

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gelofusine
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 000 ml roztoku obsahuje:

sukcinylovaná (modifikovaná tekutá) želatína (priemerná molekulová hmotnosť: 26 500 Daltonov)	40,0 g
chlorid sodný	7,01 g

Koncentrácie elektrolytov:

sodík	154 mmol/l
chloridy	120 mmol/l

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.
Číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý vodný roztok.

Fyzikálno-chemické vlastnosti:

pH	7,4 ± 0,3
Teoretická osmolarita	274 mosmol/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gelofusine je koloidná náhrada objemu plazmy, ktorá sa používa:

- na liečbu relatívnej alebo absolútnej hypovolémie a šoku,
- na profylaxiu hypotenzie:
 - spôsobenej relatívnou hypovolémiou počas úvodu do epidurálnej alebo spinálnej anestézie,
 - z dôvodu hrozacej významnej straty krvi pri chirurgickom zákroku,
- pri postupoch zahŕňajúcich mimotelový obeh ako súčasť plniaceho roztoku v kombinácii s roztokmi kryštaloidov (napr. prístroj na mimotelový obeh).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tak ako všetky koloidy, aj Gelofusine sa má použiť iba vtedy, ak nie je možné hypovolémiu dostatočne liečiť len samotnými kryštaloidmi. Pri závažnej hypovolémii sa koloidy zvyčajne podávajú v kombinácii s kryštaloidmi.

Vždy je potrebné vyhnúť sa objemovému preťaženiu z dôvodu predávkovania alebo príliš rýchlej infúzie. Dávkovanie sa musí upravovať opatrne, najmä u pacientov s pľúcnymi alebo kardiocirkulačnými problémami.

Dávkovanie

Dávkovanie a rýchlosť infúzie sa upravujú podľa rozsahu straty krvi a individuálnych potrieb na obnovu a udržanie stabilnej hemodynamickej situácie. Úvodná dávka je v priemere 500 až 1 000 ml, v prípade závažnej straty krvi sa môžu podať vyššie dávky.

Dospelí

Dospelým sa podáva 500 ml príslušnou rýchlosťou podľa hemodynamického stavu pacienta. Ak je strata krvi viac ako 20 %, zvyčajne sa má okrem Gelofusinu podať aj krv alebo krvné zložky (pozri časť 4.4).

Maximálna dávka

Maximálna denná dávka je určená stupňom hemodilúcie. Treba dbať na to, aby nedošlo k poklesu hemoglobínu alebo hematokritu pod kritické hodnoty.

V prípade potreby sa musí podať aj ďalšia transfúzia krvi alebo erytrocytov.

Pozornosť sa musí venovať aj zriadeniu plazmatických bielkovín (napr. albumín a koagulačné faktory), ktoré sa musia v prípade potreby adekvátne nahradiť.

Rýchlosť infúzie

Prvých 20 ml roztoku sa má podávať pomalou infúziou, aby sa včas zistili anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (pozri tiež časť 4.4).

V závažných, akútnych situáciách sa Gelofusine môže podať rýchlou tlakovou infúziou v dávke 500 ml počas 5 – 10 minút, až kým neustúpia príznaky hypovolémie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Gelofusinu u detí neboli doteraz úplne stanovené. Preto nie je možné uviesť odporúčanie na dávkovanie. Gelofusine sa má týmto pacientom podať iba v prípade, ak očakávané prínosy jednoznačne prevyšujú potenciálne riziká. V takýchto prípadoch je potrebné zohľadniť celkový klinický stav pacienta a liečbu je potrebné sledovať mimoriadne pozorne (pozri tiež časť 4.4).

Starší pacienti

U pacientov trpiacich ďalšími ochoreniami, ako srdcová insuficiencia alebo renálna insuficiencia, ktoré sa často spájajú s vyšším vekom, je potrebná opatrnosť (pozri tiež časť 4.4).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Pred rýchlou infúziou sa Gelofusine môže zahriať maximálne na teplotu 37 °C.

V prípade tlakovej infúzie, ktorá môže byť potrebná v urgentných prípadoch, sa musí pred podaním roztoku odstrániť všetok vzduch z balenia a infúznej súpravy. Tým sa zabrániť riziku vzduchovej embólie, ktorá by sa inak mohla spájať s infúziou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na roztoky obsahujúce želatínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na galaktózu- α -1,3-galaktózu (alfa-Gal) alebo známa alergia na červené mäso (mäso cicavcov) a vnútornosti (pozri časť 4.4).
- Hypervolémia.
- Hyperhydratácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie

Pacientom s anamnézou alergických ochorení, napr. astmy, sa majú roztoky modifikovanej tekutej želatíny podávať s opatrnosťou.

