

Albutec GmbH	Produktinformation (deutsch): Hepalbin®-Adsorber Product Information (english): Hepalbin®-Adsorbent	SOPF 6-6 Revision 00 (Stand 2008-09) Technische Änderungen vorbehalten! Subject to change without notice!
---------------------	--	--

In dieser Fachinformation erhalten Sie zusätzliche Informationen über die Einsatzmöglichkeiten und die Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers.

Inhaltsverzeichnis

1 Zweckbestimmung.....	1
1.1 Indikationen.....	1
1.2 Kontraindikationen.....	2
2 Produktspezifikation.....	2
3 Anwendungsempfehlungen bei unterschiedlichen Mengen Humanalbumin.....	2
3.1 Besonderheiten bei extrakorporaler Albumin-Therapie (z.B. Albumindialyse)....	2
4 Anwendungsbeispiele.....	3
4.1 Aufbau Anwendungsbeispiel A (ein Adsorber).....	3
4.2 Aufbau Anwendungsbeispiel B (zwei Adsorber).....	3
4.3 Aufbau Anwendungsbeispiel C (sechs Adsorber).....	4
4.4 Aufbau Anwendungsbeispiel D (drei Adsorber).....	4
4.5 Hilfsmittel.....	5
5 Anwendungseinschränkungen.....	5
6 Warnhinweise.....	5
7 Leistungsdaten.....	5
8 Problembeseitigung.....	6

1 Zweckbestimmung

Infusionsfilter für **20%ige** Human-Albumin-Infusionslösung (**HA**) zur Anwendung während der Infusion **oder** zur Vorbereitung der extrakorporalen HA-Therapie bei Leberkrankheiten mit dem Zweck, die Stabilisatoren Octanoat und/oder N-Acetyl-Tryptophanat in der Albuminlösung abzureichern.

1.1 Indikationen

HA ist eine Fraktion des Blutplasmas und wird gegenwärtig u.a. bei Volumenmangelzuständen als Infusion eingesetzt. Durch Bindung bzw. Freisetzung von endogenen und exogenen Toxinen, therapeutischen Pharmaka, lebenswichtigen Stoffen wie Fettsäuren, Vitaminen, Hormonen u.a. übt Albumin eine Schutzfunktion für den Körper aus, indem es die freie aktive Konzentration kontrolliert und gleichzeitig ein Reservoir für den späteren Einsatz bereitstellt. Bei Lebererkrankungen wird es gleichermaßen als Infusion angewendet; zusätzlich wird es auch in der extrakorporalen Detoxikation benutzt, z.B. als Substitutionsmittel in der Plasmapherese oder als Dialysatzusatz in der Albumindialyse, bei der es die Entfernung albumingebundener Toxine des Leberversagens verstärkt. Bei letzterer Anwendung konnte gezeigt werden, dass Zusatzstoffe, die dem Arzneimittel HA während der Produktion vor der Pasteurisierung (Hitzevirusinaktivierung) zur Thermostabilitätssteigerung zugesetzt werden und anschließend im Präparat verbleiben, die Effektivität des Albumins zur Bindung von Toxinen (z.B. toxischen Gallensäuren) wesentlich einschränken. Diese Zusatzstoffe sind Octanoat und N-Acetyltryptophanat. Bei Lebererkrankungen sind beide Substanzen dafür bekannt, die Ausbildung eines Leberkomas zu befördern. So hemmen sie z.B. den Giftabbau, die Zellatmung und die Nervenleistung und tragen zum Blutdruckabfall bei. Natives Albumin enthält ursprünglich keine dieser Zusatzstoffe.

Wird Albumin über den Hepalbin®-Adsorber infundiert, ergeben sich für den Patienten gegenüber der herkömmlichen Albumininfusion wichtige Vorteile. Octanoat und N-Acetyltryptophanat werden signifikant entfernt, was bei folgenden Indikationen im Zusammenhang mit Lebererkrankungen besonders bedeutungsvoll ist:

- Albuminmangel
- Ascitisparacentese
- Spontan Bakterielle Peritonitis
- Hepatorenales Syndrom

Albutec GmbH	Produktinformation (deutsch): Hepalbin®-Adsorber	SOPF 6-6
	Product Information (english): Hepalbin®-Adsorbent	Revision 00 (Stand 2008-09)
		Technische Änderungen vorbehalten! Subject to change without notice!

1.2 Kontraindikationen

Für den Einsatz des Hepalbin®-Adsorbers bei einer Albumininfusion gibt es keine Kontraindikationen. Diese würden sich nur indirekt aus den Kontraindikationen einer Albumininfusion (siehe Produktinformation zum Humanalbumin) ergeben.

2 Produktspezifikation

Durchmesser:	108 mm
Höhe:	56 mm
Gewicht (unverpackt, trocken):	58 g
Gewicht (verpackt) :	76 g
Gehäusematerial:	Polycarbonat
freies Innenvolumen:	50 ml
Haltbarkeit:	59 Monate (5 Jahre minus 1 Monat)
Sterilisation:	Gammastrahlung
Lagerung:	Raumtemperatur, trocken, ohne direkte Sonneneinstrahlung

3 Anwendungsempfehlungen bei unterschiedlichen Mengen Humanalbumin

Eine 100 ml Flasche HA-Lösung 20% wird mit einem Hepalbin®-Adsorber optimal bei 150 ml/h von seiner Stabilisatorlast befreit. Die Abreicherungsleistung verringert sich bei schnellerer Perfusion, kann aber auch bei doppelter Perfusionsrate (300ml/h) klinisch effektiv sein (siehe Abbildung 5).

