

B.) KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. Tıbbi Farmasötik Ürünün Adı: **Human Albumin Grifols % 20, 100 mL**
2. Kalitatif ve Kantitatif Terkibi: **Ek-CTde verilmiştir.**
3. Farmasötik Formu: **Steril intravenöz çözelti**
4. Klinik Bilgiler:

4.1. Terapötik Endikasyonu

- Child sınıflandırılmasına göre CHILD-C grubunda olup masif refrakter asiti olan ve kan Albumin düzeyi <2 g/dL olarak saptanan kronik karaciğer hastalıklarında,
- Asit varlığında “ **Spontan bakteriyel peritonit** “ gelişen hastalarda tedaviye yardımcı olarak,
- Plazmaferez ve plazma değişimi sırasında kan Albumin düzeyinden bağımsız olarak,
- Kök hücre transplantasyonu ve veno okkiuzif hastalık tedavisinde,
- Septik şok tablosunda kristalloid sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen ve kan Albumin düzeyi <2 g/dT olan yoğun bakım hastalarında,
- Pediyatrik yaş grubundaki hastalarda "Nefrotik Sendrom" tamlı ve kan Albumin düzeyi <2 g/dL olan ve beraberinde plevral efüzyon, asit, akciğer ödemi semptom ve bulguları olan pediyatrik hastalarda,
- Gebelik toksemisinde; kan Albumin düzeyi <2 g/dL olan olgularda (preklemisi ve eklempsi tablolarında),

Dem İlaç

- İatrojenik ovarian hiperstimülasyon (OHSS) sendromunda; kan Albumin düzeyi <2 g/dL altında olan ve beraberinde plevral efüzyon, asit, akciğer ödemi semptom ve bulgularında.
- Hastanede yatan diyabetik nefropatili hastalarda klass IV kalp yetmezliği, tedaviye yanıtız ödem ve hipervolami varlığında kan Albumin düzeyi $<2,5$ g/dL olduğunda diüretik tedaviye yardımcı olarak kısa sürede kullanılabilir.

4.2. Kontrendikasyonları

Human Albumine ve/veya ürünün bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı derecede hassas olduğu bilinen hastalarda bu ürünün kullanımından kaçınılmalıdır.

4.3. Posoloji ve Kullanım Şekli:

Albumin preparatının konsantrasyonu, dozu ve infüzyon hızı hastanın bireysel gereksinimlerine göre düzenlenmelidir.

Gerekli doz: dolaşım hacmine, travmanın veya hastalığın ciddiyetine ve devam eden sıvı ve protein kaybına bağlıdır. Sirkülasyondaki hacmin yeterli düzeyde ölçümü ve plazma Albumin düzeyi gerekli dozun saptanması için kullanılabilir.

Human Albumin uygulanması sırasında hastanın hemodinamik performans düzenli olarak takip edilmelidir. Bunlar arasında:

- Arteriyel kan basıncı ve nabız hızı,
- Santral venöz basıncı,
- Akciğer arteri kısıklı basıncı,
- İdrar çıkışı,
- Elektrolit,
- Hematokrit/hemaglobin.

Human Albumin Grifols % 20, prematüre bebekler ve diyaliz hastalarında kullanılabilir.

Kullanım talimatı:

Human Albumin Grifols % 20, doğrudan veya izotonik bir çözelti (% 5 glukoz veya % 0.9 sodyum klorür vb.) içinde seyreltilerek, intravenöz infüzyon yolla uygulanır.

İnfüzyon hızı hastanın bireysel durumuna göre ayarlanır.

Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır. Bulanık olan veya tortu içeren çözeltiler kullanılmamalıdır. Bu durum proteinin stabil olmadığını veya çözeltinin kontamine olduğunu göstermektedir.

Preparatın şişesi açıldıktan sonra ürün hemen kullanılmalıdır.

Kullanılmamış çözelti kaldığı takdirde uygun bir şekilde atılmalıdır.

