

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Alburex[®] 5
Alburex[®] 25

Albumine (humaine) USP

Solution pour perfusion à 5 %
Solution pour perfusion à 25 %

Succédané du plasma/dérivé sanguin

Fabricant:

CSL Behring AG

Wankdorfstrasse 10, 3000 Berne 22

Suisse

et

CSL Behring L.L.C

P.O. Box 511

Kankakee, IL 60901

É.-U.

Importateur et distributeur :

CSL Behring Canada, Inc.

55, rue Metcalfe

Bureau 1460

Ottawa (Ontario)

K1P 6L5

Numéro de contrôle : 187337

Date de révision : le 31 août 2015

Date d'approbation : le 20 mai 2016

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENT POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES.....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	17
MICROBIOLOGIE.....	17
TOXICOLOGIE.....	18
RÉFÉRENCES.....	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	20

Alburex[®] 5 Alburex[®] 25

Albumine (humaine) USP

Solution pour perfusion à 5 %
Solution pour perfusion à 25 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENT POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution pour perfusion : 5 % (50 g/l) et 25 % (250 g/l)	N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. <i>Vous trouverez ci-dessous la liste complète des excipients.</i>

Liste des excipients

Alburex[®] 5 (50 g/l)
N-acétyltryptophanate de sodium
Caprylate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Alburex[®] 25 (250 g/l)
N-acétyltryptophanate de sodium
Caprylate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

DESCRIPTION

Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25, albumine (humaine), sont des solutions aqueuses stériles d'albumine. Elles sont fabriquées à partir d'importants pools de plasma veineux humains par fractionnement contrôlé à basse température selon le procédé de Cohn, modifié par Kistler Nitschmann. En plus d'être stabilisée avec de l'acétyltryptophanate de sodium et du caprylate de sodium, la préparation est pasteurisée à 60°C pendant au moins 10 heures.

La solution pour perfusion Alburex[®] 5 est légèrement hypoosmotique par rapport au plasma humain normal et contient 5 grammes de protéines par 100 ml, dont au moins 96 % sont de l'albumine humaine.

La solution Alburex[®] 25 est hyperosmotique par rapport au plasma humain normal et contient 25 grammes de protéines par 100 ml, dont au moins 96 % sont de l'albumine humaine.

Le pH de la solution est ajusté au besoin avec de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium. Sa teneur approximative, par litre, en électrolytes les plus importants est de : 0,14 M pour le sodium et pas plus de 0,002 M pour le potassium. La solution ne contient aucun agent de conservation.

Les solutions Alburex[®] doivent être administrées par voie intraveineuse.

Ce produit est préparé conformément aux exigences de la *Food and Drug Administration* et en conformité avec les normes de la Pharmacopée des États-Unis (USP).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les solutions Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25, albumine (humaine), sont indiquées pour :

La restauration et le maintien du volume sanguin circulant basés sur les propriétés colloïdo-osmotiques et oncotiques de l'albumine. La décision d'utiliser des solutions d'albumine plutôt que des solutions de cristalloïdes et de colloïdes artificiels doit être prise en fonction de la pratique médicale actuelle. Veuillez consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les voies d'administration selon la teneur.

ÉTAT DE CHOC – Alburex[®] est indiqué pour le traitement d'urgence de l'état de choc et pour le traitement d'autres états similaires quand la restauration du volume sanguin est urgente. En ce qui concerne les états associés principalement à une insuffisance du volume sanguin, il convient d'administrer une solution d'albumine à 5 %. Cependant, quand la pression oncotique est insuffisante, la solution d'albumine à 25 % peut être préférable. S'il y a une perte considérable de globules rouges, une transfusion avec un concentré de globules rouges est indiquée.

BRÛLURES – Une combinaison d'Alburex[®] et de solutions de cristalloïdes est utilisée pour rétablir le volume plasmatique et la teneur en protéines.

HYPOPROTÉINÉMIE avec ou sans œdème – Alburex[®] est indiqué dans des situations cliniques généralement associées à une faible concentration de protéines plasmatiques et à la diminution du volume de sang circulant qui en résulte. Il convient de se baser sur les mesures d'adéquation du volume circulant et non sur les mesures des taux plasmatiques d'albumine pour déterminer la dose nécessaire. L'albumine humaine n'est pas indiquée pour combler les besoins en nutriments dans le traitement de l'hypoprotéinémie chronique.

Pédiatrie :

Aucune étude clinique sur Alburex[®] n'a été menée auprès de patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Cependant, la vaste expérience clinique acquise auprès des patients suggère que les enfants réagissent à l'administration d'Alburex[®] de la même manière que les adultes.

CONTRE-INDICATIONS

Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25, albumine (humaine), sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'albumine humaine ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la rubrique **DESCRIPTION**.

Alburex[®] est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une anémie grave ou d'une défaillance cardiaque.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En cas d'une réaction de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion et d'instituer un traitement approprié. En cas de choc, il convient d'observer les normes médicales en vigueur en matière de traitement de l'état de choc.

Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25, albumine (humaine), doivent être utilisés avec précaution dans les situations où une hypervolémie et ses conséquences, ou une hémodilution, pourraient présenter un risque particulier pour le patient. Ces situations sont, par exemple :

- insuffisance cardiaque décompensée
- hypertension
- varices œsophagiennes
- œdème pulmonaire
- diathèse hémorragique
- anémie grave
- anurie rénale et post-rénale

L'effet colloïdo-osmotique des solutions d'albumine humaine à 250 g/l est environ quatre fois celui du plasma sanguin. Par conséquent, lorsqu'on administre une solution concentrée d'albumine, il faut veiller à une hydratation adéquate du patient. Il convient de surveiller attentivement les patients pour éviter une surcharge circulatoire et une hyperhydratation.

Les solutions d'albumine humaine à 250 g/l sont relativement faibles en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 50 g/l. Lorsqu'on administre une solution d'albumine, il convient de surveiller le bilan électrolytique du patient (veuillez consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et de prendre les mesures qui s'imposent pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.

Les solutions contenant des protéines comme Alburex[®] ne doivent pas être diluées avec des solutions hypotoniques, telles que de l'eau stérile pour préparations injectables, car cela risque d'entraîner une hémolyse grave et une défaillance rénale aiguë. Veuillez consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour obtenir des renseignements sur les diluants acceptables à utiliser avec Alburex[®].

Alburex[®] contient environ 3,2 mg de sodium par mL de solution (0,14 M). Ceci devrait être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Alburex[®] est fabriqué à partir de plasma humain. Les mesures prises afin de prévenir les infections suite à l'utilisation de produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, chaque don et chaque pool de plasma sont examinés afin de détecter la présence de marqueurs spécifiques à ces infections et la mise en place d'étapes de fabrication efficaces dans l'inactivation/élimination des virus. Malgré toutes ces mesures, lorsqu'on administre des produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, le risque de contracter des maladies infectieuses ne peut être entièrement éliminé (tel que le parvovirus B19 pouvant affecter les femmes enceintes ou les personnes immunodéprimées). Ce risque s'applique également aux virus ou aux agents pathogènes de nature encore inconnue.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et pour les virus non-enveloppés tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob atypique (v-MCJ) est considéré extrêmement faible.

On n'a recensé aucun cas d'infection virale directement relié à l'albumine fabriquée en conformité avec les spécifications de la pharmacopée européenne ou des États-Unis (USP) par des procédés reconnus mis en place par CSL.

Dans tous les cas, si le médecin croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par le biais du produit, lui ou un autre professionnel de la santé doit en informer CSL Behring Canada, Inc. en composant le 1-613-783-1892. Le médecin doit discuter avec le patient des risques et des avantages qui sont associés au produit.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser de la machinerie : Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser de la machinerie n'a été observé.

Hématologique

Avec l'utilisation de volumes importants d'albumine, il est nécessaire de contrôler les paramètres de coagulation et de l'hématocrite. Il convient de prendre des précautions pour garantir une substitution adéquate des autres constituants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes).

Cardiovasculaire

L'effet colloïdo-osmotique des solutions d'albumine humaine à 250 g/l est environ quatre fois celui du plasma sanguin. Par conséquent, lorsqu'on administre Alburex[®], il convient de prendre des précautions pour assurer une hydratation adéquate du patient. Il convient de surveiller attentivement les patients pour éviter une surcharge circulatoire et une hyperhydratation. Une hypervolémie peut se produire si la posologie et le débit de perfusion ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient.

Alburex[®] doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une capacité cardiaque réduite. Il convient d'interrompre immédiatement la perfusion dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression sanguine, d'une élévation de la pression veineuse ou d'un œdème pulmonaire.

Fonction sexuelle/reproduction

On ne sait pas si Alburex[®] peut affecter la capacité de reproduction. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Alburex[®]. Toutefois, l'albumine humaine est un constituant normal du sang humain et des effets nocifs sur la fertilité ne sont pas attendus.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Alburex[®]. Son innocuité pour une utilisation chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés et donc il ne doit être administré qu'avec prudence chez les femmes enceintes. Cependant, l'expérience clinique avec l'albumine humaine suggère qu'aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse, ou sur le fœtus et le nouveau-né n'est attendu.

Femmes qui allaitent : On ignore si Alburex[®] est excrété dans le lait maternel. Il ne doit alors être administré qu'avec prudence chez les femmes qui allaitent. Cependant, comme l'albumine humaine est un constituant normal du sang humain, le traitement de la mère qui allaite avec Alburex[®] ne devrait pas présenter un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité.

Pédiatrie : Aucune étude clinique sur Alburex[®] n'a été menée auprès de patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Cependant, la vaste expérience clinique acquise auprès des patients suggère que les enfants réagissent à l'administration d'Alburex[®] de la même manière que les adultes.

