

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cluvot 250 IU injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Cluvot 1250 IU injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Cluvot on puhdistettu konsentraatti ihmisen plasman hyytymistekijää XIII (FXIII). Se on valkoinen kuiva-aine.

Jokainen injektio-pullo sisältää 250 tai 1250 IU ihmisen veren hyytymistekijää XIII. Kun valmiste on saatettu käyttöön sekoittamalla 250 IU:n injektio-pullo 4 ml:aan tai 1250 IU:n injektio-pullo 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää noin 62,5 IU/ml (250 IU / 4 ml ja 1250 IU / 20 ml) ihmisen plasman hyytymistekijää XIII. Cluvotin spesifinen aktiivisuus on noin 6–10 IU/mg proteiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Valkoinen jauhe ja kirkas väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cluvot on tarkoitettu aikuisille ja pediatriisille potilaille

- hyytymistekijä XIII:n (FXIII:n) synnynnäisen puutoksen estohoitoon
- leikkauksen aikaisen verenvuodon hoitoon synnynnäisen FXIII:n puutoksen yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

1 ml vastaa noin 62,5 IU:ta, ja 100 IU vastaa 1,6 ml:aa.

Tärkeää:

Annettava määrä ja antotiheys on aina sovittava kullekin potilaalle yksilöllisen kliinisen tehon mukaan.

Annostus

Annostus on yksilöllinen potilaan painon, laboratorioarvojen ja kliinisen tilan mukaan.

Annostus rutiiniluonteisessa estohoidossa

Aloituseros

- 40 kansainvälistä yksikköä (IU) per painokilo (IU/kg)
- Injektionopeus ei saa ylittää 4 ml:aa minuutissa.

Seuraavat annokset

- Annos määritellään viimeisimmän pienimmän FXIII -aktiivisuuden perusteella, ja antotiheys on kerran 28 vuorokaudessa (4 viikossa), jotta pienimpänä FXIII -aktiivisuutena säilyy noin 5–20 %.
- Annosmuutossuosituksen ± 5 IU/kg pitää perustua taulukossa 1 esitettyyn pienimpään FXIII -aktiivisuuteen ja potilaan kliiniseen tilaan.
- Annosmuutokset on toteutettava FXIII -pitoisuuden spesifisen herkän määrittämisen perusteella. Taulukossa 1 esitetään esimerkki annosmuutoksesta standardin Berichrom[®]-aktiivisuusmäärittämisen perusteella.

Taulukko 1. Annosmuutos Berichrom[®]-aktiivisuusmäärittämisen perusteella

Hyytymistekijän XIII pienin aktiivisuus (%)	Annosmuutos
Pienin pitoisuusmäärittämistulos kerran < 5 %	Suurena 5 yksikköä/kg
Pienin pitoisuusmäärittämistulos 5–20 %	Ei muutosta
Pienin pitoisuusmäärittämistulos kaksi kertaa > 20 %	Pienennä 5 yksikköä/kg
Pienin pitoisuusmäärittämistulos kerran > 25 %	Pienennä 5 yksikköä/kg

Yksikköinä ilmoitettu teho on määritetty Berichrom[®]-aktiivisuusmäärittämällä, johon viitataan voimassa olevassa veren hyytymistekijän XIII kansainvälisessä standardissa (International Standard for Blood Coagulation Factor XIII, Plasma). Yksikkö vastaa siten kansainvälistä yksikköä (International Unit).

Estohoito ennen leikkausta

Jos potilaalle suunnitellaan leikkausta ja hän on saanut viimeisen tavanomaisen estohoitoannoksen:

- 21–28 vuorokauden kuluttua: potilaalle annetaan juuri ennen leikkausta koko estohoitoannos, ja seuraava estohoitoannos annetaan 28 vuorokauden kuluttua.
- 8–21 vuorokauden kuluttua: ennen leikkausta voidaan antaa lisäannos (koko annos tai osa-annos). Annos pitää määrittää potilaan FXIII -aktiivisuuden ja kliinisen tilan mukaan ja sovitettava Cluvot-valmisteen puoliintumisajan mukaan.
- 7 vuorokauden kuluessa viimeisimmästä annoksesta: lisäannosta ei välttämättä tarvita.

