

14. januar 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Cluvot, pulver og solvens til injektions- og infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
28667

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Cluvot

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

Cluvot er et rensat koncentrat af koagulationsfaktor XIII (FXIII). Det udvindes af humant plasma og fremstår som et hvidt pulver.

Et hætteglas indeholder nominelt 250 eller 1250 IE human plasmakoagulationsfaktor XIII. Cluvot indeholder ca. 62,5 IE/ml (250 IE/4 ml og 1250 IE/20 ml) human plasmakoagulationsfaktor XIII efter rekonstitution med henholdsvis 4 og 20 ml vand til injektionsvæske.

Cluvots specifikke aktivitet er ca. 6-10 IE/mg protein.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning.
Hvidt pulver og klar, farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cluvot er indiceret til voksne og pædiatriske patienter

- som profylakse af medfødt faktor XIII-mangel og
- som perioperativ behandling af kirurgiske blødninger i forbindelse med medfødt FXIII-mangel.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

1 ml svarer til ca. 62,5 IE, og 100 IE svarer til 1,6 ml.

Vigtigt:

Den mængde, som skal administreres, og administrationshyppigheden bør tilpasses den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde.

Dosering

Behandlingsregimet skal tilpasses den enkelte patients legemsvægt, laboratorieværdier og kliniske tilstand.

Behandlingsplan ved standardprofylakse

Initialdosis

- 40 internationale enheder (IE) pr. kg legemsvægt
- Injektionshastigheden må ikke overstige 4 ml i minuttet.

Efterfølgende doser

- Beregning af dosis bør baseres på det seneste bundniveau for FXIII-aktivitet med administration hver 28. dag (hver 4. uge) for at vedligeholde et bundniveau for FXIII-aktivitet på ca. 5-20 %.
- De anbefalede dosisjusteringer på ± 5 IE pr. kg skal baseres på bundniveauet for FXIII-aktivitet som vist i tabel 1 og på patientens kliniske tilstand.
- Dosisjusteringer bør udføres ud fra en specifik, følsom kvantitativ analyse til bestemmelse af FXIII-aktivitet. Et eksempel på dosisjustering ved hjælp af Berichrom[®] standardanalyse af aktivitet fremgår af tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Dosisjustering ved hjælp af Berichrom[®] aktivitetsanalyse

Faktor XIII-aktivitet bundniveau (%)	Dosisændring
1 bundværdi på <5 %	Øges med 5 enheder pr. kg
Bundværdi på 5-20 %	Ingen ændring
2 bundværdier på >20 %	Reduceres med 5 enheder pr. kg
1 bundværdi på >25 %	Reduceres med 5 enheder pr. kg

Styrken udtrykt i enheder bestemmes ved hjælp af Berichrom[®] aktivitetsanalyse med reference til den gældende internationale standard for koagulationsfaktor XIII i plasma. Derfor svarer en enhed til en international enhed.

Profylakse før kirurgi

Efter patientens sidste rutinemæssige profylaktiske dosis ved planlagt kirurgi:

- Mellem 21 og 28 dage senere – administrer patientens fulde profylaktiske dosis umiddelbart før indgrebet. Den næste profylaktiske dosis gives så 28 dage derefter.
- Mellem 8 og 21 dage senere – der kan administreres en supplerende dosis (eller del af dosis) før indgrebet. Dosis bør vejledes af patientens FXIII-aktivitet og kliniske tilstand, og den skal justeres i henhold til Cluvots halveringstid.
- Inden for 7 dage efter sidste dosis – yderligere doser vil måske ikke være nødvendige.

Justering af dosis kan afvige fra disse anbefalinger og skal tilpasses den enkelte patient ud fra dennes FXIII-aktivitet og kliniske tilstand. Alle patienter bør monitoreres nøje under og efter kirurgi.

Det anbefales derfor at monitorere stigningen i FXIII-aktivitet ved hjælp af en FXIII-analyse. I tilfælde af et større kirurgisk indgreb og svære blødninger er formålet at opnå tilnærmelsesvis normale værdier (raske personer: 70 % - 140 %).

Pædiatrisk population

Dosering og administration til børn og unge baseres på legemsvægt og følger derfor generelt samme retningslinjer som hos voksne. Hos den enkelte person skal dosis og/eller hyppighed af administration altid vejledes af den kliniske effektivitet og niveauet af FXIII-aktivitet (se pkt. 5.1 og 5.2).