Surveillance et essais de laboratoire

Veillez vous reporter à la sous-rubrique Hématologique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

L'organisation *Cochrane Collaboration* a passé en revue 30 études publiées sur l'albumine, lesquelles portaient sur 1 419 patients au total. Les auteurs ont pris le soin d'inclure des essais cliniques aléatoires qui portaient notamment sur des patients gravement malades atteints d'hypovolémie ou d'hypoalbuminémie et ayant été traités avec de l'albumine, des fractions de protéines plasmatiques ou des cristalloïdes. L'intention des auteurs était de comparer les résultats obtenus avec l'albumine et les protéines plasmatiques avec ceux obtenus avec les cristalloïdes. Les résultats, publiés en 1998 (BMJ 1998; 317-: 235-40), suggèrent que le taux de mortalité est supérieur chez les groupes de patients ayant été traités avec l'albumine ou les protéines plasmatiques comparativement à ceux traités avec les cristalloïdes. Cependant, les résultats de cette méta-analyse sont contestés en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées, de l'inclusion d'études de mauvaise qualité et anciennes qui s'éloignent des pratiques actuelles, de l'inclusion d'études dont certaines données n'ont pas été publiées et/ou dont les populations de patients étaient trop petites pour être significatives. De plus, cette méta-analyse ne constituait pas un outil approprié pour comparer l'albumine et les cristalloïdes étant donné que ce type d'analyse sert à émettre des hypothèses et non à les prouver.

Les résultats d'une méta-analyse plus vaste et rigoureuse effectuée par Wilkes et Navickis a été publiée en 2001 (Ann Intern Med 2001; 135-: 149-64). Elle comprenait d'autres études menées sur des populations de patients plus importantes. Les résultats n'ont pas été les mêmes que ceux obtenus par l'organisation *Cochrane* et suggèrent, au contraire, que l'albumine peut réduire la mortalité.

On a récemment mené une étude d'évaluation des fluides comparant la solution saline à l'albumine (The SAFE Study Investigators, NEJM 2004; 350 : 2247-56) afin d'apporter une réponse définitive aux questions soulevées par le rapport rédigé par l'organisation *Cochrane Collaboration*. Cette étude à double insu a porté sur des patients gravement malades ayant fait l'objet d'une réanimation volémique en Australie. Lors de cette étude clinique aléatoire portant sur 6 997 patients, 3 497 d'entre eux ont été traités avec l'albumine à 4 %, alors que 3 500 patients ont été traités avec une solution saline normale. Le premier critère d'évaluation utilisé pour tirer des conclusions était la mortalité après 28 jours, mais les auteurs ont également examiné le temps passé aux soins intensifs, le séjour à l'hôpital, les besoins en ventilation artificielle et ceux en dialyse rénale. Aucune différence significative n'a été observée quant aux résultats obtenus lors des 28 premiers jours passés à l'unité de soins intensifs. Cette étude, de loin la plus exhaustive à avoir été réalisée sur l'albumine, a

démontré que le taux de mortalité n'était pas supérieur lorsqu'on utilisait ce produit.

Un nombre supérieur de patients ayant subi un traumatisme lié à une lésion cérébrale sont décédés parmi ceux ayant reçu l'albumine comparativement à ceux ayant reçu une solution saline (59 patients sur 241 du groupe ayant reçu l'albumine comparativement à 38 sur 251 du groupe ayant reçu la solution saline, avec un risque relatif de 1,62 et $p=0,009$). Cependant, le nombre total de ces patients était relativement faible. L'étude n'était toutefois pas en mesure de constater les différences au niveau de la mortalité chez les sous-groupes prédéfinis, ce pourquoi les auteurs précisent que les différences observées doivent être interprétées avec prudence.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

L'incidence d'effets indésirables reliés à Alburex[®] 5/Alburex[®] 25, albumine (humaine) est faible. De légères réactions telles que des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, de la fièvre et des nausées surviennent dans de rares cas. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. On a rapporté des cas d'anaphylaxie, qui peuvent être graves, et de réactions d'hypersensibilité (notamment de l'urticaire, des éruptions cutanées, du prurit, de l'œdème, de l'érythème, de l'hypotension et des bronchospasmes). Dans de très rares cas, il est possible d'observer des réactions allergiques sévères tel le choc anaphylactique. Dans de tels cas, il convient d'interrompre la perfusion immédiatement et d'instituer un traitement approprié.

Pour obtenir des renseignements sur l'innocuité en ce qui concerne la transmission d'agents infectieux, veuillez consulter les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction spécifique reliée à Alburex[®] 5/Alburex[®] 25, albumine (humaine) avec d'autres médicaments n'est connue à ce jour. Cependant, les effets des produits médicaux qui ont de fortes propriétés de liaison à l'albumine peuvent être affectés par un changement du taux d'albumine circulant.