Größere HA-Volumina bei einer Anwendung erfordern den Einsatz von mehreren Hepalbin®-Adsorbern und einer Infusionspumpe, wobei generell von der Faustregel: ein Hepalbin®-Adsorber je 100 ml HA-Lösung 20% ausgegangen werden kann. Im Fall der in Tabelle 1 dargestellten Optionen kann die hiervon abweichende angegebene Adsorberanzahl eingesetzt werden. Allgemein ist bei der Zusammenschaltung (Clusterbildung) von Hepalbin®-Adsorbern ein Volumenzuwachs für das Systeminnere von 50ml je weiteren Adsorber zu berücksichtigen.

Die Vorspülung mit isotonischer Natriumchloridlösung kann bei allen Anwendungen mit einer Flussrate von bis zu 999 ml/h erfolgen. Die Geschwindigkeit der Nachspülung entspricht der Flussrate laut Tabelle 1.

HA (20%) Volumen [ml]	100	200	300	400	500	600	700	800
Adsorberanzahl	1	2	3	3	4	4	6	6
Flussrate [ml/h]	150	300	450	450	600	600	900	900
Mindest- Vorspülmenge NaCl [ml]	100	200	300	300	400	400	600	600
Mindest- Nachspülmenge NaCl [ml]	100	150	200	200	250	250	350	350

Tabelle 1 Empfehlungen für die Stabilisatorenabreicherung unterschiedlicher Mengen HA

3.1 Besonderheiten bei extrakorporaler Albumin-Therapie (z.B. Albumindialyse)

Bei extrakorporalen Kreislaufsystemen ist es wichtig, das extrakorporale Volumen gering zu halten. Derlei Aufbauten gestatten es oft nicht, das benötigte Albumin durch Vor- und Nachspülung übermäßig zu verdünnen. Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, einen Teil der Vorspüllösung zu verwerfen, wenn bereits die Albuminförderung in den Hepalbin®-Adsorber erfolgt.

Diese Verfahrensweise rechtfertigt sich aus dem Umstand, dass die Spülung mit Kochsalzlösung

erfolgt und erste Albuminbestandteile erst nach fast vollständiger Verdrängung der Vorspüllösung den Partikelfilter (4 in Abb. 1) passieren.

Die Verwendung von Infusionspumpen ohne Tropfenzähler ist zu bevorzugen, da HA zur Schaumbildung neigt und Schaum die Tropfenzählung behindert (relevant beim Flaschenwechsel).

(Bemerkung: Derzeit gibt es kein Behältnis mit mehr als 100 ml Humanalbumin 20% als Humanarzneimittel. Für diese Verfahren wäre also ein vorbereitendes Zusammenführen von 4 bis 8 Flaschen HA 20% in einen Auffangbeutel mit Anstichdorn sinnvoll.)

Am Anwendungsbeispiel D (Punkt 4.4) wird die Vorgehensweise erläutert.

4 Anwendungsbeispiele

Es ist möglich, in Abhängigkeit von der Albuminmenge bis zu 6 Hepalbin®-Adsorber in einer Anwendung einzusetzen. Bis zu 4 Hepalbin®-Adsorber können in einer "Säule" (Beispiel B oder D) miteinander verbunden werden. 6 Adsorber werden unter Verwendung eines "Y"-Stücks (wie Beispiel C) in 2 "Säulen" angeordnet. Bei Verwendung **von nur einem** Hepalbin®-Adsorber kann die Infusion mit oder ohne Infusionspumpe erfolgen.

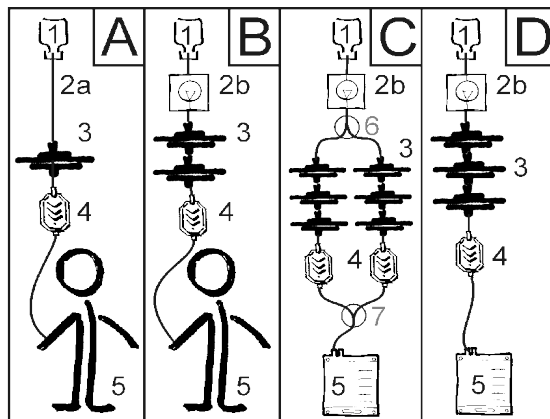


Abbildung 1: Anwendungsbeispiele A, B, C und D

Legende:

- 1 HA-Infusionslösung 20% (bzw. Vor- und Nachspüllösung: isotonische NaCl-Infusionslösung 0,9%)
- 2 Infusionssystem 2a ohne, 2b mit Infusionspumpe
- 3 Hepalbin®-Adsorber
- 4 RoweFil 48 (Partikelfilter)
- 5 A, B venöser Patientenzugang; C, D Sammelbeutel für extrakorporale Anwendung
- 6 "Y"-Stück
- 7 3-Wege-Hahn

A: Infusion von 100 ml HA (mit oder ohne Infusionspumpe möglich);

B: Infusion von 200 ml HA;

C: Vorbereitung von HA für 700 bis 800 ml HA

D: Vorbereitung von HA für 300 bis 400 ml HA

4.1 Aufbau Anwendungsbeispiel A (ein Adsorber)

Dieses Beispiel gilt für die Infusion von 100 ml Humanalbumin-Infusionslösung. Dazu wird ein Hepalbin®-Adsorber (3) mit Partikelfilter (4) benötigt; die Verwendung einer Infusionspumpe ist möglich, jedoch nicht erforderlich.