Ældre

Dosering og administration til ældre (> 65 år) er ikke dokumenteret i kliniske studier.

Administration

Efter rekonstitution skal opløsningen være klar eller let opaliserende. Den tilberedte opløsning bør opvarmes til stue- eller legemstemperatur før administration. Gives som langsom intravenøs injektion eller infusion i et separat injektions-/infusionssæt (leveres sammen med præparatet) med en hastighed, som er behagelig for patienten. Injektions- eller infusionshastigheden må ikke overstige omkring 4 ml i minuttet.

Patienten skal holdes under observation for akutte reaktioner. Hvis der opstår en reaktion, som kan være relateret til administration af Cluvot, skal infusionshastigheden nedsættes eller infusionen afbrydes afhængigt af patientens kliniske tilstand.

Vedrørende instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hos patienter med kendt allergi over for lægemidlet (med symptomer som generaliseret urticaria, udslæt, blodtryksfald, dyspnø) kan antihistaminer og kortikosteroider gives profylaktisk.

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med Cluvot. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed (såsom urticaria, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi), skal infusionen af Cluvot omgående afbrydes. Shock skal behandles i henhold til gældende retningslinjer.

Forsigtighed tilrådes ved tilfælde af ny trombose på grund af den fibrin-stabiliserende virkning af FXIII.

Immungenicitet

Der er påvist udvikling af hæmmende antistoffer mod FXIII hos patienter, der fik Cluvot, og patienterne bør derfor overvåges for udvikling af sådanne inhibitorer. Forekomst af hæmmende antistoffer kan manifestere sig som et utilstrækkeligt respons på behandlingen. Hvis et sådant må forventes, opnås der ikke plasmaniveauer med FXIII-aktivitet, eller i

tilfælde af gennembrudsblødning under profylaktisk behandling, skal koncentrationen af hæmmende antistoffer mod FXIII bestemmes.

Oplysning til patienter på saltfattig diæt

Cluvot indeholder 124,4 til 195,4 mg (5,41 til 8,50 mmol) natrium pr. dosis (40 IE/kg legemsvægt ved en gennemsnitsvægt på 70 kg) ved administration af den anbefalede dosis (2800 IE = 44,8 ml). Dette bør tages i betragtning for patienter, som er på natrium- eller saltfattig diæt.

Virussikkerhed

Standardforholdsregler til at forhindre, at der overføres infektioner fra lægemidler, som er fremstillet ud fra humant blod eller plasma, omfatter selektion af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt indførelse af effektive trin i fremstillingen til inaktivering/eliminering af virus. Trods dette kan risikoen for overførsel af smitstoffer ikke fuldstændig udelukkes ved administration af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nyttilkomne vira samt andre patogener.

Forholdsreglerne anses for effektive mod kappebærende virus såsom human immunodefekt-virus (hiv), hepatitis B (HBV) og hepatitis C (HBV) og for de uindkapslede vira hepatitis A (HAV) og parvovirus B19.

Det anbefales kraftigt at notere batchnummer og produkt navn, hver gang Cluvot administreres til en patient, for at kunne følge koblingen mellem patienten og det pågældende batch.

Passende vaccination (hepatitis A og B) anbefales generelt til patienter, der regelmæssigt/gentagne gange får humane plasmabaserede lægemidler.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der er ingen data om Cluvots virkninger på fertilitet.

Graviditet

De begrænsede data om klinisk anvendelse af Cluvot under graviditet viste ingen negative virkninger på graviditetsforløb og peri- og postnatal udvikling. Om nødvendigt kan Cluvot anvendes under graviditet.

Amning

Der er ingen data om udskillelse af Cluvot i human mælk. På grund af den store molekylstørrelse er det usandsynligt, at lægemidlet udskilles i mælk, og på grund af dets proteinlignende natur er det også usandsynligt, at spædbørn absorberer intakte molekyler. Cluvot kan derfor anvendes under amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er baseret på erfaringer efter markedsføringen.

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Tabellen nedenfor er opstillet i henhold til MedDRAs systemorganklasser. Hyppighed evalueres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasser iht. MedDRA	Bivirkning	Hyppighed
Immunsystemet	Allergoide/anafylaktoide reaktioner (såsom generaliseret urticaria, udslæt, blodtryksfald, dyspnø)	Sjældne
	Udvikling af inhibitorer mod FXIII	Meget sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Temperaturstigning	Sjælden

I tilfælde af allergoide-anafylaktoide reaktioner skal administration af Cluvot straks afbrydes, og der skal indledes passende behandling. Shock skal behandles i henhold til gældende retningslinjer.