Roztoky modifikovanej tekutej želatíny môžu v zriedkavých prípadoch spôsobiť alergické (anafylaktické/anafylaktoidné) reakcie rôznych stupňov závažnosti. Aby sa dala alergická reakcia zistiť čím skôr, má sa prvých 20 ml roztoku podávať pomalou infúziou a pacienta treba starostlivo sledovať, najmä na začiatku infúzie. Príznaky anafylaktoidných reakcií, pozri časť 4.8.

V dôsledku možných skrížených reakcií spojených s alergénom galaktóza- α -1,3-galaktóza (alfa-Gal) môže byť u pacientov, ktorí majú v anamnéze alergiu na červené mäso (mäso cicavcov) a vnútornosti a/alebo majú pozitívny výsledok testu na protilátky IgE proti alfa-Gal, výrazne zvýšené riziko senzibilizácie a následnej anafylaktickej reakcie na roztoky obsahujúce želatínu. Koloidné roztoky obsahujúce želatínu sú u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3).

V prípade alergickej reakcie sa má infúzia okamžite zastaviť a poskytnúť vhodná liečba.

Riziká súvisiace s podávaním tekutín a elektrolytov

U týchto pacientov sa môže Gelofusine podať len s opatrnosťou:

- Pacienti s rizikom preťaženia cirkulácie, napr. pacienti so zlyhaním srdca, insuficienciou pravej alebo ľavej srdcovej komory, hypertenziou, pľúcnym edémom alebo insuficienciou obličiek s oligúriou alebo anúriou.
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek.
- Pacienti so závažnou hypernatriémiou.
- Pacienti so závažnou hyperchlorémiou.
- Pacienti s edémom, s retenciou vody/solí.
- Pacienti so závažnými poruchami zrážanlivosti krvi.

Klinické monitorovanie má zahŕňať pravidelné kontroly koncentrácie elektrolytov v sére, acidobázickej rovnováhy a rovnováhy tekutín, najmä u pacientov s hypernatriémiou, hyperchlorémiou alebo poruchou funkcie obličiek. Gelofusine obsahuje suprafyziologické koncentrácie sodíka (154 mmol/l) a chloridu (120 mmol/l).

Osobitná pozornosť sa má venovať výskytu príznakov hypokalcémie (napr. prejavy tetánie, parestézie); v prípade výskytu treba vykonať špecifické nápravné opatrenia.

Vplyv na hemodilúciu a koaguláciu krvi

Má sa sledovať hemodynamický, hematologický a koagulačný systém.

Počas kompenzácie závažných strát krvi infúziami veľkého množstva Gelofusinu sa musí sledovať hematokrit a elektrolyty. Hematokrit nesmie klesnúť pod 25 %. U starších osôb a u pacientov v kritickom stave nesmie klesnúť pod 30 %.

V týchto situáciách je rovnako potrebné sledovať aj dilučný účinok na koagulačné faktory, najmä u pacientov, ktorí majú poruchy hemostázy.

Tento liek nenahrádza straty plazmatických bielkovín, preto sa odporúča kontrolovať koncentrácie plazmatických bielkovín, pozri tiež časť 4.2 „Maximálna dávka“.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s používaním Gelofusinu u detí nie sú dostatočné. Preto sa má Gelofusine podať týmto pacientom iba v prípade, ak očakávané prínosy jednoznačne prevyšujú potenciálne riziká (pozri tiež časť 4.2).

Vplyv na laboratórne vyšetrenia

Po infúzii Gelofusinu je možné vykonať laboratórne vyšetrenie krvi (krvná skupina alebo nepravidelné protilátky). Odporúča sa však vzorky krvi odobrať pred podaním infúzie Gelofusinu, aby sa predišlo nesprávnej interpretácii výsledkov.

Gelofusine môže ovplyvňovať nasledujúce klinicko-chemické vyšetrenia, čo môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám:

- rýchlosť sedimentácie erytrocytov,
- špecifická hmotnosť moču,
- nešpecifické stanovenie proteínov, napr. biuretovou metódou.

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov, ktorí súbežne užívajú alebo dostávajú lieky, ktoré môžu spôsobiť retenciu sodíka (napr. kortikosteroidy, nesteroidové antiflogistiká), je potrebná opatrnosť, pretože súbežné podávanie môže viesť k edému.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Gelofusinu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na obmedzenosť dostupných údajov a možnosť závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií s následným ohrozením plodu alebo novorodenca z dôvodu hypotenzie u matky sa má použitie roztokov modifikovanej tekutej želatíny počas gravidity obmedziť len na núdzové situácie.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o tom, či sa Gelofusine/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Gelofusinom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku Gelofusinu na fertilitu ľudí alebo zvierat.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gelofusine nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa frekvencie výskytu nasledovne:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
neznáme (z dostupných údajov).