1. Teile 1 (ca. 100 ml NaCl), 2 (a oder b), 3 und 4 entsprechend Abb. 1A verbinden.
2. Mit physiologischer NaCl-Lösung blasenfrei füllen und spülen (**CAVE!** Teile 3 und 4 sind "upside down" zu füllen, austretendes NaCl (ca. 30 ml) bis zum Anschluss des Humanalbumins verwerfen).
3. Teil 1 wechseln (HA anschließen), Teil 4 mit venösem Patientenzugang (5) verbinden, Flussgeschwindigkeit: ca. 1 Tropfen pro Sekunde; mit Infusionspumpe: 150 ml/h.
4. Teil 1 wechseln (NaCl anschließen); 100 ml NaCl verdrängen die im System verbliebenen Albuminreste.

4.2 Aufbau Anwendungsbeispiel B (zwei Adsorber)

Bei Infusion von 200 ml Humanalbumin oder mehr ist eine Infusionspumpe einzusetzen. Die benötigten Hepalbin®-Adsorber werden per Luer-Lock miteinander verbunden.

1. Teile 1 (NaCl), 2b, 3 (2x) und 4 entsprechend Abb. 1B verbinden.
2. Mit ca. 200 ml physiologischer NaCl-Lösung blasenfrei füllen und spülen (**CAVE!** Teile 3 und 4 sind "upside down" zu füllen, austretendes NaCl bis zum Anschluss des Humanalbumins verwerfen).
3. Teil 1 wechseln (HA anschließen), Teil 4 mit venösem Patientenzugang (5) verbinden, optimale Flussgeschwindigkeit: 300 ml/h.

Albutec GmbH	Produktinformation (deutsch): Hepalbin®-Adsorber Product Information (english): Hepalbin®-Adsorbent	SOPF 6-6 Revision 00 (Stand 2008-09) Technische Änderungen vorbehalten! Subject to change without notice!
---------------------	--	--

- Teil 1 wechseln (NaCl anschließen), 150 ml NaCl verdrängen die im System verbliebenen Albuminreste.

Analog zu diesem Aufbau können bis zu 600 ml HA über 4 hintereinander geschaltete Hepalbin®-Adsorber behandelt werden. Siehe auch Tabelle 1!

4.3 Aufbau Anwendungsbeispiel C (sechs Adsorber)

Für diesen Aufbau, der zur Vorbereitung einer extrakorporalen Anwendung mit Albuminmengen von 600 bis 800 ml eingesetzt werden kann, müssen die beiden „Säulen“ (siehe Abb. 1) durch ein „Y“-Stück* (6), wie aus der Abbildung ersichtlich, miteinander verbunden und durch einen 3-Wege-Hahn (7) hinter den Partikelfiltern zusammengeführt werden.

Die Verwendung von Infusionspumpen ohne Tropfenzähler ist zu bevorzugen, da HA zur Schaumbildung neigt und Schaum die Tropfenzählung behindert.

- Teile 1 (NaCl), 2b, 6, 3 (6x), 4 (2x) und 7 entsprechend Abb. 1C verbinden.
- Mit ca. 600 ml physiologischer NaCl-Lösung blasenfrei füllen und spülen (**CAVE!** Teile 3 und 4 sind "upside down" zu füllen, austretendes NaCl bis zum Anschluss des Humanalbumins verwerfen). Dabei ist der Einsatz der unter 4.5 aufgeführten Hilfsmittel sinnvoll.
- Teil 1 wechseln (HA anschließen), Teil 7 mit Teil 5 verbinden, Flussgeschwindigkeit: 900 ml/h
- Teil 1 wechseln (NaCl anschließen), 350 ml NaCl verdrängen die im System verbliebenen Albuminreste.

Bitte auch die Hinweise unter 3.1 beachten.

*Jeder Verpackungseinheit mit 20 Hepalbin®-Adsorbentern liegen 2 „Y“-Stücke bei.

4.4 Aufbau Anwendungsbeispiel D (drei Adsorber)

Der dargestellte Aufbau ist neben anderen Szenarien für die Vorbereitung der MARS®-Therapie praktisch relevant (Molecular Adsorbents Recirculating System). Unter der Voraussetzung der Benutzung einer Humanalbuminlösung, die fast vollständig von Stabilisatoren befreit ist, reichen 400 ml 20%-ige HA-Lösung für eine MARS-Behandlung aus.

Das extrakorporale Volumen des MARS®-Mittelkreislaufs (ca. 600 ml) begrenzt die bei der Anwendung der Hepalbin®-Adsorber zur Vor- und Nachspülung notwendige NaCl-Lösungsmenge, die in den Mittelkreislauf gelangen darf, auf insgesamt 200 ml. Folgende Beschreibung berücksichtigt diese Anforderung. Anwendungsszenarien ohne Volumenbegrenzung unterscheiden sich zur Beschreibung nur um die Maßnahmen der Volumenbegrenzung.

Die Verwendung von Infusionspumpen ohne Tropfenzähler ist zu bevorzugen, da HA zur Schaumbildung neigt (relevant beim Flaschenwechsel) und Schaum die Tropfenzählung behindert.

- Teile 1 (NaCl), 2b, 3 (3x) und 4 entsprechend Abb. 1D verbinden.
- Mit 300 ml physiologischer NaCl-Lösung bei einer Flussrate von bis zu 999 ml/h blasenfrei füllen und spülen (**CAVE!** Teile 3 und 4 sind "upside down" zu füllen).
- Teil 1 wechseln (HA anschließen), 100 ml HA (1. Flasche) bei maximal 600 ml/h (optimal: 450 ml/h) perfundieren.

CAVE! Während Punkt 2 und 3 austretende Flüssigkeit verwerfen!

2. HA- Flasche (bei 100 ml Flaschen) anschließen; erst jetzt Teil 4 mit Teil 5 verbinden; bei maximal 600 ml/h (optimal: 450 ml/h) die restlichen 300 ml HA perfundieren.
- Teil 1 wechseln (NaCl anschließen), mindestens 200 ml NaCl (die ersten 150 bei maximal 600 ml/h, danach höchste Flussrate möglich) perfundieren.