Incompatibilités

Les solutions pour perfusion Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25, albumine (humaine), ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments (à l'exception des médicaments mentionnés sous la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) y compris le sang total et les concentrés de globules rouges.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Alburex[®], albumine (humaine) est une solution prête à l'emploi, qui doit être administrée par voie intraveineuse seulement. Alburex[®] 25 peut également être dilué dans une solution isotonique, p. ex. glucose à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %. Les solutions pour perfusion Alburex[®] 5/Alburex[®] 25, albumine (humaine), ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour préparations injectables, car cela risque d'entraîner une hémolyse chez les personnes traitées.

Posologie recommandée, modification posologique et administration

La concentration de la préparation d'albumine, la posologie et le débit de perfusion doivent être adaptés aux besoins de chaque patient. Le débit de perfusion ne devrait normalement pas dépasser 5 ml/min. pour Alburex[®] 5 ou 1 à 2 ml/min. pour Alburex[®] 25, albumine (humaine). Il convient de prendre des précautions pour garantir une substitution adéquate des autres constituants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes).

Alburex[®] 5

Alburex[®] 5, 50 g/l albumine (humaine) est une solution prête à l'emploi, qui doit être administrée par voie intraveineuse seulement. Cette concentration est approximativement isotonique et iso-osmotique avec un plasma citraté. L'albumine (humaine), à cette concentration, fournit un surplus de fluide lors de la restauration du volume plasmatique. Donc, lorsqu'elle est administrée à des patients dont le volume sanguin est normal, le débit de perfusion doit être suffisamment lent pour empêcher une augmentation trop rapide du volume plasmatique.

Afin d'éviter toute complication liée à une hypervolémie potentielle, la dose doit être adaptée au poids du patient, à la gravité de l'affection traitée et à la persistance des pertes liquidiennes et protéiques déterminées à l'aide du suivi des paramètres hémodynamiques, du volume circulant et des concentrations plasmatiques de protéines.

ÉTAT DE CHOC : Le traitement est déterminé en fonction de la réponse du patient.

BRÛLURES : Aucun régime thérapeutique optimal n'a été établi pour le traitement des brûlures à l'aide de l'albumine, des cristalloïdes ou des électrolytes et l'eau. Le traitement suggéré, au cours des 24 premières heures, inclut l'administration d'importants volumes de cristalloïdes pour rétablir le volume plasmatique. Après les 24 premières heures, on peut augmenter le volume d'albumine par rapport à celui de la solution de cristalloïdes pour établir et assurer des concentrations plasmatiques d'albumine d'environ 2,5 g/100 ml, ou un taux de protéines sériques totales d'environ 5,2 g/100 ml. La durée du traitement dépend de la déperdition protéique au niveau de l'excrétion rénale, des régions brûlées et de la diminution de la synthèse de l'albumine.

HYPOPROTÉINÉMIE : La perfusion d'albumine (humaine) pour combler les besoins en nutriments dans le traitement d'une hypoprotéinémie chronique n'est pas recommandée. Dans le cas d'une hypoprotéinémie aiguë, 50g/l d'albumine (humaine) peut être utilisée pour pallier la perte protéique en présence d'états hypoprotéinémiques. Toutefois, en présence d'un œdème ou si d'importantes quantités d'albumine sont perdues, 250 g/l d'albumine (humaine) est privilégiée car la solution concentrée renferme une plus grande quantité de protéines.

Alburex[®] 25

Alburex[®] 25, 250 g/l albumine (humaine) est une solution prête à l'emploi, qui doit être administrée par voie intraveineuse seulement. Alburex[®] 25 peut également être dilué dans une solution isotonique, p. ex. glucose à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %. Deux cents millilitres par litre donnent une solution qui est légèrement hypoosmotique et iso-osmotique avec un plasma citraté. Alburex[®] 25, albumine (humaine) solution pour perfusion, ne doit pas être diluée avec de l'eau pour préparations injectables, car cela risque d'entraîner une hémolyse chez les personnes traitées.

Lorsque Alburex[®] 25, albumine (humaine), solution pour perfusion est administrée, sans être diluée, à des patients dont le volume sanguin est normal, le débit de perfusion doit être assez lent (1 à 2 ml/min.) pour empêcher une augmentation trop rapide du volume plasmatique.

ÉTAT DE CHOC : Pour le traitement de l'état de choc, la quantité d'albumine et la durée du traitement doivent être établies en fonction de la réponse du patient telle que déterminée par la pression artérielle, la congestion pulmonaire et l'hématocrite. La dose initiale d'albumine peut être suivie d'une seconde dose, 15 à 30 minutes après la perfusion initiale, si on juge que la réponse au médicament est inadéquate. Si la perte protéique se poursuit, il peut être souhaitable de donner des concentrés de globules rouges.

Afin d'éviter toute complication liée à une hypervolémie potentielle, la dose doit être adaptée au poids du patient, à la gravité de l'affection traitée et à la persistance des pertes liquidiennes et protéiques déterminées à l'aide du suivi des paramètres hémodynamiques, du volume circulant et des concentrations plasmatiques de protéines.