4.4. Uyarılar/Öniemler

Uygulama sırasında anaflaktik tipte reaksiyon oluşursa infüzyon hemen kesilmeli ve uygun bir

tedaviye başlanmalıdır. Şok oluşumu halinde, şok tedavisi için önerilen tıbbi tedavi yürütülmelidir.

İnsan kaynaklı Albuminin, doğal olmayan Albumine tercih edilmesi, hastaların bireysel olarak klinik durumlarına bağlıdır.

Human Albumin Grifols % 20, hasta için özel risk oluşturan hipervolemi ve sonuçları ile hemodilüsyon durumlarında dikkatle kullanılmalıdır. Örneğin:

-Ağır (dekompanse) kalp yetmezliği,

-Hipertansiyon,

-Özofagus varisleri,

-Akciğer ödemi,

-Kanama eğilimi,

-Ağır anemi,

-Renal ve post renal anüri.

Human Albumin Grifols % 20'nin kolloid-ozmotik etkisi, kan plazmasının yaklaşık 4 katıdır. Bu nedenle, konsantre Albumin uygulanmasında, hastanın uygun hidrasyonunun sağlanması gerekmektedir. Dolaşımın aşırı yüklenmesine ve hiperhidrasyona karşı korunabilmeleri için, hastaların durumları dikkatle izlenmelidir.

Human Albumin Grifols % 20, Human Albumin % 4-5 çözeltilerine kıyasla, göreceli olarak daha düşük elektrolite sahiptir. Albumin verilen hastaların elektrolit durumları izlenmeli ve elektrolitik dengenin düzeltilmesi ve korunması için uygun miktarlarda ek elektrolit çözeltisi uygulanmalıdır.

Albumin çözeltileri, hemolize neden olabildiğinden enjeksiyonluk su ile seyreltilmemelidir.

Nispeten büyük hacimlerde replasman yapılıyorsa, pıhtılaşma ve hematokrit kontrolü zorunludur. Pıhtılaşma faktörleri, elektrolitler, trombositler ve eritrositler gibi kanın diğer bileşenleri yeterli miktarlarda sağlanmış olmalıdır.

İnfüzyon dozu ve hızının hastanın sirkülasyon durumuna uygun şekilde ayarlanmaması halinde hipervolemi oluşabilir (bkz. Doz aşımı). Kardiyovasküler sistemin aşırı yüklenmesinin ilk klinik belirtileri olan baş ağrısı, dispne, boyun damarlarında tıkanma görülmesi veya kan basıncında ve santral venöz basınçta yükselme ya da akciğer ödeminin oluşması halinde infüzyona hemen son verilmelidir.

Human Albumin Grifols %20, insan kanından elde edilir. İnsan kanından ya da plazmasından elde edilen tıbbi bir ürün uygulandığında, virüsler ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacob (CJD) ajanı gibi bulaşıcı ajanların ürüne bulaşması riskinden dolayı oluşabilecek enfeksiyon hastalıkları tümüyle ortadan kaldırılamamaktadır. Bu aynı zamanda şimdiye kadar yapısı bilinmeyen patojenler için de geçerlidir. Enfeksiyon ajanlarının bu bulaşma riski aşağıdaki şekillerde azaltılabilir:

-Donörlerin ciddi tıbbi görüşmelerle seçilmesi ve bağışlanan kanlarda üç önemli patojen virüs olan HIV, HCV ve HBV taranması,

-Mini havuzlarda ve üretim havuzlarında HbsAg, HIV antikorları ve PCR yöntemiyle HCV-RNA'nın test edilmesi,

-Model virüsler kullanarak validasyonu yapılmış uzaklaştırma/inaktivasyon yöntemlerinin

üretim yöntemine eklenmesi (Bu prosedürlerin HIV, HCV, HAV ve HBV için etkili olduğu düşünülmektedir.).

Viral uzaklaştırma/inaktivasyon yöntemlerinin, parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere ve diğer bulaşıcı enfeksiyon ajanlarına karşı etkisi sınırlıdır.