Annosmuutokset saattavat poiketa näistä suosituksista ja niiden pitää olla yksilöllisiä FXIII -aktiivisuuden ja potilaan kliinisen tilan mukaan. Kaikkia potilaita on seurattava tarkoin leikkauksen aikana ja sen jälkeen.

Näin ollen FXIII:n aktiivisuuden lisääntymistä suositellaan seuraamaan FXIII:n määritysten avulla. Jos potilaalle tehdään suuri leikkaus ja verenvuodot ovat oletettavasti runsaita, tavoitteena on saavuttaa lähes normaaliarvot (terveet yksilöt: 70–140 %).

Pediatriset potilaat

Lapsille ja nuorille käytettävä annos ja antotapa perustuvat painoon, joten heihin voi yleensä soveltaa samoja ohjeita kuin aikuisiin. Annos ja/tai antotiheys on kussakin tapauksessa määritettävä kliinisen tehon ja FXIII:n aktiivisuuden perusteella. (Ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2.)

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden (> 65-vuotiaiden) annostusta ja antotapaa ei ole dokumentoitu kliinisissä tutkimuksissa.

Antotapa

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen. Valmiste on lämmitettävä ennen antoa huoneen- tai kehonlämpöiseksi. Anna hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon erillisellä

injektio-/infuusiolaitteella (mukana pakkauksessa) nopeudella, joka tuntuu potilaasta miellyttävältä. Injektio- tai infuusionopeus ei saa ylittää noin 4 ml:aa minuutissa.

Tarkkaile potilasta välittömien reaktioiden havaitsemiseksi. Jos Cluvot-valmisteen antoon mahdollisesti liittyvä reaktio ilmaantuu, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusion anto on lopetettava sen mukaan, miten potilaan kliininen tila edellyttää.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaan tiedetään olevan allerginen valmisteelle (oireita ovat mm. yleistynyt urtikaria, ihottuma, verenpaineen lasku, hengenahdistus), estohoitona voidaan antaa antihistamiinia ja kortikosteroideja. Allergiatiyypiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Cluvotin käytön yhteydessä. Jos yliherkkyysreaktioiden merkkejä (kuten urtikaria, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia) ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi. Jos potilas joutuu sokkiin, on noudatettava voimassa olevia sokin hoitotoimenpiteitä.

Jos potilaalla on äskettäin ollut tromboosi, hoidossa pitää olla varovainen, koska hyytymistekijä XIII vaikuttaa fibriiniä stabiloivasti.

Immunogeenisuus

Cluvot-hoitoa saaneilla potilailla on todettu neutraloivien vasta-aineiden kehittymistä hyytymistekijälle XIII. Potilaita on siksi seurattava neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen havaitsemiseksi. Neutraloivat vasta-aineet voivat ilmetä riittämättömänä hoitovasteena. Jos on oletettavissa, ettei FXIII -aktiivisuutta saavuteta plasmassa tai jos estohoidon aikana esiintyy verenvuotoja, FXIII:aa neutraloivat vasta-ainepitoisuudet on mitattava.

Huomautus potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus

Cluvot sisältää natriumia 124,4–195,4 mg (5,41–8,50 mmol) per annos (40 IU/keskimäärin 70 kg:n painoinen potilas), jos annetaan suositeltu annos (2800 IU = 44,8 ml). Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Virusturvallisuus

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistetuista lääkevalmisteista aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistuksenaikaiset tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV)-, hepatiitti B (HBV) - ja hepatiitti C (HCV) -viruksiin sekä vaipattomiin viruksiin kuten hepatiitti A -virus ja parvovirus B19.

