrolytes. La charge négative introduite dans la molécule par la succinylation provoque une expansion de la molécule. Le volume moléculaire est par conséquent supérieur à celui de la gélatine non succinylée de même poids moléculaire.

Chez les volontaires sains, l'effet volumique initial mesuré de la gélatine fluide modifiée a été compris entre 80 % et 100 % du volume perfusé avec un effet volumique sur 4- 5 heures.

La pression colloïdo-osmotique de la solution détermine son effet volumique initial. La durée de l'effet dépend de la clairance du colloïde, principalement par excrétion rénale. Comme l'effet volumique d'Isogelo est équivalent à la quantité de solution administrée, Isogelo est un substitut du plasma et non un expanseur de plasma. La solution rétablit également le compartiment extravasculaire, et ne perturbe pas l'équilibre électrolytique de l'espace extracellulaire.

Isogelo contribue à la restauration de l'équilibre électrolytique et à la correction de l'acidose. Isogelo ne contient pas de lactate et peut être utilisé chez les patients atteints de maladies hépatiques. En tant que précurseur des bicarbonates, la solution contient de l'acétate qui est métabolisable dans tous les organes et les muscles.

Effets pharmacodynamiques

Isogelo se substitue aux déficits de volume intra- et extravasculaires provoqués par les pertes de sang, de plasma et de liquide interstitiel. Ainsi, la pression artérielle moyenne, la pression télédiastolique du ventricule gauche, le volume d'éjection systolique, l'index cardiaque, l'approvisionnement en oxygène, la microcirculation et la diurèse sont augmentés sans déshydratation de l'espace extravasculaire.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée dans la population pédiatrique avec Isogelo. Par conséquent, l'efficacité et la sécurité d'Isogelo dans la population pédiatrique n'ont pas pu être évaluées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après perfusion, Isogelo est rapidement distribué dans le compartiment intravasculaire.

Biotransformation/élimination

La majeure partie de la gélatine fluide modifiée perfusée est excrétée par les reins. Seule une faible quantité est excrétée par les fèces et pas plus de 1 % est métabolisé. Les plus petites molécules sont excrétées directement par filtration glomérulaire alors que les plus grosses molécules sont d'abord dégradées par protéolyse et ensuite excrétées par les reins.

Pharmacocinétique dans les situations cliniques particulières

La demi-vie plasmatique de la gélatine fluide modifiée peut être prolongée chez les patients sous hémodialyse (DFG < 0,5 mL/min) ; cependant, aucune accumulation de gélatine n'est observée. Isogelo minimise les risques d'acidose de dilution et de rebond d'alcalose comme observé avec les solutions contenant du lactate perfusées chez les patients atteints de maladies hépatiques. Isogelo contient de l'acétate, mais ne contient pas de lactate. Il peut donc être utilisé chez les patients hypovolémiques atteints d'une maladie hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun sujet de préoccupation supplémentaire n'a été identifié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH),
Acide chlorhydrique, dilué (pour l'ajustement du pH),
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

- *Non ouvert*

Conteneurs en polyéthylène « Ecoflac plus » : 2 ans
Poches plastiques « Ecobag » (non PVC) : 2 ans

- *Après la première ouverture du conteneur*

La perfusion doit commencer immédiatement après avoir raccordé le conteneur au dispositif de perfusion.

- *Après mélange d'un additif*
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

Isogelo est fourni en :

- Flacons en polyéthylène de basse densité « Ecoflac plus », contenant : 500 mL disponibles en conditionnements de 10 x 500 mL
- Poches plastiques « Ecobag » (non PVC), scellées par un bouchon en caoutchouc halogènebutyle, contenant : 500 mL disponibles en conditionnements de 20 x 500 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Le contenu du flacon est à usage unique strict. Tout produit non utilisé après ouverture du conteneur doit être éliminé.

À utiliser seulement si la solution est limpide, sans précipité et si le conteneur est intact.
La perfusion doit commencer immédiatement après avoir raccordé le conteneur au dispositif de perfusion.

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

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

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

Adresse postale
34209 Melsungen, Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Flacons Ecoflac plus de 500 mL : BE397284
- Poches Ecobag de 500 mL : BE397293

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

01-08-2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2022