Die Nachspüllösung sollte solange im Sammelbeutel aufgefangen werden, bis sich darin 500 bis 550 ml befinden.

4.5 Hilfsmittel

Folgende Hilfsmittel haben sich bei der Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers bewährt:

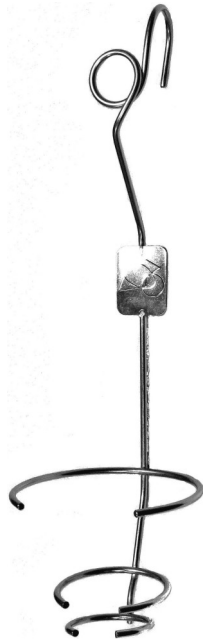


Abbildung 2:
Infusionsflaschen-
halter

- Infusionsflaschenhalter [Abb. 2] (insbesondere zur Fixierung von Adsorber-Clustern [Abb. 4], gehört zur Standardausrüstung in der Klinik)
- Klammer mit Haken [Abb. 3] (Fixierung des Hepalbin®-Adsorbers am Infusionsflaschenhalter [Abb. 4], Fixierung einzelner Adsorber in der Vorbereitungsphase, kann auf Nachfrage geliefert werden)
- Y-Adapter (für den Aufbau von Adsorber-Clustern, liegt VE bei) bzw. Drei-Wege-Hahn



Abbildung 3:
Klammer mit Haken



Abbildung 4: Hepalbin®-Adsorber
6-fach Cluster

5 Anwendungseinschränkungen

Durch den Hepalbin®-Adsorber dürfen lediglich isotonische NaCl-Infusionslösungen und Human-Albumin-Infusionslösungen geleitet werden, welche als Arzneimittel zugelassen sind.

6 Warnhinweise

Der Hepalbin®-Adsorber:

- ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt;
- darf keinen höheren Innendruck als 1,2 bar ausgesetzt werden;
- ist nur in unbeschädigter Verpackung steril und pyrogenfrei;
- ist nur bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum (siehe Kennzeichnung) verwendbar;
- erfordert eine hygienische und keimarme Arbeitsweise.

7 Leistungsdaten

Die Leistung des Hepalbin®-Adsorbers besteht in dem Vermögen, die Stabilisatoren Octanoat und N-Acetyl-Tryptophanat kommerzieller HA-Lösungen abzureichern. Prinzipiell ist der Hepalbin®-Adsorber

so ausgelegt, dass er die Stabilisatoren (16 mmol/l Oktanoat, 16 mmol/l N-Acetyl-D/L-Tryptophan) von 100 ml kommerzieller HA-Lösung 20% optimal entfernt. N-Acetyl-Tryptophan besitzt eine geringere Bindungsaffinität zu Humanalbumin als Octanoat und wird schneller entfernt. Die Leistung wird wesentlich von der Durchflussgeschwindigkeit (Kontaktzeit) beeinflusst. Optimal ist die Stabilisatorabreicherung eines Hepalbin®-Adsorbers bei 150ml/h. Dies gilt auch bei Zusammenschaltung (Clusterbildung) mehrerer Hepalbin®-Adsorber, wobei es unerheblich ist, ob diese in Reihe oder parallel geschaltet sind. Die optimale Durchflussgeschwindigkeit ergibt sich hier aus dem Produkt von Adsorberzahl mit 150 ml/h. Es ist möglich, die Durchflussrate aus Zeitgründen zu erhöhen, jedoch geht dies zulasten der Stabilisatorabreicherung.

Octanoate/Albumin Ratio depending on Perfusion Rate
(Hepalbin-Adsorber)

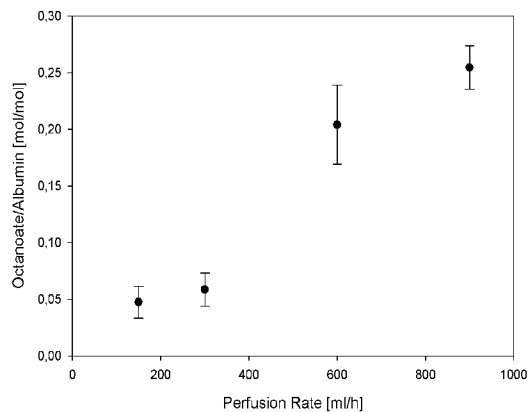


Abbildung 5: Octanoatkonzentration nach 100 ml HA 20% durch je einen Hepalbin®-Adsorber bei Perfusionsraten von 150 ml/h bis 900 ml/h

Klinisch sinnvoll ist eine Stabilisatorabreicherung unter 0,3 mol/mol (Stabilisatorgehalt/Albumin-Gehalt). Bei Einhaltung der Anwendungsempfehlung (siehe Abschnitt 3) ist gewährleistet, dass der Stabilisatorgehalt in Relation zum Humanalbumin z.T. deutlich unter 0,3 mol/mol gesenkt werden kann.