Valmisteen nimi ja eränumero kehoitetaan kirjaamaan Cluvot-valmisteen jokaisen antokerran yhteydessä, jotta potilas ja valmiste-erä voidaan yhdistää.

Ihmisen plasmasta valmistettuja valmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on tavallisesti harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ottamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cluvot-valmisteen kliinisestä käytöstä raskauden aikana on vähän tietoa, mutta tiedot eivät viittaa raskauden kulkuun tai peri- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin. Cluvot-valmisteen käyttöä voidaan harkita raskauden aikana, jos tarpeen.

Imetys

Ei ole tietoa FXIII:n erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Suuren molekyylikoon perusteella erittymisen ihmisen rintamaitoon on kuitenkin epätodennäköistä, ja valmisteen proteiiniiluonteen vuoksi ei ole todennäköistä, että molekyyliä siirtyisi muuttumattomina imeväiseen. Tästä syystä valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($<1/10\ 000$).

MedDRA elinluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Allergis-anafylaktoidiset reaktiot (kuten yleistynyt urtikaria, ihottuma, verenpaineen lasku, hengenahdistus)	Harvinainen
	Vasta-aineiden kehittyminen FXIII:lle	Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lämmön nousu	Harvinainen

Jos allergis-anafylaktisia reaktioita ilmaantuu, Cluvot-valmisteen anto on keskeytettävä heti ja aloitettava asianmukainen hoito. Sokin voimassa olevat hoitosuosituksukset on huomioitava.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden ja aikuispotilaiden turvallisuusprofiilissa ei ollut eroa kliinisissä tutkimuksissa.

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit
ATC-koodi: B02BD07

Hyytymistekijä XIII liittyy entsyymaattisen vaikutuksensa (transamidaasiaktiivisuuden) avulla aminoryhmän lysiiniin glutamiiniin, mikä johtaa fibrinimolekyylien ristsidosten muodostumiseen. Fibriniin ristsidos ja stabilisaatio edistävät fibroblastien penetraatiota ja edistävät siten haavan paranemista.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Cluvotia annettiin estohoitona 28 vuorokauden välein alle 18-vuotiaille tutkimushenkilöille, joilla oli synnynnäinen FXIII:n puutos, pienin FXIII -aktiivisuus pysyi noin 5–20 %:ssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Valmiste annetaan laskimoon, joten sen hyötyosuus on heti käytettävissä. Pitoisuus plasmassa vastaa tällöin annettua annosta.

Eliminaatio

Cluvot-valmisteen biologiseksi puoliintumisajaksi potilailla, joilla on synnynnäinen FXIII:n puutos, määritettiin $6,6 \pm 2,29$ vuorokautta (keskiarvo \pm SD). Cluvot metaboloituu samalla tavoin kuin endogeeninen FXIII.

Seuraavassa taulukossa on yleiskuvaus farmakokineettisistä muuttujista (aikuiset/18-vuotiaat ja sitä vanhemmat):

Muuttujat	Mediaani (min-max)
AUC _{ss, 0-inf} (yksikköä•h/ml)	182,9 (133,5–300,2)
C _{ss, max} (yksikköä /ml)*	0,9 (0,6–1,2)
C _{ss, min} (yksikköä /ml)*	0,07 (0,0–0,16)
T _{max} (h)	1,2 (0,7–4,2)
Puoliintumisaika [vrk]	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 [vrk]	11,7 (5,7–17,02)