Gebelik ve laktasyonda kullanımı (Gebelik kategorisi-C) :

Human Albumin Grifols % 20'nin gebelerde kullanımının güvenilirliği, kontrollü klinik çalışmalarda tesbit edilmemiştir. Bununla birlikte, uzun süreli klinik deneyimlerin sonucunda, Human Albumin kullanımının gebelik, fetüs ve yeni doğan üzerinde olumsuz etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Araba sürme ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkileri:

Human Albumin Grifols % 20'nin. araba sürme ya da makine kullanma yeteneği üzerinde olumsuz etkisi olduğuna dair hiçbir veri yoktur.

4.5. İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler

Human Albumin Grifols % 20'nin bilinen ilaçlarla ve tıbbi ürünlerle etkileşimi yoktur. Preparatın uygulanması sırasında, önerilen seyrelticilerin dışında diğer tıbbi ürünlerle (kan ve eritrosit süspansiyonları vb.) karıştırılmamalıdır.

4.6. Yan Etkiler/Advers Etkiler:

Human Albumin Grifols % 20'nin uygulanması ile nadir de olsa kızarma, ürtiker, ateş ve bulantı gibi hafif reaksiyonlar oluşabilir. Bu reaksiyonlar genellikle, infüzyon hızının azaltılması veya infüzyonun durdurulması ile hemen kaybolurlar.

Çok nadir olmakla birlikte şok gibi ağır reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda infüzyon hemen kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Burada belirtilmeyen bir yan etki görülmesi durumunda doktora ya da eczacıya haber veriniz.

Beklenmeyen Bir Etki Görüldüğünde Doktorunuza Başvurunuz.

4.7. Doz Aşımı:

İnfüzyon dozu ve hızının hastanın sirkülasyon durumuna uygun şekilde ayarlanmaması halinde hipervolemi oluşabilir. Kardiyovasküler sistemin aşırı yüklenmesinin ilk klinik belirtileri olan baş ağrısı, dispne, boyun damarlarında tıkanma görülmesi veya kan basıncında ve santral venöz basınçta yükselme ya da akciğer ödeminin oluşması halinde infüzyona hemen son verilmelidir.

4.8. Farmakolojik Özellikler:

-Farmakodinamik özellikler:

Albumin, normal plazmanın kolloid osmotik basıncının % 70-80'inden sorumludur ve bu özelliği dolaşımdaki kan hacminin düzenlenmesinde yararlı olmasını sağlar. Albumin, miktar olarak plazma içindeki toplam proteinin % 50'sinden fazladır. Karaciğerdeki protein aktivitesinin % 10'u Albumine aittir.

% 20'lik Albumin çözeltisi plazma onkotik basıncının yaklaşık 4 misline uyan bir onkotik basınç gösterir.

Albumin'in en önemli fonksiyonları, kolloidal ozmotik basıncın korunması ve düşük moleküllü maddelerin naklidir. Albumin, doğal olarak oluşan maddeleri, terapötik ve toksik maddeleri kan dolaşımında taşıyan bir proteindir.

Albumin çözeltileri intravenöz yoldan uygulandığında, hastada belirgin dehidratasyon yoksa, ekstraselüler ortamdaki sıvıyı dolaşıma çeker. Bu ekstra sıvı, hemokonsantrasyonu ve kan viskozitesini azaltır. Hacim artışının derecesi ve süresi, başlangıçtaki kan hacmine bağlıdır. Kan hacmi azalması nedeniyle tedavi edilenlerde, infüzyonla verilen Albuminin etkisi saatlerce devam ederken, normal hacimli hastalarda bu süre daha kısadır.

-Farmakokinetik özellikler:

Normal olarak vücutta Albumin konsantrasyonu, 4-5 g/kg (vücut ağırlığı) kadardır. Bunun % 40-45'i intravasküler ve % 55-60'ı ekstrasvasküler alana dağılır. Patolojik şartlar altında oran değişir.

Albuminin yarılanma süresi 15-20 gün olup her gün yaklaşık 15 g Albumin parçalanır. Sentez ve parçalanma dengesi, geri beslenme mekanizması yolu ile sağlanır. İnfüze edilen Albuminin kompartımanlar arası dağılımı 48 saat içinde dengeye ulaşır.