BRÛLURES : Aucun régime thérapeutique optimal n'a été établi pour le traitement des brûlures à l'aide de l'albumine, des cristalloïdes ou des électrolytes et l'eau. Le traitement suggéré au cours des 24 premières heures comprend l'administration d'importants volumes de cristalloïdes afin de maintenir un volume plasmatique adéquat. Après les 24 premières heures, on peut augmenter le volume d'albumine par rapport à celui de la solution de cristalloïdes pour atteindre et maintenir des concentrations plasmatiques d'albumine d'environ 2,5 g/100 ml, ou un taux de protéines sériques totales d'environ 5,2 g/100 ml. La durée du traitement dépend des pertes protéiques au niveau de l'excrétion rénale, des régions brûlées et de la diminution de la synthèse de l'albumine.

HYPOPROTÉINÉMIE: Pour le traitement de l'hypoprotéinémie, la perfusion d'une dose de 200 à 300 ml de 250 g/l d'albumine (humaine) peut être nécessaire pour réduire l'œdème et pour rétablir le taux normal de protéines sériques. Étant donné que la volémie est généralement à peu près normale chez ces patients, le débit de perfusion des doses de plus de 100 ml de 250g/l d'albumine (humaine) ne doit pas dépasser 100 ml en 30 à 45 minutes afin de prévenir l'apparition d'un trouble circulatoire. Si un débit d'administration plus lent est souhaité, le produit peut être dilué tel que décrit au premier paragraphe de la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Considérations posologiques

La dose nécessaire dépend de la taille du patient, de la sévérité du traumatisme ou de l'affection et de la persistance des pertes liquidiennes et protéiques. Il convient de se baser sur les mesures d'adéquation du volume circulant, ainsi que les paramètres hémodynamiques, et non sur les mesures des taux plasmatiques d'albumine pour déterminer la dose nécessaire.

Si de l'albumine (humaine) doit être administrée, les paramètres hémodynamiques doivent être contrôlés régulièrement. Ceux-ci peuvent inclure :

- pression artérielle et pouls
- pression veineuse centrale
- pression capillaire pulmonaire
- diurèse
- électrolytes
- hémocrite/hémoglobine

Dose oubliée

Sans objet.

Reconstitution :

Sans objet. Alburex[®] est une solution prête à l'emploi.

SURDOSAGE

Une hypervolémie peut se produire lorsque la posologie et le débit de perfusion sont trop élevés. Il convient d'interrompre immédiatement la perfusion dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression artérielle, d'une élévation de la pression veineuse centrale ou d'un œdème pulmonaire, et de contrôler soigneusement les paramètres hémodynamiques du patient.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les fonctions physiologiques les plus importantes de l'albumine (humaine) tiennent à sa contribution à la pression oncotique du sang et à sa fonction de transporteur. L'albumine stabilise le volume de sang circulant et assure un rôle de transporteur d'hormones, d'enzymes, de médicaments et de toxines.

Pharmacodynamique

L'albumine (humaine) est active du point de vue osmotique, elle joue donc un rôle important dans la régularisation du volume sanguin circulant. Elle constitue une aide thérapeutique précieuse pour le traitement d'affections bénéficiant de son effet osmotique marqué.

L'utilisation de l'albumine humaine est pratique, car elle ne demande pas d'épreuve de compatibilité et parce que l'absence d'éléments cellulaires élimine le danger de sensibilisation à la suite de perfusions répétées.

Pharmacocinétique

Dans des conditions normales, la teneur physiologique en albumine est de 4 à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 à 45 % se trouvent dans l'espace intravasculaire et 55 à 60 % dans l'espace extravasculaire. L'augmentation de la perméabilité des capillaires altère la cinétique de l'albumine, dans certains cas, notamment lors d'un choc septique ou en présence de brûlures étendues, et une distribution anormale de l'albumine peut survenir.

En conditions normales, la demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. Un mécanisme de rétrocontrôle permet de maintenir l'équilibre entre sa synthèse et sa dégradation. L'élimination est essentiellement intracellulaire et est assurée par les protéases lysosomiales.

Chez les sujets sains, moins de 10 % de l'albumine perfusée quitte le compartiment intravasculaire durant les deux premières heures qui suivent la perfusion. Les effets sur le volume plasmatique varient considérablement d'un individu à l'autre. Chez certains patients, l'augmentation du volume plasmatique peut demeurer stable pendant quelques heures. Cependant, chez les patients dans un état critique, l'albumine peut s'échapper de l'espace vasculaire en quantité importante et à un taux imprévisible.

Lors d'une perfusion par voie intraveineuse, 50 ml de 250 g/l d'albumine (humaine) attire environ 175 ml de liquide supplémentaire dans la circulation dans un délai de 15 minutes, sauf si le patient souffre d'une déshydratation importante. Le supplément de liquide réduit l'hémoconcentration et la viscosité du sang. Le degré d'augmentation du volume dépend du volume sanguin de départ. Suite à la diminution du volume de sang circulant, l'hémodilution causée par l'administration de l'albumine se poursuit pendant plusieurs heures. Chez les individus dont le volume sanguin est normal, cette situation ne dure que quelques heures.