$AUC_{ss, (0-\infty)}$ = Vakaan tilan plasmapitoisuuskäyrän

alle jäävä pinta-ala nollassa hetkestä äärettömään

* 100 %:n aktiivisuus vastaa 1 yksikköä/ml

$C_{ss, max}$: Vakaan tilan huippupitoisuus

$C_{ss, min}$: Vakaan tilan pienin pitoisuus

T_{max} : Aika huippupitoisuuden saavuttamiseen

CL: Puhdistuma

V_{ss} : Vakaan tilaan jakaantumistilavuus

MRT = Keskimääräinen viipymä

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa FXIII -konsentraattia annettiin 188 yksilöidylle tutkittavalle, joista 117 oli tutkimukseen liittyessään alle 18-vuotiaita (1 kk –<2 vuotta, n= 17; 2–<12 vuotta, n=62; 12–< 16 vuotta, n= 30; 17–18 vuotta, n=8). Farmakokineettisessä tutkimuksessa (PK 2002) 14 tutkittavasta 5 oli iältään 2–< 18-vuotiaita (2–11 vuotta, n= 3; 12–16 vuotta, n=2; 17–18 vuotta, n=0). Alle 16-vuotiailla puoliintumisaika oli lyhyempi ja puhdistuma nopeampi (puoliintumisaika: $5,7 \pm 1,00$ vrk; puhdistuma: $0,291 \pm 0,12$ ml/h/kg) kuin aikuisilla (puoliintumisaika: $7,1 \pm 2,74$ vrk, puhdistuma: $0,22 \pm 0,07$ ml/h/kg).

Lapsilla valmisteen puoliintumisaika on lyhyempi ja puhdistuma nopeampi kuin aikuisilla. Koska annostus kaikissa ikäryhmissä määritetään kuitenkin yksilöllisesti potilaan painon ja pienimmän FXIII:n aktiivisuuden mukaan, erityisiä ikään perustuvia annostusohjeita ei tarvita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cluvot-valmisteen sisältämät proteiinit ovat peräisin ihmisen plasmasta ja toimivat samalla tavoin kuin ihmisen plasman proteiinit.

Cluvot-valmisteen kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa ei havaittu toksisuutta.

Lisääntymistoksisuutta ja sikiön kehitystä selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Ihmisen albumiini

Glukoosimonohydraatti

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Cluvot-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden, laimentimien ja liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6, joten se on annettava eri infuusiolaitteen kautta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan ≤ 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei anneta välittömästi, säilytysaika voi olla enintään neljä tuntia huoneenlämmössä. Älä säilytä käyttökuntoon saatettua liuosta kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullot:

250 IU

Kuiva-aine: väritön, lasinen injektiopullo, joka on suljettu kumitulpalla (bromobutylikumia), alumiinikorkilla ja muovikiekolla.

Liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): väritön, lasinen injektiopullo

1250 IU

Kuiva-aine: väritön, lasinen injektiopullo, joka on suljettu kumitulpalla (bromobutylikumia), alumiinikorkilla ja muovikiekolla.

Liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): väritön, lasinen injektiopullo

Pakkaukset:

250 IU:n pakkaus

1 injektiopullo kuiva-ainetta

1 injektiopullo (4 ml) injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)

Annostelutarvikkeet (sisälaatikko):

1 kertakäyttöinen 5 ml:n ruisku

1 laskimopunktiosetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

1250 IU:n pakkaus

1 injektiopullo kuiva-ainetta

1 injektiopullo (20 ml) injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20 (Mix2Vial)

Annostelutarvikkeet (sisälaatikko):

1 kertakäyttöinen 20 ml:n ruisku

1 laskimopunktiosetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

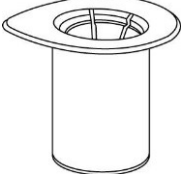


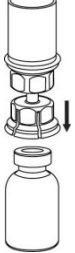


Yleiset ohjeet

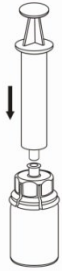
Liuksen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista. Kun käyttökuntoon saatettu valmiste on suodatettu/vedetty ruiskuun (ks. jäljempänä), se on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.

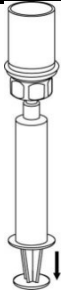

Käyttökuntoon saattaminen

Anna liuottimen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Varmista, että kuiva-aineen ja liuottimen sisältävien injektiopullojen irti napsautettavat flip-off-sulkimet on poistettu ja tulpat on käsitelty aseptisellä liuksella. Tulpan on sen jälkeen annettava kuivua ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista.