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas používania Gelofusinu a po ňom sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky. Tieto budú zvyčajne zahŕňať anafylaktické/anafylaktoidné reakcie rôzneho stupňa závažnosti (pozri tiež časti 4.3 a 4.4, najmä vo vzťahu k precitlivenosti na galaktózu- α -1,3-galaktózu (alfa-Gal) a alergii na červené mäso a vnútornosti).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie až po šok (pozri časť 4.4).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé: tachykardia.

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: hypotenzia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavé: horúčka, triaška.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: nauzea, vracanie, bolesť brucha.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: znížená saturácia kyslíkom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: pokles hematokritu a znížená koncentrácia plazmatických bielkovín.

Časté (v závislosti od podanej dávky): relatívne veľké dávky Gelofusinu majú za následok zriedenie koagulačných faktorov, a preto môžu ovplyvňovať hemokoaguláciu. Po podaní veľkých dávok Gelofusinu sa môže hodnota protrombínového času zvýšiť a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) predĺžiť (pozri časť 4.4).

Informácie o konkrétnych nežiaducich účinkoch

Mierne anafylaktoidné reakcie zahŕňajú:

generalizovaný erytém, urtikáriu, periorbitálny edém alebo angioedém.

Stredne závažné anafylaktoidné reakcie zahŕňajú:

dyspnoe, stridor, chrčanie, nauzeu, vracanie, závrat (presynkopa), diaforézu, zvieranie hrudníka alebo hrdla alebo bolesť brucha.

Závažné anafylaktoidné reakcie zahŕňajú:

cyanózu alebo $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ v ktoromkoľvek štádiu, hypotenziu (systolický krvný tlak < 90 mmHg u dospelých), zmätenosť, kolaps, stratu vedomia alebo inkontinenciu.

V prípade anafylaktoidnej reakcie sa infúzia musí okamžite zastaviť a musí sa začať bežná akútna liečba.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa špecifického charakteru alebo výskytu nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predávkovanie Gelofusinom môže spôsobiť hypervolémiu a preťaženie cirkulácie s významným poklesom hematokritu a plazmatických bielkovín, sprevádzané nerovnováhou elektrolytov a acidobázickou nerovnováhou. Môže to byť spojené s následným zhoršením funkcie srdca a pľúc (pľúcny edém). Príznaky preťaženia cirkulácie sú napríklad bolesť hlavy, dyspnoe a kongescia jugulárnej žily.

Liečba

V prípade výskytu preťaženia cirkulácie sa infúzia musí zastaviť a majú sa podať diuretiká s rýchlym účinkom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a monitorovať elektrolyty.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: náhrady krvi a perfúzne roztoky, náhrady krvi a plazmatické bielkoviny, ATC kód: B05AA06.

Mechanizmus účinku

Gelofusine je roztok sukcinylovanej želatíny (známej aj pod názvom modifikovaná tekutá želatína) s koncentráciou 40 mg/ml, s priemernou molekulovou hmotnosťou 26 500 Daltonov (priemerná hmotnosť). Negatívny náboj zavedený do molekuly sukcinyláciou spôsobuje zväčšenie molekuly. Molekulárny objem je teda väčší ako u nesukcinylovanej želatíny s rovnakou molekulovou hmotnosťou.

U zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že stanovený úvodný objemový účinok Gelofusinu bol v rozmedzí 80 – 100 % podaného objemu infúzie s objemovým účinkom 4 – 5 hodín.

Úvodný objemový účinok roztoku je určený jeho koloidno-osmotickým tlakom. Dĺžka účinku závisí od klírensu koloidu, predovšetkým od vylučovania. Vzhľadom na to, že objemový účinok Gelofusinu je ekvivalentný podanému objemu roztoku, Gelofusine je náhradou plazmy a neslúži ako expandér objemu plazmy. Roztok obnovuje aj extravaskulárny priestor a nenarušuje rovnováhu elektrolytov v extracelulárnom priestore.

Farmakodynamické účinky

Gelofusine nahrádza deficit intra- a extravaskulárneho objemu spôsobený stratou krvi, plazmy a intersticiálnej tekutiny. Tým sa zvyšuje stredný arteriálny tlak, end-diastolický tlak v ľavej komore, vývrhový objem srdca, srdcový index, prísun kyslíka, mikrocirkulácia a diuréza bez dehydratácie extravaskulárneho priestoru.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii je k dispozícii len málo klinických štúdií. U 222 detí so syndrómom šoku pri horúčke dengue vo veku 1 – 15 rokov mali Gelofusine, dextrans 70, Ringerov laktátový roztok a izotonický fyziologický roztok rovnako dobré výsledky, čo sa týka času zotavenia z počiatočného pulzného tlaku, nasledujúcich epizód šoku a rozvoja akejkoľvek komplikácie. Z 56 detí, ktoré dostali Gelofusine, malo 5 (9 %) alergickú reakciu, ale zotavili sa bez následkov (Ngo a kol. 2001).