Pædiatrisk population:

I kliniske studier adskiller pædiatriske patienters sikkerhedsprofil sig ikke fra profilen hos voksne.

Vedrørende sikkerhed i forbindelse med smitstoffer, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

4.10 Udlevering

BEGR – kun til sygehuse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B02B D07. BlodkoagulationsfaktorXIII.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Faktor XIII forbinder lysins aminogruppe med glutamin ved hjælp af sin enzymatiske funktion (transamidaseaktivitet), hvorved den fører til tværbinding af fibrinmolekyler. Tværbinding og stabilisering af fibrin fremmer penetration af fibroblaster og dermed sårheling.

Pædiatrisk population

I kliniske studier, der omfattede forsøgspersoner med medfødt FXIII-mangel <18 år, opnåede profylaktisk administration af Cluvot hver 28. dag vedligeholdelse af et bundniveau for FXIII-aktivitet på ca. 5 % til 20 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Lægemidlet indgives intravenøst og er derfor umiddelbart biotilgængeligt i en plasmakoncentration svarende til den indgivne dosis.

Elimination

Hos patienter med medfødt FXIII-mangel blev Cluvots biologiske halveringstid bestemt til at være $6,6 \pm 2,29$ dage (middel \pm SD). Cluvot metaboliseres på samme måde som endogen FXIII.

Se oversigten over de farmakokinetiske parametre (voksenpopulationen/fra og med 18 år) i tabellen nedenfor:

Parametre	Median (min-max)
AUC _{ss, 0-inf} (enheder•timer/ml)	182,9 (133,5-300,2)
C _{ss, max} (enheder/ml)*	0,9 (0,6-1,2)
C _{ss, min} (enheder/ml)*	0,07 (0,0-0,16)
T _{max} (timer)	1,2 (0,7-4,2)
Halveringstid [dage]	7,8 (3,1-11,02)
CL [ml/timer/kg]	0,22 (0,13-0,30)
V _{ss} [ml/kg]	49,4 (31,65-62,91)
MRT [dage]	11,7 (5,7-17,02)

AUC_{ss, (0-inf)} = Areal under plasmakoncentrationskurven fra tid = 0 til uendelig ved steady state

* 100 % aktivitet svarer til 1 enhed/ml

C_{ss, max}: Maksimal koncentration ved steady state

C_{ss, min}: Bundkoncentration ved steady state

T_{max}: Tid til maksimal koncentration

CL: Clearance

V_{ss}: Fordelingsvolumen ved steady state

MRT = Mean residence time

Pædiatrisk population

Af de 188 unikke forsøgspersoner i de kliniske studier af (humant) faktor XIII-koncentrat var 117 personer < 18 år på tidspunktet, hvor de indgik i studiet (1 måned til <2 år, n= 17; 2 til <12 år, n=62; 12 til <16 år, n= 30; 17 til 18 år, n=8). I det farmakokinetiske studie PK 2002 var 5 af de 14 forsøgspersoner i alderen 2 til < 18 år (2-11 år, n= 3; 12-16 år, n=2; 17-8 years, n=0). Forsøgspersoner under 16 år havde kortere halveringstid og hurtigere clearance (halveringstid: 5,7±1,00 dage; clearance: 0,291±0,12 ml/timer/kg) i forhold til voksne (halveringstid: 7,1 ± 2,74 dage, clearance: 0,22 ± 0,07 ml/timer/kg).

Lægemidlet har kortere halveringstid og hurtigere clearance hos børn end hos voksne. Da doseringen for alle aldersgrupper fastsættes ud fra personens vægt og reguleres ud fra bundniveauet for FXIII-aktivitet, er der ikke behov for aldersrelateret dosering.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Cluvot indeholder proteiner, der stammer fra humant plasma og virker som humane plasmaproteiner.

I dyrestudier af toksicitet efter en enkelt dosis og gentagne doser Cluvot blev der ikke fundet potentiale for toksicitet.

Der er ikke udført studier af reproduktion og embryoets/fostrets udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver:

Humant albumin

Glucosemonohydrat

Natriumchlorid

NaOH (til justering af pH)

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Cluvot må ikke blandes med andre lægemidler, fortyndingsmidler eller solvenser end dem, der er anført under pkt. 6.6, og det skal administreres via en separat infusionslange.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der står på pakningen og beholderen.

