

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cluvot 250 IE, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Cluvot 1250 IE, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans:

Cluvot är ett renframställt koncentrat av koagulationsfaktor XIII (FXIII) derivat från human plasma. Läkemedlet är ett vitt pulver.

En injektionsflaska innehåller nominellt 250 eller 1250 IE human koagulationsfaktor XIII. Cluvot innehåller cirka 62,5 IE/ml (250 IE/4 ml och 1250 IE/20 ml) human koagulationsfaktor XIII efter rekonstitution med 4 ml respektive 20 ml vatten för injektionsvätskor. Den specifika aktiviteten hos Cluvot är cirka 6-10 IE/mg protein.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Vitt pulver och klar, färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cluvot är avsett för vuxna och barn

- som profylax hos patienter med medfödd FXIII-brist och
- som perioperativ behandling av blödning i samband med operation av patient med medfödd FXIII-brist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

1 ml motsvarar cirka 62,5 IE, och 100 IE motsvarar 1,6 ml.

Viktigt:

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Dos

Doseringsregimen bör individanpassas med hänsyn till kroppsvikt, laboratorievärden och patientens kliniska tillstånd.

Doseringsschema för långtidsprofylax

Initial dos

- 40 internationella enheter (IE) per kg kroppsvikt
- Injektionshastigheten ska inte överskrida 4 ml per minut.

Efterföljande dosering

- Doseringen ska vägledas av den senaste lägsta aktivitetsnivå av faktor XIII, med administrering var 28:e dag (4 veckor) för att bibehålla en lägsta aktivitetsnivå av faktor XIII på ungefär 5-20 %.
- Justeringar av rekommenderad dosering med ± 5 IE per kg ska baseras på lägsta aktivitetsnivå av faktor XIII så som visas i tabell 1 samt patientens kliniska tillstånd.
- Doseringsjusteringar ska baseras på en specifik analysmetod med hög känslighet som utförs för att bestämma FXIII-nivåerna. Ett exempel på dosjustering med hjälp av Berichrom® standardaktivitetstest beskrivs nedan i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsjusteringar genom användning av Berichrom® aktivitetstest

Lägsta aktivitetsnivå av faktor XIII (%)	Dosförändring
En lägsta nivå på <5 %	Öka med 5 enheter per kg
En lägsta nivå på 5-20 %	Ingen förändring
Two lägsta nivåer på >20 %	Minska med 5 enheter per kg
En lägsta nivå på >25 %	Minska med 5 enheter per kg

Styrkan uttryckt i enheter har bestämts med hjälp av Berichrom® aktivitetstest, refererat till den nuvarande internationella standarden för human koagulationsfaktor XIII. Följaktligen motsvarar en enhet en internationell enhet.

Profylax innan operation

Efter patientens sista dos av långtidsprofylax om en operation är planerad:

- 21-28 dagar senare – administrera patientens hela profylaktiska dos direkt innan operation och ge nästkommande profylaktiska dos efter 28 dagar.
- 8-21 dagar senare – ytterligare en dos (hel eller partiell) kan administreras innan operation. Dosen ska vägledas av patientens FXIII-aktivitetsnivå och kliniska tillstånd och bör justeras i enlighet med halveringstiden för Cluvot.
- Inom 7 dagar efter sista dosen – eventuellt är ytterligare dosering inte nödvändig.

Justeringar av doseringen kan skilja från dessa rekommendationer och ska anpassas i varje enskilt fall utifrån FXIII-aktivitetsnivå och patientens kliniska tillstånd. Alla patienter bör noggrant observeras under och efter operationen.

Därför rekommenderas noggrann kontroll av ökningen i FXIII-aktivitet med en FXIII-analys. Vid större kirurgiskt ingrepp och allvarliga blödningar är syftet att uppnå nära normala värden (friska personer: 70-140%).

Pediatrik population

Dosering och administreringssätt till barn och ungdomar baseras på kroppsvikt och är därför generellt baserat på samma riktlinjer som för vuxna. Dos och/eller administreringsfrekvens för varje individ ska alltid vägledas av klinisk effekt och FXIII-aktivitetsnivå (se även avsnitt 5.1 och 5.2).

Äldre

Dosering och administreringssätt till äldre (>65 år) har inte dokumenterats i kliniska studier.