U 14 detí (priemerný vek 10 mesiacov) podstupujúcich chirurgický zákrok, ktoré dostali Gelofusine počas prvej hodiny chirurgického zákroku v dávke 15 ml/kg telesnej hmotnosti na udržanie normovolémie (Haas a kol. 2007) a u 25 detí vo veku 0 – 12 rokov, ktoré dostali Gelofusine ako náhradu objemu po chirurgickom zákroku (10 ml/kg telesnej hmotnosti) zostal medián hodnôt koagulácie v normálnom rozmedzí (Osthaus a kol. 2009). V týchto štúdiách sa nevyskytli žiadne nežiaduce udalosti.

U 776 nedonosených novorodencov, ktorým sa po narodení podávala čerstvá zmrazená plazma, Gelofusine alebo glukóza v dávke 20 ml/kg telesnej hmotnosti a po 24 hodinách ďalších 10 ml/kg telesnej hmotnosti, sa nepozoroval žiadny dôkaz o nežiaducom krátkodobom účinku súvisiacom s použitím želatíny. Vývoj detí v týchto troch skupinách bol po dvoch rokoch podobný (Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group 1996a, 1996b a Bailey a kol. 2010).

U 100 cyanotických pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 3 roky), ktorí podstúpili kardiochirurgický zákrok s kardiopulmonálnym bypasom, bol Gelofusine v dávke 10 – 20 ml/kg (n = 50) v plniacom roztoku bezpečný a účinný. Neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti (Miao a kol. 2014).

Celkovo sú dostupné údaje pre Gelofusine príliš obmedzené, preto sa nedá úplne posúdiť účinnosť a bezpečnosť v pediatrickej populácii (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po infúzii sa Gelofusine rýchlo distribuje do intravaskulárneho priestoru. Neexistuje žiadny dôkaz o tom, že by sa Gelofusine ukladal v retikuloendotelovom systéme alebo kdekoľvek inde v organizme.

Biotransformácia/eliminácia

Väčšina infúziou podaného Gelofusinu sa vylučuje obličkami. Iba malé množstvo sa vylučuje stolicou a metabolizuje sa maximálne cca 1 %. Menšie molekuly sa vylučujú priamo glomerulárnou filtráciou, zatiaľ čo väčšie molekuly sa najprv proteolyticky štiepia v pečeni a potom sa tiež vylučujú obličkami. Proteolytický metabolizmus je prispôsobivý a ku kumulácii želatíny nedochádza ani pri insuficiencii obličiek.

Farmakokinetické vlastnosti v osobitných klinických situáciách

Plazmatický polčas Gelofusinu sa môže predĺžiť u pacientov na hemodialýze (GFR < 0,5 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli zistené žiadne ďalšie dôležité skutočnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené

Polyetylénové fľaše s nízkou hustotou „Ecoflac plus“: 3 roky
Plastové vaky „Ecobag“ (bez PVC): 3 roky

Po prvom otvorení

Infúziu podajte okamžite po pripojení balenia k infúznej súprave.

Po pridaní aditív

Neaplikovateľné (pozri časť 6.2).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Gelofusine sa dodáva:

- vo fľašiach z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) „Ecoflac plus“, s objemom 500 ml a 1 000 ml, dostupných v baleniach 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 1 x 1 000 ml, 10 x 1 000 ml,
- v plastových vakoch vyrobených z päťvrstvového laminátu s halogénbutylovou gumenou zátkou „Ecobag“, s objemom 100 ml, 250 ml, 500 ml a 1 000 ml, dostupných v baleniach 1 x 100 ml, 20 x 100 ml, 1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 1 x 500 ml, 20 x 500 ml, 1 x 1 000 ml, 10 x 1 000 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Liek sa dodáva v obaloch, ktoré sú len na jednorazové použitie. Nepoužitý obsah otvoreného balenia zlikvidujte a neuchovávajú sa na neskoršie použitie. Nepripájajte znovu čiastočne použité obaly.

Používajte, iba ak je roztok číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý, a ak obal a jeho uzáver nie sú poškodené.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Poštová adresa:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

76/0039/98-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. január 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. február 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022

Odkazy

Bailey a kol. 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 a kol. 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 Okt;62(10):1000-7.

Miao a kol. 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 a kol. 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 Júl;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 Júl 27; 348(9022):229- 32

Osthaus a kol. 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.