Kemisk og fysisk holdbarhed efter åbning er påvist i 24 timer ved ≤ 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke administreres med det samme, må opbevaringstiden ikke overstige 4 timer ved stuetemperatur. Den rekonstituerede opløsning må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

250 IE

Pulver: hætteglas af farveløst glas forseget med gummiprop (brombutylgummi), aluminiumshætte og plastlukke.

Solvens (vand til injektionsvæsker): hætteglas af farveløst glas.

1250 IE

Pulver: hætteglas af farveløst glas forseget med gummiprop (brombutylgummi), aluminiumshætte og plastlukke.

Solvens (vand til injektionsvæsker): hætteglas til injektion af farveløst glas.

Udlevering:

Pakning med 250 IE

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med 4 ml vand til injektionsvæsker

1 overførselssæt med filter 20/20 (Mix2Vial)

Tilbehør til administration (indre æske):

1 engangssprøjte (5 ml)

1 venepunktursæt

2 alkoholservietter

1 ikke-sterilt plaster

Pakning med 1250 IE

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med 20 ml vand til injektionsvæsker

1 overførselssæt med filter 20/20 (Mix2Vial)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Tilbehør til administration (indre æske):

1 engangssprøjte (20 ml)

1 venepunktursæt

2 alkoholservietter

1 ikke-sterilt plaster

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

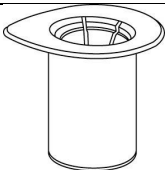


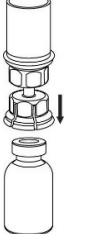
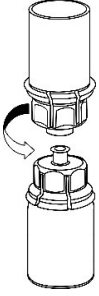

Generel vejledning

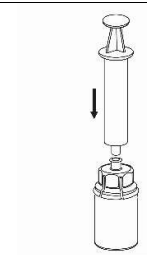
Opløsningen skal være klar eller let opaliserende. Efter filtrering/fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal det rekonstituerede præparat kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning, før det indgives. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er grumset, eller hvis den stadig indeholder fnug eller partikler.

Rekonstitution af opløsning og fyldning af sprøjten skal ske under aseptiske forhold.



Tilberedning af opløsningen

Opvarm solvenset til stuetemperatur. Fjern plastlukkerne på hætteglassene med pulver og solvens. Rengør propperne udenpå med en aseptisk opløsning, og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakken åbnes.

 1	1. Åbn Mix2Vial-pakken ved at trække forseglingen af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakken!
 2	2. Placer hætteglasset med solvens på en plan, ren overflade, og hold fast i hætteglasset. Tag pakken med Mix2Vial-sættet, og tryk spidsen af den blå adapter-ende lige ned solvenshætteglassets prop.
 3	3. Fjern forsigtigt emballagen fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække lodret opad. Sørg for kun at fjerne emballagen - ikke selve Mix2Vial-sættet.
 4	4. Placer hætteglasset med pulver på et plant og fast underlag. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret, og tryk spidsen af det transparente mellemstykke lige ned gennem proppen på hætteglasset med solvens. Solvensen vil automatisk blive overført til hætteglasset med pulver.
 5	5. Tag med den ene hånd fat i den side af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret, og med den anden hånd fat i den side af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret, og skil sættet forsigtigt ad i to dele. Kasser solvenshætteglasset med det blå Mix2Vial-sæt monteret.
 6	6. Roter forsigtigt hætteglasset med pulver med det transparente mellemstykke monteret, indtil pulveret er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.

 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Monter sprøjten på Mix2Vial's luer lock-fatning, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset.</p>
--	--

Fyldning af sprøjte og administration

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Hold stemplet i bund, og vend op og ned på hætteglasset (sammen med sæt og sprøjte). Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Nu er opløsningen blevet overført til sprøjten. Hold godt fast om sprøjten (hold sprøjten med stemplet nedad), og afmonter det transparente Mix2Vial-sæt fra sprøjten.</p>

Sørg omhyggeligt for, at der ikke kommer blod op i den fyldte sprøjte, da der er risiko for, at blodet kunne koagulere i sprøjten, hvorved patienten kunne få administreret fibrinpropper.

Efter rekonstitution skal opløsningen administreres i et separat injektions-/infusionssæt (leveres sammen med præparatet) som langsom intravenøs injektion med en hastighed, der ikke overstiger 4 ml i minuttet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant
CSL Behring AB
Berga Backe 2
SE-18217 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

250 IE: 51946

1250 IE: 51947

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

14. januar 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
7. september 2018