Administreringssätt

Efter beredning ska lösningen vara klar eller lätt opaliserande. Den färdigberedda lösningen ska värmas till rums- eller kroppstemperatur före administrering. Injicera eller infundera långsamt intravenöst i en separat injektions-/infusionslinje (medföljer produkten) med en hastighet som är behaglig för patienten. Injektions-/infusionshastigheten ska inte överskrida 4 ml per minut.

Patienten ska observeras för eventuella omedelbara reaktioner. Om någon reaktion inträffar, som kan ha samband med administreringen av Cluvot, ska infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas, beroende på patientens kliniska tillstånd.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Antihistaminer och kortikosteroider kan administreras som profylax till patienter med kända allergier mot produkten (med symtom såsom generell urtikaria, hudutslag, blodtrycksfall, dyspné).

Överkänslighetsreaktioner av allergisk typ kan förekomma i samband med Cluvot. Om symtom på överkänslighet inträffar (såsom nässelfeber, generell urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotension och anafylaxi) ska Cluvot-infusionen avbrytas omedelbart. Vid chock ska vedertagen medicinsk behandling för chockstillstånd tillämpas.

Vid förekomst av nya tromboser ska försiktighet iaktas med tanke på den fibrin-stabiliserande effekten som faktor XIII har.

Immunogenicitet

Utveckling av inhiberande antikroppar mot FXIII har setts hos patienter som får Cluvot. Patienter bör därför övervakas med avseende på eventuell uppkomst av inhiberande antikroppar. Förekomst av inhiberande antikroppar kan innebära att behandlingen inte är effektiv. Om den förväntade FXIII-aktiviteten inte uppnås eller om genombrottsblödning förekommer vid profylaxbehandling, ska koncentrationen av FXIII-inhiberande antikroppar mätas.

Information till patienter på saltfattig kost

Cluvot innehåller 124,4-195,4 mg (5,41-8,50 mmol) natrium per dos (40 IE/kg kroppsvikt – för en medelvikt på 70 kg), om den rekommenderade dosen (2800 IE = 44,8 ml) ges. Detta ska beaktas hos patienter som ordinerats en saltfattig kost.

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade från humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva steg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtas anses vara effektiva för höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B virus (HBV) och hepatit C virus (HCV) och för icke-höljeförsedda hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19 virus.

Det rekommenderas bestämt att produktnamn och tillverkningsnummer noteras varje gång Cluvot administreras till en patient, detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens tillverkningsbatch.

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) ska övervägas till patienter som regelbundet/upprepat får läkemedel framställda ur human plasma.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade data för användning av Cluvot under graviditet har inte visat några negativa effekter under förloppet av gestationen och den peri- eller postnatale utvecklingen.

Cluvot kan användas under graviditet när detta anses nödvändigt.

Amning

Det finns inga data på utsöndring av Cluvot i bröstmjolk. Baserat på att detta är en stor molekyl är utsöndring i bröstmjolk inte trolig och beroende på dess proteinegenskaper är absorption av intakta molekyler hos barnet också osannolikt. Cluvot kan därför användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data angående effekten av Cluvot på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Nedanstående biverkningar baseras på erfarenhet som erhållits efter marknadsföring.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan anger biverkningar enligt MedDRAs organklassificering. Frekvenser anges enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Organklass enligt MedDRA	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Allergisk/anafylaktisk reaktion (såsom generaliserad urtikaria, hudutslag, blodtrycksfall, dyspné)	Sällsynta
	Utveckling av inhibitorer mot FXIII	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Förhöjd kroppstemperatur	Sällsynta

Om allergiska/anafylaktiska reaktioner uppstår måste administreringen av Cluvot omedelbart avbrytas och lämplig behandling påbörjas. Vid chock ska vedertagen medicinsk behandling för chocktillstånd tillämpas.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för barn och ungdomar har i kliniska studier visat sig överensstämma med den för vuxna.

För säkerhet beträffande överföring av smittoämnen, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Koagulationsfaktor XIII

ATC-kod: B02B D07

Faktor XIII sammanför aminogruppen lysin med glutamin genom dess enzymatiska aktivitet (transamidasaktivitet) vilket leder till tvärbinding av fibrinmolekylerna. Fibrins tvärbinding och stabiliserande egenskaper gynnar penetrering av fibroblaster och underlättar sårsläkning.