Durée de l'effet

Veillez vous reporter à la sous-rubrique Pharmacocinétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les solutions pour perfusion Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25, albumine (humaine), peuvent être entreposées soit dans le réfrigérateur soit à température ambiante (entre +2 °C et +30 °C), et doivent être protégées de la lumière.

Il convient de conserver le contenant dans son emballage original afin de le protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Durée de conservation : 3 ans.

Le produit ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Lorsque des volumes importants sont administrés, le produit doit être remis à température ambiante avant utilisation.

Il convient d'examiner à l'œil les produits médicamenteux pour usage parentéral, avant leur administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser les solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt. Ceci peut indiquer que la protéine est instable ou que la solution a été contaminée.

Étant donné que ce produit ne contient aucun agent antimicrobien, il doit être utilisé immédiatement une fois le bouchon perforé. Tout produit non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Il est fortement recommandé, à chaque administration d'Alburex[®] 5/Alburex[®] 25, albumine (humaine) à un patient, de consigner le nom et le numéro de lot du produit dans le but d'établir un lien entre le patient et le lot du produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Solution pour perfusion.

Nature et contenu de l'emballage :

Alburex[®] 5, albumine (humaine), est offert sous forme d'une solution pour perfusion à 5% (50 g/L) dans des flacons (verre de type II, [Ph. Eur.]) de 100 ml, de 250 ml et de 500 ml.

Alburex[®] 25, albumine (humaine), est offert sous forme d'une solution pour perfusion à 25% (250 g/L) dans des flacons (verre de type II, [Ph. Eur.]) de 50 ml et de 100 ml.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Albumine humaine USP

Nom chimique : Albumine sérique

Formule moléculaire et masse moléculaire : 66 500 Da

Formule développée : Chaîne polypeptidique unique constituée de 585 acides aminés et de 7 ponts disulfures. Elle contient un seul résidu de tryptophane , une teneur en méthionine relativement faible (6 résidus), ainsi qu'un nombre élevé de résidus cystéine (17) et de résidus ionisés d'acide aspartique (36), d'acide glutamique (61), de lysine (59) et d'arginine (23). L'albumine humaine est constituée d'une structure secondaire qui est composée d'environ 55 % d'hélice alpha. On croit que l'autre 45 % est réparti sous forme de demi-tours, de structures désordonnées et de feuillets bêta. L'albumine humaine ne contient pas de constituants glucidiques.

Propriétés physicochimiques : L'albumine est la protéine plasmatique la plus abondante; elle représente environ 50 % des protéines plasmatiques totales chez l'humain. Chaque molécule d'albumine peut se lier à un maximum de 10 molécules d'acides gras libres, quoique la liaison réelle soit habituellement bien plus faible.

Le pH de l'albumine se situe entre 6,7 et 7,3 pour une solution à 1 % p/v, dans une solution de NaCl à 0,9 % p/v à 20°C. Une solution aqueuse de 4 % à 5 % p/v est isosmotique avec le sérum. L'albumine est soluble dans des solutions de sel diluées et dans l'eau. Des solutions aqueuses contenant de l'albumine à 40 % p/v peuvent être facilement préparées avec un pH de 7,4. La charge nette élevée du peptide contribue à sa solubilité dans les milieux aqueux. Les sept ponts disulfures contribuent quant à eux à sa conformation chimique et spatiale. À un pH physiologique, la charge électrostatique nette de l'albumine est d'environ -17. Les solutions aqueuses d'albumine sont légèrement visqueuses et leur teinte varie de pratiquement incolore à ambrée selon la concentration en protéines.

Caractéristiques

Les solutions pour perfusion Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25 sont claires, légèrement visqueuses, presque incolores, jaunes, ambrées ou vertes, stériles et apyrogènes. La concentration de l'ingrédient actif (l'albumine d'origine humaine) est de 5 % (50 g/l) pour Alburex[®] 5 et de 25 % (250 g/l) pour Alburex[®] 25. Au moins 96 % des protéines totales sont de l'albumine. Le produit contient des agrégats ($\leq 10,0$ % pour Alburex[®] 5 et $\leq 10,0$ % pour Alburex[®] 25) et des quantités infimes d'immunoglobulines. La valeur du pH de la solution prête à l'emploi est de 6,4 à 7,4 pour Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25.

Excipients : Le N-acétyltryptophanate de sodium et le caprylate de sodium sont présent à titre de stabilisants, tandis que le chlorure de sodium agit comme agent de tonicité. La solution peut contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium comme agents tampon. Alburex[®] 5 et Alburex[®] 25 ne contiennent aucun agent de conservation.