8 Problembeseitigung

Probleme (z.B. Druckalarm, ineffiziente Perfusion) können Lufteinschlüsse im System bereiten. Folgende Hinweise widmen sich dieser Problematik:

- Luft einschlüsse im Hepalbin®-Adsorber können bewirken, dass nicht die gesamte Fläche der Adsorberrunde perfundiert werden kann. Die Hepalbin®-Adsorber sind "upside-down" zu füllen. Kleine Lufteinschlüsse sind nicht vermeidbar. Besonders gering sind die Lufteinschlüsse vor der Adsorberrunde im Hepalbin®-Adsorber, wenn der Hepalbin®-Adsorber um 2-3° beim Füllvorgang geneigt wird.
- Luft kann durch die benetzte Filtermembran des Partikelfilters nicht in Flussrichtung entweichen. Viel Luft im Partikelfilter (Rowefil 48) reduziert die effektive Filtrationsfläche und erhöht den Druckwiderstand. Befindet sich Luft im Partikelfilter, kann diese durch die Entlüftungsmembran entweichen. Hierbei ist diese nach oben zu halten.
- Luft kann bei Stillstand und Unterdruck im Partikelfilter auch durch die Entlüftung in den Partikelfilter gelangen. Dem kann durch Abklemmen hinter dem Partikelfilter (z.B. beim Flaschenwechsel) vorgebeugt werden.

Albutec GmbH	Produktinformation (deutsch): Hepalbin®-Adsorber Product Information (english): Hepalbin®-Adsorbent	SOPF 6-6 Revision 00 (Stand 2008-09) Technische Änderungen vorbehalten! Subject to change without notice!
---------------------	--	--

This paper gives additional informations about practice and examples for application of the Hepalbin®-Adsorbent.

Table of contents

1 Purpose.....	1
1.1 Indication.....	1
1.2 Contraindication.....	2
2 Specification.....	2
3 Recommendations for various volumes of HA-solutions.....	2
3.1 Characteristics in extracorporeal therapy	2
4 Examples for applications.....	2
4.1 Example A, for the use of 1 Hepalbin®-Adsorbent for IV infusion	3
4.2 Example B, for the use of 2 to 4 Hepalbin®-Adsorbents in a row	3
4.3 Example C, for the use of 6 Hepalbin®-Adsorbents, e.g. for Single Pass Albumin Dialysis (SPAD).....	4
4.4 Example D, for the use of 3 Hepalbin®-Adsorbents in a row to purify 80g of Albumin for Extracorporeal Albumin Dialysis (ECAD).....	4
4.5 Technical Support Devices.....	5
5 Limitations.....	5
6 Warnings.....	5
7 Data.....	6
8 Troubleshooting.....	6

1 Purpose

Infusion filter for Human Albumin **20%** solution (**HA**); for use during infusion **or** to prepare extracorporeal HA treatment in liver disease in order to deplete stabilizers (caprylate [octanoate] and/or N-acetyltryptophanate).

1.1 Indication

HA is quantitatively the biggest part of the total protein in the plasma. When infused, the effect is to expand the circulating blood volume.

Its protective function is achieved by binding and releasing of endogenous and exogenous toxins, drugs, fatty acids, vitamins, hormones etc. Thus, HA takes control of free, hence active substances while simultaneously offering a reservoir.

In liver disease, HA is administered intravenously as a plasma expander and carrier for toxins or it is used in extracorporeal detoxification as a substitute in plasmapheresis or it is added to the dialysate solution in Albumin Dialysis in order to increase the removal of Albumin bound toxins.

However, as commercial Albumin undergoes various steps of virus inactivation and storage, industry is required to add stabilizer molecules to pharmaceutical preparations of Albumin. The purpose of said stabilizers is to bind as ligands at the benzodiazepine binding site of Albumin (also known as Sudlow II) and change the conformation to a more thermo-resistant protein molecule.

Unfortunately, this required process of stabilization for sterilization and storage has an undesired adverse effect on the theoretical benefit of providing additional binding sites to the patients, as the occupation of binding sites by said stabilizing ligands, which are caprylate (octanoate) and acetyltryptophanate, reduces the availability of binding sites.

In addition, research conducted after the process of Albumin stabilization had been established, revealed that tryptophan analogues and octanoate accumulate in liver disease and can precipitate vasodilation and hepatic coma in liver failure.

The purpose of the Hepalbin®-Adsorbent is to remove octanoate and N-acetyltryptophanate from Albumin when applied to patients with liver disease. This will increase the efficacy of Albumin therapy as the adverse effects of octanoate and tryptophan metabolites will not reduce the clinical benefit of Albumin.

The use of Albumin in the context of liver disease is established in the following indications:

- Paracentesis of Ascites
- Spontaneous Bacterial Peritonitis
- Hepatorenal Syndrom
- Albumin Dialysis or Apheresis (MARS, SPAD, etc.)

Albutec GmbH	Produktinformation (deutsch): Hepalbin®-Adsorber	SOPF 6-6
	Product Information (english): Hepalbin®-Adsorbent	Revision 00 (Stand 2008-09)
		Technische Änderungen vorbehalten! Subject to change without notice!

1.2 Contraindication

No contraindications are known for using the Hepalbin®-Adsorbent. As its purpose is to be used in Albumin infusions, contraindications may arise from the contraindications of Albumin only.

2 Specification

Diameter:	108 mm
Height:	56 mm
Weight:	58 g
Material of shell	Polycarbonate
Fluid uptake:	50 ml
Durability:	59 months
Sterilisation:	Gamma radiation
Storage:	at room temperature, protect from light

3 Recommendations for various volumes of HA-solutions

One Hepalbin®-Adsorbent can significantly remove the stabilizers of 100 ml HA 20% with a flow rate of 150 ml/h. The efficacy of stabilizer depletion is reduced at higher flow rates but may still be clinically efficient when double flow rates are applied (**Fig. 5**).

The purification of more than 100 ml Albumin 20% requires the application of 2 to 6 Hepalbin®-Adsorbents and the use of an infusion pump.

Regarding the flow rate, one should abide by the rules according to Table 1. The flow rate of pre-rinsing can average at about 999 ml/h.