Pediatrisk population

I kliniska studier inkluderande patienter med medfödd FXIII-brist yngre än 18 år var profylaktisk administrering av Cluvot var 28:e dag framgångsrikt i att upprätthålla en lägsta FXIII-aktivitetsnivå på cirka 5-20%.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Läkemedlet administreras intravenöst och är därmed omedelbart tillgängligt i plasma med en plasmakoncentration motsvarande den administrerade dosen.

Eliminering

Den biologiska halveringstiden för Cluvot hos patienter med medfödd brist på FXIII var $6,6 \pm 2,29$ dagar (medelvärde $\pm$ SD). Cluvot metaboliseras på samma sätt som endogen koagulationsfaktor XIII.

Följande tabell ger en överblick över farmakokinetiska parametrar (vuxna från och med 18 års ålder):

Parameter	Median (min-max)
$AUC_{ss, 0-inf}$ (enheter·h/ml)	182,9 (133,5-300,2)
$C_{ss, max}$ (enheter/ml)*	0,9 (0,6-1,2)
$C_{ss, min}$ (enheter/ml)*	0,07 (0,0-0,16)
T_{max} (h)	1,2 (0,7-4,2)
Halveringstid (dagar)	7,8 (3,1-11,02)
Cl (ml/h/kg)	0,22 (0,13-0,30)
V_{ss} (ml/kg)	49,4 (31,65-62,91)
MRT (dagar)	11,7 (5,7-17,02)

$AUC_{ss, 0-inf}$ = Area under plasmakoncentrationskurvan från tid 0 till oändlighet vid steady state.

*100% aktivitet motsvarar 1 enhet/ml

$C_{ss, max}$ = Högsta koncentration vid steady state

$C_{ss, min}$ = Lägsta koncentration vid steady state

T_{max} = Tid till högsta koncentration

Cl = Clearance

V_{ss} = Distributionsvolym vid steady state

MRT = mean residence time

Pediatrisk population

Av 188 försökspersoner i kliniska studier på humant FXIII-koncentrat var 117 försökspersoner yngre än 18 år vid tiden för inkludering i studien (1 månad till <2 år, n=17; 2 till <12 år, n=62; 12 till <16 år, n=30; 17 till 18 år, n=8). I den farmakokinetiska studien PK2002 var 5 av 14 försökspersoner i åldern 2 till <18 års ålder (2-11 år, n=3; 12-16 år, n=2; 17 till 18 år, n=0). Försökspersoner yngre än 16 år uppvisade en kortare halveringstid och snabbare clearance ($t_{1/2}$: $5,7 \pm 1,00$ dagar; clearance: $0,291 \pm 0,12$ ml/h/kg) jämfört med vuxna ($t_{1/2}$: $7,1 \pm 2,74$ dagar, clearance: $0,22 \pm 0,07$ ml/h/kg).

Läkemedlet har kortare halveringstid och snabbare clearance hos barn jämfört med hos vuxna.

Eftersom doseringen avgörs av patients vikt och justeras enligt lägsta FXIII-aktivitet, individuellt i alla åldersgrupper, krävs dock ingen justering av dosen baserat på ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cluvot innehåller proteiner som framställs från human plasma och som verkar på samma sätt som humana plasmaproteiner.

Toxicitetsstudier på djur med engångsdoser och upprepad dosering av Cluvot visade inte på någon toxisk potential av Cluvot.

Studier på reproduktion och embryofetal utveckling har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Humant albumin, glukosmonohydrat, natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering)

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Cluvot får inte blandas med andra läkemedel, lösningar eller spädningsvätskor förutom de som nämns i avsnitt 6.6 och ska då administreras via en separat infusionslinje.

6.3 Hållbarhet

3 år

Används före utgångsdatum som anges på förpackning och behållare.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Av mikrobiologiska skäl, ska beredningen användas omedelbart. Om så inte sker ska förvaringstiden inte överstiga 4 timmar i rumstemperatur. Den färdigberedda lösningen ska inte förvaras i kyl eller frys.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska:

250 IE:

Pulver: injektionsflaska av ofärgat glas, förseglad med gummipropp (bromobutyl), aluminiumförsegling och plastlock.