La teneur en aluminium d'Alburex[®] est inférieure à 200 mcg/L, ce qui est conforme aux spécifications en vigueur de la Pharmacopée européenne.

Inactivation des virus

Les étapes de fabrication contribuant à la sécurité virale, sont les suivantes : (1) isolation du filtrat a (2) isolation du filtrat IV (3) isolation du filtrat d et (4) pasteurisation. Les études de réduction/inactivation virale liées aux étapes du procédé décrites ci-dessus ont fait état d'un facteur de réduction significatif quant à la présence d'une charge virale potentielle.

ESSAIS CLINIQUES

Sans objet. Veuillez consulter la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'albumine humaine est un constituant normal du plasma humain et agit comme l'albumine physiologique.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal, les études de toxicité par administration unique sont peu pertinentes et ne permettent ni d'évaluer les doses toxiques ou létales ni d'établir une relation dose-effet. Les études de toxicité par administration répétée ne peuvent être pratiquées en raison du développement d'anticorps contre les protéines hétérologues chez les modèles animaux.

À ce jour, aucun cas de toxicité embryo-fœtale, de pouvoir oncogène ou mutagène, n'a été associé à l'albumine humaine. Aucun signe de toxicité aiguë n'a été décrit chez les modèles animaux.

RÉFÉRENCES

Bell E. The dud cigar? - Cochrane collaboration and the saga of human albumin. *Adverse Drug React. Toxicol.* 18:149-163, 1999.

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ.* 317:235-240, 1998.

CSM Expert Working Party. The safety of human albumin. *Current Problems in Pharmacovigilance.* 25:10, 1999.

Erstad BL. Concerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm.* 56:1451-4, 1999.

Finlayson, J.S.: Albumin Products. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 6:85-120, 1980.

Horsey P. Albumin and hypovolaemia: is the Cochrane evidence to be trusted? *Lancet.* 359:70-72, 2002.

Petros A, Schindler M, Pierce C, Jacobe S, Mok Q. Human albumin administration in critically ill patients. Evidence needs to be shown in paediatrics [letter]. *BMJ* 317(7162):882, 1998.

Rudolph, A.M.: Pediatrics. 18th ED., p. 1839, Appleton and Lange, 1987.

The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.

Tullis, J.L.: Albumin. *JAMA.* 237:355-360 and 460-463, 1977.

von Hoegan I, Waller C. Safety of human albumin based on spontaneously reported serious adverse events. *Crit Care Med.* 29:994-996, 2001.

Webb AR. The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review of recent meta-analytic findings. *Crit Care.* 4(suppl 2):S26-S32, 2000.

Wilkes MM, Navickis U. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Int Med.* 135:149-164, 2001.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Alburex[®] 5
Alburex[®] 25

Albumine (humaine), USP

Solution pour perfusion à 5 % et à 25 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'Alburex[®] 5 et d'Alburex[®] 25 et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Alburex[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament/Les effets de ce médicament :

Les solutions Alburex[®] sont des médicaments destinés à restaurer et à maintenir le volume de sang circulant lors de situations cliniques critiques, telles qu'un état de choc, des brûlures et de l'hypoprotéïnémie avec ou sans œdème.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Il ne faut pas utiliser les solutions Alburex[®] si :

- vous êtes allergique à l'un des composants du produit (*les deux sous-rubriques suivantes portent sur la composition du médicament*);
- vous souffrez d'une anémie grave;
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque.

L'ingrédient médicamenteux est :

Les solutions contiennent 5 % ou 25 % de protéines obtenues à partir du plasma humain, qui est la partie liquide du sang.

Alburex[®] 5 contient 5 % (50 g/l) de protéines, dont au moins 96 % sont de l'albumine humaine. Alburex[®] 25 contient 25 % (250 g/l) de protéines, dont au moins 96 % sont de l'albumine humaine.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

N-acétyl-tryptophanate de sodium, caprylate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consultez la partie I de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

Alburex[®] 5 est offert sous forme d'une solution pour perfusion à 5% (50 g/L) dans des flacons de verre de 100 ml, de 250 ml et de 500 ml. Alburex[®] 25 est offert sous forme d'une solution pour perfusion à 25% (250 g/L) dans des flacons de verre de 50 ml et de 100 ml.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Alburex[®] est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, des virus par exemple, pouvant causer des maladies. Parce que Alburex[®] est fabriqué à partir de sang humain, il peut y avoir un risque de transmission d'agents infectieux, tels les virus, et en théorie, de l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).
- Il est possible de développer des réactions allergiques qui peuvent se présenter sous forme de bouffées vasomotrices, de fièvre, de frissons et de nausées. Dans de rares cas, ces effets indésirables peuvent provoquer un choc.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Alburex[®] si :

- vous souffrez de problèmes cardiaques;
- vous souffrez d'hypertension;
- vous souffrez de troubles de saignement ou de coagulation sanguine;
- vous souffrez de varices œsophagiennes;
- vous souffrez d'eau dans les poumons;
- vous souffrez d'une maladie rénale;
- vous souffrez d'anémie grave.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments. Aucune interaction spécifique liée à l'albumine humaine avec d'autres médicaments n'est connue. Toutefois, la perfusion d'albumine peut avoir un effet sur les médicaments qui se lient à l'albumine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les solutions Alburex[®] peuvent être perfusées directement dans une veine ou être préalablement diluées dans une solution isotonique. Votre médecin déterminera le mode d'administration convenable et la dose que vous recevrez.