HA (20%) volume [ml]	100	200	300	400	500	600	700	800
Number of adsorbents	1	2	3	3	4	4	6	6
Flow rate [ml/h]	150	300	450	450	600	600	900	900
Minimum for pre-rinse [ml]	100	200	300	300	400	400	600	600
Minimum for post-rinse [ml]	100	150	200	200	250	250	350	350

Table 1 recommendation for depleting of stabilizers in different quantities

3.1 Characteristics in extracorporeal therapy

If the Hepalbin®-Adsorbent is used to prepare Albumin solutions for extracorporeal therapies in larger quantities (e.g. between 400 and 800 ml), it is frequently desired that the volume of the filtered product is not too much diluted or expanded by the pre- and post-rinsing procedures. One reason is that certain methods of Albumin Dialysis (MARS) require a concentration between 10 and 20% and another, that the volume of dialysate circuits may be limited (MARS Albumin circuit holds less than 800 ml).

In order to achieve this goal, specific standard operational procedures have been developed, which include a discarding of a defined amount of pre-rinsing solution while starting perfusion of Albumin and by recovering Albumin from the filter by defined post-rinsing procedures.

Using an infusion pump without a drop counting control mechanism may be preferred, as albumin tends to cause foam in the dripping chamber which may cause false alarms due to the missing signal induced by the drops.

The procedure will be described by giving the example D (4.4).

4 Examples for applications

Depending on the volume of HA 20% solution to be filtered (100-800 ml), up to 6 Hepalbin®-Adsorbents can be used in one application.

Using an infusion pump, 2 up to 4 Hepalbin®-Adsorbents can be applied in a row (see Fig. 1B or 1D). If 6 Hepalbin®-Adsorbents are required (for instance to purify 800 ml of albumin 20%, see table 1), two rows of 3 Hepalbin®-Adsorbents should be used in parallel, using a "Y-connector", in order to maintain the pressure within the acceptable range of a standard infusion pump.

For use of one adsorbent in 100 ml HA 20% no infusion pump is required. If using more than one adsorbent in a row, a infusion pump must be used.

Regarding the flow rate, one should abide by the rules according to Table 1. The flow rate of pre-rinsing can average at about 999 ml/h.

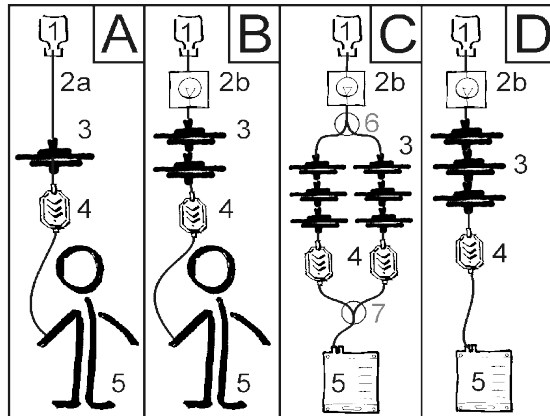


Figure 1: example of use A, B, C und D

Legend:

- 1: HA 20% solution or sodium chloride isotonic 0,9% for pre- and post-rinse
- 2: infusion lines 2a without, 2b with infusion pump
- 3: Hepalbin®-Adsorbent
- 4: particle filter RoweFil 48
- 5: A, B venous access; C, D collection bag for extracorporeal treatment
- 6: Y-connector
- 7: 3-way stopcock

- A: infusion of 100 ml HA (with or without infusion pump);
 B: infusion of 200 ml HA;
 C: preparation of 600 to 800 ml HA
 D: preparation of 300 to 400 ml HA

4.1 Example A, for the use of 1 Hepalbin®-Adsorbent for IV infusion

This example describes the use of 1 Hepalbin®-Adsorbent for the purification of 100 ml Albumin 20% solution and is pictured in **Fig. 1A**.

A Hepalbin®-Adsorbent (3), a particle filter (4) and an infusion line (2) are needed. The use of an infusion pump is recommended, but not required. As hospitals use different infusion systems, it is not part of the Hepalbin®-Adsorbent package.

1. Connect part 1 (appr. 100 ml NaCl), 2 (infusion line without or with an infusion pump), 3 (Hepalbin®-Adsorbent) and 4 (particle filter) as pictured in **Fig. 1A**.

2. During filling and pre-rinsing with 100 ml sodium chloride, the Hepalbin®-Adsorbent and the particle filter should be placed in a way that the fluid enters at the bottom and flows upwards. For achieving this, one could either use a plastic or metal clamp to hang the connected particle filter to the hook of the infusion stand which is usually situated at 1 meter height. This ensures a complete and almost bubble free filling of the Hepalbin®-Adsorbent and the particle filter. The fluid leaving the particle filter should be discarded until 100 ml are used. As the "dead volume" of one adsorbent and the infusion lines together account for approximately 70 ml, the volume of wasted sodium chloride during the rinsing should be around 30 ml if 100 ml sodium chloride are used for filling and rinsing.

3. Replace the sodium chloride with the 100 ml container of HA 20% solution. Connect the infusion line of the particle filter with the IV access of the patient 5 (e.g. a flexible needle or the connector for an IV catheter). Adjust the flow rate to approximately 150 ml/h (for use without infusion pump and infusion by gravity, the roller clamp of the infusion line should be adjusted that 1 drop per second is falling in the dripping chamber).

4. After the HA container is empty, replace it with 100 ml sodium chloride 0.9% and rinse the infusion system with up to 100 ml in order to recover the remaining albumin from the infusion system without changing the flow rate.

4.2 Example B, for the use of 2 to 4 Hepalbin®-Adsorbents in a row

This example describes the use of 2 Hepalbin®-Adsorbents for the purification of 200 ml Albumin 20% solution. The application is pictured in **Fig. 1B**.

Two Hepalbin®-Adsorbents (3) and one particle filter (4) are needed. Also, one infusion line and an infusion pump are required.