Spädningsvätska (vatten för injektionsvätskor): injektionsflaska av ofärgat glas

1250 IE:

Pulver: injektionsflaska av ofärgat glas, förseglad med gummipropp (bromobutyl), aluminiumförsegling och plastlock.

Spädningsvätska (vatten för injektionsvätskor): injektionsflaska av ofärgat glas

Förpackningsutförande:

Förpackning med 250 IE:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med 4 ml vatten för injektionsvätskor
- 1 överföringsset med filter 20/20 (Mix2Vial)
- Tillbehör för administrering (innerkartong):
- 1 engångsspruta (5 ml)
- 1 venpunktionsset
- 2 alkoholtorkar
- 1 icke-sterilt plåster

Förpackning med 1250 IE:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med 20 ml vatten för injektionsvätskor
- 1 överföringsset med filter 20/20 (Mix2Vial)
- Tillbehör för administrering (innerkartong):
- 1 engångsspruta (20 ml)
- 1 venpunktionsset
- 2 alkoholtorkar
- 1 icke-sterilt plåster

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

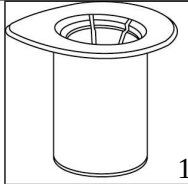
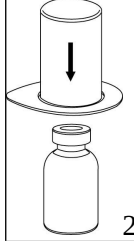
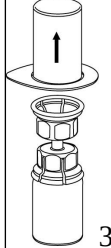
Allmänna instruktioner

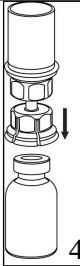
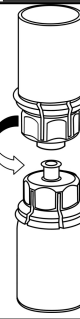
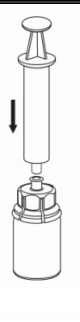
Lösningen ska vara klar eller lätt opaliserande. Efter filtrering/fyllning av sprutan (se nedan) ska den färdigberedda lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan administrering. Lösning som är synbart grumlig eller som innehåller fällning eller partiklar ska inte användas.

Beredning och fyllning av sprutan ska ske under aseptiska förhållanden.

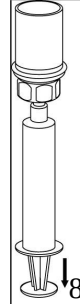
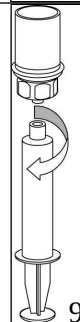
Beredning

Värm vätskan till rumstemperatur. Avlägsna plastlocket både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med vätska. Behandla gummipropparnas ytor med antiseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.

	1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Ta inte ut Mix2Vial-setet ur blisterförpackningen!
	2. Placera injektionsflaskan med vätska på en plan, ren yta och håll fast injektionsflaskan stadigt. Ta blisterförpackningen med Mix2Vial-setet och tryck spetsen på den blå adapterdelen rakt ner genom proppen på injektionsflaskan med vätska.
	3. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att ovanifrån ta tag om kanten och dra rakt upp . Se till att endast blisterförpackningen tas bort, inte Mix2Vial-setet.

		4. Ställ injektionsflaskan med pulver på ett plant och fast underlag. Vänd injektionsflaskan med vätska med det fastsatta Mix2Vial-setet och tryck spetsen på den transparenta adapterdelen rakt ner genom proppen på injektionsflaskan med pulver. Vätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med pulver.
		5. Fatta tag i den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med pulver sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där injektionsflaskan med vätska sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet i två delar. Kassera injektionsflaskan med vätska med den blå Mix2Vial-delen fastsatt.
		6. Rotera försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte injektionsflaskan.
		7. Dra in luft i en tom, steril spruta. Medan injektionsflaskan med pulver står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-lock inpassningen på Mix2Vial-delen. Spruta in luft i injektionsflaskan.

Fyllning av spruta och administrering

		8. Med sprutkolven intryckt, vänds injektionsflaskan upp och ned tillsammans med set och spruta. Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt föra kolven tillbaka.
		9. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptorn från sprutan.

Var noggrann med att se till att inget blod kommer in i den fyllda sprutan eftersom det finns en risk för att blodet kan koagulera i sprutan och fibrinkoagel administreras till patienten.

Beredningen ska administreras i en separat injektions-/infusionslinje (medföljer produkten) genom långsam intravenös injektion/infusion med en hastighet som inte får överstiga 4 ml per minut.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 IE: 48882
1250 IE: 48883

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-04-24/2019-03-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-10