 <p>1</p>	<p>1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suojakansi pois. Älä ota Mix2Vial-laitetta pois pakkauksesta!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki suoraan liuotinpullon tulpan läpi.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Poista pakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta siten, että pidät pakkauksen reunasta kiinni ja vedät kohtisuoraan ylöspäin. Varmista, että vedät pois vain pakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Aseta injektiopullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial ylösalaisin, ja paina läpinäkyvän sovittimen piikki suoraan kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Ota toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen kuiva-aineen sisältävän injektiopullon puolelta ja toisella kädellä liuottimen sisältävän injektiopullon puolelta ja kierrä laite varovasti kahteen osaan. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Pyörittele kuiva-aineinjektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Ei saa ravistaa.</p>

 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Vedä tyhjään, steriiliin ruiskuun ilmaa. Kun kuiva-aineen sisältävä injektio-pullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovittimen Luer Lock -liittimeen. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektio-pulloon.</p>
--	---

Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto

	 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Kun ruiskun mäntä on alas painettuna, käännä laite ja injektio-pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>
	 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Kun liuos on nyt siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun kammiosta (pitäen ruiskun mäntää samalla alaspäin) ja irrota ruiskusta läpinäkyvä Mix2Vial-sovitin.</p>

Veren pääsyä valmisteeseen sisältävään ruiskuun on vältettävä, koska tällöin on riski, että veri hyytyy ruiskuun ja potilas saattaa saada injektion mukana fibriinihiyytymän.

Käyttökuntoon saatettu liuos on annettava hitaana injektiona laskimoon erillisellä injektio-/infuusiolaitteella (mukana pakkauksessa). Antonopeus ei saa ylittää 4 ml:aa minuutissa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 IU: 31238
1250 IU: 31239

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.7.2014/7.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2021

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 administreringsätt

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
Två 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%).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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 tillverknings-satsnummer noteras varje gång Cluvot administreras till en patient, detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens tillverknings-sats.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

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 sårhäkning.

Pediatrik population

I kliniska studier inkluderande patienter med medfödd FXIII-brist yngre än 18 år var profylaktisk administrering av Cluvot var 28:e dag framgångsrik 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

Pediatriisk 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

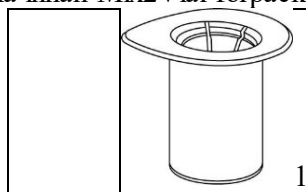
Allmänna instruktioner

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.


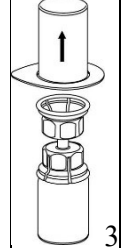
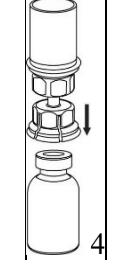
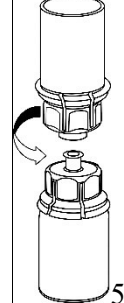

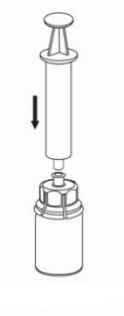
Beredning och fyllning av sprutan ska ske under aseptiska förhållanden.

Beredning

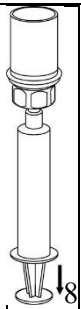
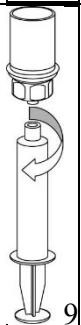
Värm vätskan till rumstemperatur. Avlägsna plastlocket både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med vätska. Behandla gummipropparnas ytor med antiseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.



1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Ta **inte** ut Mix2Vial-setet ur blisterförpackningen!

		<p>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.</p>
		<p>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.</p>
		<p>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.</p>
		<p>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.</p>
		<p>6. Rotera försiktigt injektionsflaskan med pulver med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte injektionsflaskan.</p>
		<p>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.</p>

Fyllning av spruta och administrering

	<p>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.</p>
	<p>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.</p>

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: 31238
1250 IE: 31239

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

4.7.2014/7.3.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.9.2021