- Etanol, final konsantrasyonu olan % 8.0 ± 0.5 h/h'kadar ilave edilir. Bu işlem sırasında sıcaklık yavaş yavaş 2 ± 2°C'tan, -2 ± 1.5°C'a düşürülür.
- 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra fraksiyon I çöker ve Westfalia sepet santrifüj işlemine tabi tutularak uzaklaştırılır.

4.8.1. Fraksiyon H + III'ün ayrılması:

- Fraksiyon I sıvısından opsiyonel olarak iyon değişim reçineleri ilave edilerek (sıvınının kg'ı başına 1.5 ± 0.5 g kuru reçine) protrombin kompleksi elde edilebilir.
- İşlemden en az 30 dakika sonra ±2°C - ±8°C arasındaki sıcaklıkta reçineler filtrasyonla ayrılır (reçineler tek kullanımlıktır).
- Fraksiyon I sıvısı veya iyonik değişim reçineleri süzütüsünün pH'sı 6.9 ± 0.2'ye ayarlanır. Sıcaklık -2 ± 1.5°C'ta sürdürülür.
- Etanol final konsantrasyon olan % 20.0 ± 2.0 h/h'ye kadar ilave edilir; bu işlem sırasında sıcaklık -5.5 ± 1.5°C'a düşürülür.
- 2 saat süreyle karıştırıldıktan sonra fraksiyon II+III çöker ve saatte 600 litreden çok olmayan akış hızı ile filtrasyon işlemine tabi tutularak uzaklaştırılır.

4.8.2. Fraksiyon IV'ün ayrılması:

- Fraksiyon II+IIFden opsiyonel olarak affinity kromatografisi reçineleri ile antitrombin III elde edilebilir. Bu işlem sırasında sıcaklık -5±1.5°C'ta sürdürülür. Antitrombin III reçineye bağlanır ve AF reçinesi atık çözeltisi fraksiyon işlemine sürdürmek için toplanır.
- Kolon ve reçinelerin sanitizasyon işlemi, 0-5°C'ta ve bir saat süreyle 0.5 N sodyum hidroksitle yapılır. Daha sonra atık çözeltinin pH'sı nötrale ulaşana kadar enjeksiyonluk su enjekte edilir.
- AF reçine atığı ve fraksiyon II+III sıvısının pH'sı 5.5±0.2'ye ayarlanır. Süspansiyonun etanol konsantrasyonu % 20.0 ±2.0 h/h olacak şekilde ve gerekirse pH ayarlaması yapılarak, -5.5 ± 1.5°C'ta, en az 6 saat süreyle çökmeye bırakılır.
- Çökelek fraksiyon IV] içerir ve opsiyonel olarak santrifüjle uzaklaştırılabilir.
- Çökeltmiş süspansiyon (fraksiyon IV₁ uzaklaştırılmamış) veya fraksiyon IV₁ sıvısının pH'sı 5.9 ± 0.2'ye ayarlanır. Etanol final konsantrasyon olan % 40.0 ± 2.0 h/h'ye

Dem İlac

Tel.: (0216) 428 40 29 (pbx)
Fax: <0216j 428 40 69

kadar ilave edilir; fraksiyon IV (fraksiyon IV₄ veya fraksiyon IV₁+IV₄), gerekirse pH ayarlaması yapılarak, en az 6 saat süreyle çökmeye bırakılır.

- Çökelek, saatte 1200 litreden çok olmayan akış hızında, filtrasyonla uzaklaştırılır.

4.8.3. Fraksiyon V'in ayrılması:

- Üstteki fraksiyon IV sıvısının pH'sı 4.7 ± 0.2 'ye ayarlanır, sıcaklığı $-9 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 'a düşürülür. Fraksiyon V çökeltisi saatte 2000 litreden çok olmayan akış hızında süzülerek ayrılır ve üstteki sıvı kısım atılır.
- Fraksiyon V pastası, hemen kullanılmayacaksa -25°C veya daha düşük sıcaklıkta dondurulur.