1. Connect part 1 (200 ml sodium chloride), 2 (infusion line with an infusion pump), 3 (2 Hepalbin®-Adsorbents) and 4 (particle filter) as pictured in **Fig. 1B**.

2. During filling and pre-rinsing with the sodium chloride amount specified in table 1, the Hepalbin®-Adsorbent and the particle filter should be placed in a way that the fluid enters at the bottom and flows upwards. For achieving this, one could either use a plastic or metal clamp to hang the connected particle filter to the hook of the infusion stand which is usually situated at 1 meter height. This ensures a complete and almost bubble free filling of the Hepalbin®-Adsorbent and the particle filter. The fluid leaving the particle filter should be discarded until 200 ml are used, according to table 1.

3. Replace the sodium chloride with 200 ml of HA 20% solution (If more than one container is needed, containers can be replaced consecutively.). Connect the infusion line of the particle filter with the IV access of the patient 5 (e.g. a flexible needle or the connector for an IV catheter). Adjust the flow rate to approximately 300 ml/h. If the remaining sodium chloride in the system should not be infused or used, up to 100 ml can be discarded before the

Albutec GmbH	Produktinformation (deutsch): Hepalbin [®] -Adsorber Product Information (english): Hepalbin [®] -Adsorbent	SOPF 6-6 Revision 00 (Stand 2008-09) Technische Änderungen vorbehalten! Subject to change without notice!
---------------------	--	--

infusion line should be connected to the patient. This will reduce the dilution without risking significant loss of Albumin.

4. After the HA container is empty, replace it with sodium chloride 0.9% and rinse the infusion system with up to 150 ml in order to recover the remaining albumin from the infusion system without changing the flow rate.

According to this use, up to 600 ml Albumin solution 20% can be filtered with up to 4 Hepalbin[®]-Adsorbents in a row, provided that the pre- and post-rinsing volumes are used according to Table 1.

4.3 Example C, for the use of 6 Hepalbin[®]-Adsorbents, e.g. for Single Pass Albumin Dialysis (SPAD)

This example describes the use of 6 Hepalbin[®]-Adsorbents for the purification of 600 to 800 ml Albumin solution 20% and is pictured in **Fig 1C**. In order to maintain the pressure for perfusion in an acceptable range, two columns of 3 Hepalbin[®]-Adsorbents in a row have to be connected by a “Y”-connector* for a parallel flow. The outlet of each “column” will be connected by one particle filter for each, which are converged using a 3-way stopcock as used for intravenous infusion systems.

Using an infusion pump without a drop counting control mechanism may be preferred, as albumin tends to cause foam in the dripping chamber which may cause false alarms due to the missing signal induced by the drops.

1. Connect part **1** (appr. 600 ml sodium chloride) with part **2** (infusion line with an infusion pump) and use an “Y”-connector (**6**) to enable the connection of two rows of 3 Hepalbin[®]-Adsorbents (**3**) each. Connect to each row a particle filter (**4**) and use a 3-way stopcock (**7**) to have the two particle filter lines converging as pictured in **Fig. 1C**.

2. During filling and pre-rinsing, the Hepalbin[®]-Adsorbent and the particle filter should be placed in a way that the fluid enters at the bottom and flows upwards. For achieving this, one could use a bottle holder (**Fig. 2**) and a clamp (**Fig. 3**) to fix the cluster temporarily on the infusion stand. This positioning of “upside down” ensures a complete and almost bubble free filling of the Hepalbin[®]-Adsorbents and the particle filters. The fluid leaving the particle filter should be discarded until 600 ml are used.

3. Replace the sodium chloride with the container of HA 20% solution. Connect the 3-way stopcock with the collection bag (**5**). Adjust the flow rate to approximately 900 ml/h. If the remaining sodium chloride in the system should not be used, from now, up to 350 ml can be discarded before the infusion line must be connected. This will reduce the dilution without risking significant loss of Albumin.

4. After proceeding the whole amount of HA solution, replace the container with sodium chloride 0.9% and rinse the infusion system with up to 350 ml in order to recover the remaining Albumin from the infusion system without changing the flow rate.

* Two “Y”-connectors are to be found in each packing unit at 20 Hepalbin[®]-Adsorbents.

4.4 Example D, for the use of 3 Hepalbin[®]-Adsorbents in a row to purify 80g of Albumin for Extracorporeal Albumin Dialysis (ECAD)

This example describes the use of 3 Hepalbin[®]-Adsorbents for the purification of 400 ml Albumin 20%. It is practically relevant in MARS[®] (Molecular Adsorbents Recirculating System). The use of 3 adsorbents is pictured in **Fig. 1D**.

Using an infusion pump without a drop counting control mechanism may be preferred, as albumin tends to cause foam in the dripping chamber which may cause false alarms due to the missing signal induced by the drops.

1. Connect part **1** (appr. 300 ml sodium chloride), part **2** (infusion line with an infusion pump) and 3 Hepalbin[®]-Adsorbents (**3**) in a row with the particle filter (**4**) as pictured in **Fig. 1D**.

2. During filling and pre-rinsing with the sodium chloride, the Hepalbin[®]-Adsorbent and the particle filter should be placed in a way that the fluid enters at the bottom and flows upwards. For achieving this, one could use a bottle holder (**Fig. 2**) and a clamp (**Fig. 3**) to fix the cluster temporarily on the infusion stand. This ensures a complete and almost bubble free filling of the Hepalbin[®]-Adsorbent and the particle filter with sodium chloride. The fluid leaving the particle filter should be discarded until about 300 ml are used, according to Table 1.