Le produit doit être amené à température ambiante avant son utilisation.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Il convient de ne pas utiliser les solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt. Ceci peut indiquer que la protéine est instable ou que la solution a été infectée.

Une fois le flacon ouvert, le contenu doit être utilisé immédiatement. Tout produit non utilisé doit être éliminé.

Votre médecin adaptera le débit de perfusion à vos besoins. En général, le débit de perfusion est inférieur à 5 ml/min. pour Alburex® 5 et de 1-2 ml/min. pour Alburex® 25. Dans les cas d'échanges plasmatiques, votre médecin ajustera le débit de perfusion au taux d'épuration.

Votre médecin déterminera la dose que vous recevrez selon votre taille, la sévérité de votre traumatisme ou de votre affection et la persistance de vos pertes liquidiennes et protéiques. Pour déterminer la dose requise, votre médecin pourrait contrôler votre volume sanguin circulant, ce qui peut inclure le contrôle des paramètres suivants :

- pression artérielle et pouls;
- pression artérielle pulmonaire;
- production d'urine;
- présence de sels et minéraux;
- quantité de globules rouges et de protéines dans les globules rouges.

En cas de réactions allergiques, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion et votre médecin vous traitera en conséquence. En cas de choc, votre médecin doit vous traiter conformément aux lignes directrices en vigueur relatives à la gestion du choc.

Si d'importants volumes de solutions Alburex® sont administrés, on évaluera vos taux de globules rouges et de facteur de coagulation. Au besoin, vous pourriez recevoir d'autres constituants sanguins (facteurs de coagulation, sels et minéraux, plaquettes et érythrocytes). Votre médecin ajustera la dose et le débit de perfusion pour éviter une trop grande augmentation du volume de sang circulant. Dès l'apparition des premiers signes (céphalées, dyspnée, fréquence cardiaque élevée ressentie dans la gorge, augmentation de la pression artérielle ou eau dans les poumons), votre médecin doit immédiatement interrompre la perfusion.

Alburex® contient environ 3,2 mg de sodium par mL de solution (0,14 M). Ceci devrait être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Il convient de consigner votre nom et le numéro de lot du produit à chaque administration de solutions Alburex®.

Si vous avez des questions concernant la dose, veuillez en parler avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si vous ressentez des effets secondaires autres que ceux énoncés dans ce dépliant, veuillez en aviser votre médecin.

Dans de rares cas, des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, de la fièvre et des vomissements peuvent survenir. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. Dans de très rares cas, il est possible d'observer des réactions sévères telles qu'un état de choc. Dans un tel cas, la perfusion doit être interrompue et votre médecin doit vous traiter en conséquence.

Une augmentation excessive du volume sanguin circulant peut survenir lorsque la dose et le débit de perfusion sont trop élevés. Dès l'apparition des premiers signes (céphalées, dyspnée, fréquence cardiaque élevée ressentie dans la gorge, augmentation de la pression artérielle ou eau dans les poumons), votre médecin doit immédiatement interrompre la perfusion et surveiller votre circulation sanguine.

Le sang humain peut contenir certains agents infectieux, tels que des virus, notamment des agents de nature encore inconnue. Le risque d'infection virale après l'administration des solutions Alburex® est toutefois réduit grâce à une sélection soigneuse des donneurs, à des analyses sanguines visant à dépister des virus et à l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes pour l'inactivation/élimination des virus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	L'incidence de réactions importunes est faible	-	-	-
Peu fréquent	Choc* Bouffées vasomotrices Urticaire Fièvre Nausées		√ √ √ √ √	

* Réaction anaphylactique.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'une des solutions Alburex®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Il convient de tenir les solutions Alburex[®] hors de la portée et de la vue des enfants.

Ce produit peut être entreposé soit dans le réfrigérateur soit à température ambiante (entre +2°C et +30°C), et doit être protégé de la lumière. Ne pas congeler.

Il convient de le conserver dans son contenant d'origine et de ne pas l'utiliser après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

N'utiliser que si les solutions sont claires ou légèrement opalescentes.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne http://www.santecanada.gc.ca/medeffet*
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet™ Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

* *Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :*

adversereporting@cslbehring.com

ou de communiquer avec CSL Behring Canada, Inc. par téléavertisseur : 1-613-783-1892.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la Monographie du produit complète, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.cslbehring.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, CSL Behring Canada, Inc. au : 1-613-783-1892.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Date d'approbation : le 20 mai 2016