4.8.4. Asitle çöktürme:

- Fraksiyon V soğutulmuş enjeksiyonluk suda süspande edilir ve pH'sı nötrale ayarlanır.
- Derin tip filtreler ile berraklaştırılır. Berrak çözelti $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 'ta, 7 h 0.25 N sodyum klorür çözeltisi ve 1 h enjeksiyonluk su karışımı ile ultrafiltrasyon filtrelerinden (10 kDa moleküler gözenek açıklığında), % 14 ± 2 protein konsantrasyonuna diafiltre edilir.
- Albümin ve diğer geri kalan proteinler büyüklüklerine bağlı olarak ortama geçmezler. Filtrasyonda kaybolan suya yenisi konmazsa, resirkülasyon tarafındaki hacim azalır; bu nedenle sabit oran korunmak üzere yeterli miktarda enjeksiyonluk su ilave edilir.
- Ekipman, işlenen hacme göre yeterli ultrafiltrasyon yüzeyine sahip olacak şekilde tasarlanır. Bir taraftan, bu aşamanın çok uzun olmamasına, diğer taraftan da. aşırı ölü hacim oluşumundan korumak için ekipmanının fazla hacime sahip olmamasına dikkat edilir.
- U.F ekipmanı, 6-12 saat arasında süren diyaliz ve konsantrasyon işleminden sonra temizlenip sanitize edilmelidir. CİP temizlik ekipmanı bu aşamayı aşağıdaki sırayla uygular:
 - Enjeksiyonluk su ile yıkama,
 - 0.2 N sodyum hidroksit çözeltisi ile yıkama,
 - Enjeksiyonluk su ile yıkama.
- Ekipman hemen kullanılmayacaksa, 0.2 N sodyum hidroksit çözeltisi ile yıkama

Dem Haç

TU.:(0216) 428 40 29 (pbx)
r o A;(3216) 428 40 69

aşamasından soma kullanılabilecek bekletilebilir.

- Temizlik kontrolleri: Her işlem için saptanan endotoksin (LAL) düzeyi, çalışma sırasında akış hızları ve basınçlar gibi dinamik testler ve membran filtreden entegrasyon testi.
- Diğer taraftan, ultrafiltrelerin entegritelerinde sorun olduğunu gösteren, olası albümin sızma testi yapılır.
- Sodyum kaprilat ve N-asetiltriptofan, diafiltre edilmiş çözeltiyi stabilize etmek amacıyla ilave edilir. Gerekliyse, çözeltinin protein konsantrasyonu % 14 ± 2 'ye ayarlanır.
- Stabilize çözelti, 3 ± 1 saat süreyle $60^\circ \pm 1^\circ\text{C}$ 'taki sıcaklıkta ısı işlemine tabi tutulur.
- Isı işlemi tamamlandıktan sonra, çözelti soğutulur, berraklaştırılır ve 10 kDa ultrafiltrasyon membranları ile protein konsantrasyonu % 25 ± 5 'e getirilir.
- Konsantre final çözeltisinin stabilizatörleri (sodyum kaprilat ve N-asetiltriptofan) ve sodyum klorür çözeltisi eklenerek izotonikliği ayarlanır. Gerekliyse çözeltinin pH'sı 7.0 ± 0.2 'ye getirilir.
- % 20 albümin bulk çözeltisi 0.22 µm.lik filtreden geçirilerek, berrak ve steril % 20 albümin bulk çözeltisi elde edilir.
- Steril bulk, dolum işlemine kadar $2-8^\circ\text{C}$ 'ta, en fazla 7 gün saklanabilir.

4.8.5. Dolum, inkübasyon ve ambalajlama:

- Dolum işlemine başlayınca çözelti tekrar 0.22 µm.lik filtreden geçirilir. Ürün aseptik ortamda, önceden sterilize edilmiş flakonlara 50 ml ve 100 ml hacimlerde doldurulur.
- Aynı aseptik alanda, flakonlar hemen tıpalanır ve alüminyum kapşon ile kapatılır.
- Flakonlar, $60.0^\circ \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'taki su banyosunda, 10.5 ± 0.5 saat süreyle pastörize edilir.
- Su banyosu 50 ml.lik % 20 human albümin flakonlarından 9000 adedini alabilecek kapasiteye sahiptir. Su girişi taşıyıcının üst kısmından olmakta ve alt kısmından da su aspire edilmektedir. Pompa aracılığı ile resirkülasyon işlemi sürdürülür. Su buhar ısı

değiştiricisi ve su elektrik ısı değiştiricisi, bu devre içerisinde araya sokulur. Tüm işlemler PLC tarafından kontrol edilir.