3. Replace the sodium chloride with 400 ml of HA 20% solution (If more than one container is needed, it can be replaced consecutively.). Adjust the flow rate to 450-600 ml/h. After about 100 ml HA are proceeded, connect the receptacle bag for recovering the albumin.

4. After the 400 ml HA container is empty, replace it with sodium chloride 0.9% and rinse the infusion system with 200 to 250 ml in order to recover the remaining albumin from the infusion system without changing the flow rate.

4.5 Technical Support Devices

The following technical Support Devices can be used for applying the Hepalbin®-Adsorbent:

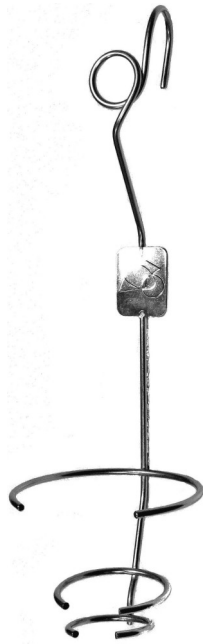


Figure 2: infusion bottle holder



Figure 3: coated clamp with hook

- Infusion bottle holder [Fig. 2] to fix the cluster [Fig. 4] in particular (to be found in standard hospitals)
- clamp with hook [Fig. 3] to fix the Hepalbin®-Adsorbent to the infusion bottle holder [Fig. 4] or to hang a single adsorbent on the infusion stand (can be delivered by Albutec)
- „Y“-connector (delivered with a unit at 20) and 3-way stopcock (to be found in standard hospitals)



Figure 4: Hepalbin®-Adsorbent (cluster of six)

5 Limitations

In clinical applications, only approved pharmaceutical sodium chloride 0.9% and albumin solutions are allowed to be used in the application of the Hepalbin®-Adsorbent.

6 Warnings

The Hepalbin®-Adsorbent:

- is a single use device;
- should not be exposed to pressures higher than 1.2 bar;
- is pyrogen free and steril only if the primary package is intact and not damaged;
- can be used only if not expired;
- requires sterile handling.

7 Data

The Hepalbin®-Adsorbent is capable of reducing octanoate and acetyltryptophanate from commercial, pharmaceutical albumin preparations which contain those substances in inphysiological concentrations (5.3 mol/mol albumin!).

One Hepalbin®-Adsorbent is designed to reduce the octanoate/albumin (and correspondingly acetyltryptophanate/albumin) molecular ratio from 5.3 to less than 0.3. This is guaranteed by the use of 1 Hepalbin®-Adsorbent for 20 to 27 g albumin at flow rates of approximately 150 ml/h per Hepalbin®-Adsorbent if 20% solutions are used. The flow rate can be increased for saving time, but more than doubling the flow rate per adsorbent will reduce the reduction significantly. If using 3 Hepalbin®-Adsorbents and not more than 400 ml Albumin 20% solution for example, the optimal reduction will occur at flow rates of up to 3 times 150 ml/h equals 450 ml/h.

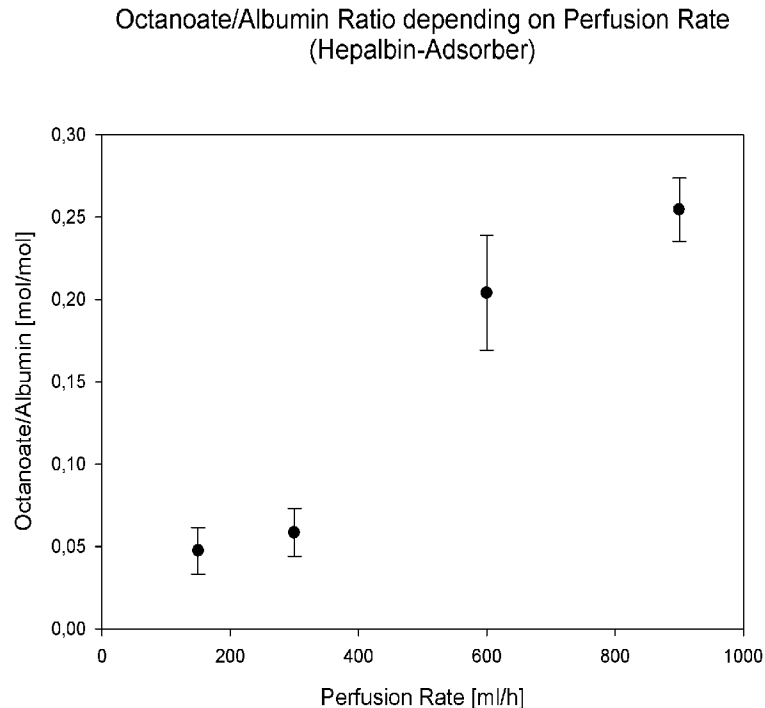


Figure 5: Octanoate concentration after proceeding 100 ml HA 20% per Hepalbin®-Adsorbent with different flow rates

8 Troubleshooting

One potential cause of poor performance is the insufficient filling of the device, which may cause air to remain in the Hepalbin®-Adsorbent and in the particle filter. This could cause

- a) ineffective use of the Hepalbin®-Adsorbent volume, which may cause less reduction of stabilizers
- b) ineffective use of the particle filter membrane area, which may cause higher pressure for the infusion pump or inability to infuse by gravity (if one adsorbent is used).

For prevention the adsorbent should be filled upside down that the fluid enters at the bottom. A small amount of bubbles in the Hepalbin®-Adsorbent is inevitable but not limiting. A slope of about 3 degree during filling is to the best advantage.

The air from the particle filter can be dispatched through the ventilation membrane by holding it up.

Under certain circumstances, air could enter the particle filter also via the "de-airing" access. This could be prevented by "clamping" the particle filter line when it is disconnected from the rinsing bags or the IV line.