- Süre sonunda su banyosu 45°C'a soğutulur ve daha sonra flakonlar boşaltılır. HJ216'i 42« 4'~1 29 rx:(0216) 425 40 69
- İşlemin tümü, numune içindeki sıcaklık sondaları ile izlenmektedir.
- Sepetlere yerleřtirilen numuneler 14 gün süre ile 31° ± 1°C'ta inkübe edilir.
- rn, tek tek gözle kontrolden geçirilerek % 100 denetlenir ve daha sonra etiketlenir.

4.8.6. Yeniden iřleme alma:

Serinin ya da bir bölümünün yeniden 0.12 pimdik filtreden geçirilme işlemi gerekebilir. Bu durumda flakonlar boşaltılır; zelti 0.22 pimdik filtreden geçirilir ve Madde 5.2.12.deki dolun, inkübasyon ve ambalajlama işlemleri tekrarlanır.

5.3.Bitmiř rn Spesifikasyonları :

Kaynak: Ph.Eur. 5.0 , Grifols

TESTLER

SPESİFİKASYONLAR

İMMÜN KİMYASAL KONTROLLER

TANINMASI

Teste uygun olmalı

PREKALLİKREİN AKTİVATÖRÜ

< 35 I.U./ml

FİZİKO- KİMYASAL KONTROLLER

GöRüNüř

Berrak ve hafif viskoz zeltidir.

FLAKON İçERİğİ

> 100.28 ml

YABANCI PARTİKÜLLER

Teste uygun olmalı

pH

6.7- 7.3

TOTAL PROTEİN	% 19-21 a/h
PROTEİN KOMPOZİSYONU (SAFLIK)	< % 95 albümin
POLİMERLER VE AGGREGATLAR	<%5.0
HEMO	<0.15
POTASYUM	< 2 mmol/1
SODYUM	130 160 mmol/1
ALÜMİNYUM	< 80 jal/1
N-ASETİL-DL-TRİPTOFANAT	0.064-0.096 mmol/g albümin
SODYUM KAPRİLAT	0.064-0.096 mmol/g albümin
SİTRAT	< 0.1 mmol/1
BİYOLOJİK KONTROLLER	
STERİLİTE	Steril olmalı
PİROJEN (3 ml/kg)	Apirojen olmalı

5.4. Geçimsizlik : **Yok**

5.5. Raf Ömrü ve İlk açılıştan Sonraki Saklama Şartları ve Süresi:

Raf ömrü 36 aydır. Rekonstitüe edilen çözelti hemen kullanılmalıdır.

5.6. Özel Muhafaza Şartları:

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır. Ürün dondurulmamalıdır.

5.7. Ambalajın Türü ve Yapısı :

Human Albumin Grifols % 20 : 100 mL.lik tip-11 cam flakon

5.8. Reçeteli-Reçetesiz Satış Şekli: **Reçeteli**

6.9. İthal İzin Sahibinin;

-Adı :

**Dem Medikal ve Ecza Deposu
Tic. Ltd. Şti.**

le!.: (0216) 428 40 29 (pbx'ı
c: ^0216)428 40 69

-Adresi :

**Acıbadem Cad. No.56
34718 Kadıköy-İstanbul**

-Tlf No :

0.216. 4284029

-Fax No :

0.216. 4284069

6.10. İthal İzin Numarası;

2161

6.11. Üreticinin;

-Adı:

Instituto Grifols, S.A.

-Adresi:

**Can Guasch, 2- Parets del
Valles 08150-
Barcelona/İSPANYA**

-Tlf No :

34 93 571 01 00

-Fax No :

34 93 573 09 12