

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cluvot 250 IU pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Cluvot 1250 IU pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: Cluvot er et rensset konsentrat av human koagulasjonsfaktor XIII (FXIII). Det foreligger som et hvitt pulver.

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 eller 1250 IU human koagulasjonsfaktor XIII. Cluvot inneholder omtrent 62,5 IU/ml (250 IU/4 ml og 1250 IU/20 ml) human koagulasjonsfaktor XIII når rekonstituert med henholdsvis 4 og 20 ml vann til injeksjonsvæsker.

Den spesifikke aktiviteten til Cluvot er omtrent 6-10 IU/mg protein.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt pulver og klar, fargeløs oppløsningsvæske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cluvot er indisert til voksne og pediatriske pasienter

- for profylaktisk behandling av blødning ved medfødt FXIII-mangel og
- for perioperativ behandling av kirurgisk blødning ved medfødt FXIII-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1 ml tilsvarende omtrent 62,5 IU, og 100 IU tilsvarende 1,6 ml.

Viktig:

Dose og doseringshyppighet bør alltid tilpasses den kliniske effekten i hvert enkelt tilfelle.

Dose:

Doseregimet bør tilpasses individuelt, basert på kroppsvekt, laboratorieverdier og den kliniske tilstanden til pasienten.

Rutinemessig profylakse, doseringsplan

Startdose

- 40 Internasjonale Enheter (IU) per kg kroppsvekt.
- Injeksjonshastigheten bør ikke overstige 4 ml per minutt.

Videre dosering

- Doseringen bør styres av den sist målte bunnverdien av FXIII-aktivitet, med dosering hver 28. dag (4 uker) for å vedlikeholde en bunnverdi av FXIII-aktivitet på omtrent 5 til 20 %.
- Anbefalt dosejustering på ± 5 IU per kg bør baseres på bunnverdien av FXIII-aktivitet som vist i tabell 1 og den kliniske tilstanden til pasienten.

- Dosejustering bør gjøres basert på et spesifikt, sensitivt assay brukt til å bestemme FXIII-nivåer. Et eksempel på dosejustering ved bruk av standard Berichrom® aktivitetsassay er vist i tabell 1 under.

Tabell 1: Dosejustering ved bruk av Berichrom® aktivitetsassay

FXIII-aktivitet, bunnverdi (%)	Doseendring
En bunnverdi på < 5 %	Øk med 5 enheter per kg
Bunnverdi på 5 % til 20 %	Ingen endring
To bunnverdier på > 20 %	Reduser med 5 enheter per kg
En bunnverdi på > 25 %	Reduser med 5 enheter per kg

Styrken beskrevet i enheter er bestemt ved bruk av Berichrom® aktivitetsassay, med referanse til gjeldende internasjonale standard for blodkoagulasjonsfaktor XIII, plasma. Derfor er en enhet ekvivalent med en Internasjonal Enhet.

Profylakse før kirurgi

Etter pasientens siste rutinemessige profylaktiske dose, hvis kirurgi er planlagt:

- Mellom 21 og 28 dager senere – administrer pasientens hele profylaktiske dose umiddelbart før kirurgi og den neste profylaktiske dosen gis 28 dager senere.
- Mellom 8 og 21 dager senere – en tilleggsdose (hel eller delvis) kan gis før kirurgi. Dosen bestemmes på grunnlag av FXIII-aktivitetsnivå og den kliniske tilstanden til pasienten, og justeres i henhold til halveringstiden for Cluvot.
- Innen 7 dager etter siste dose – tilleggsdosering kan være nødvendig.

Dosejustering kan være forskjellig fra disse anbefalingene og bør bestemmes individuelt på grunnlag av FXIII-aktivitetsnivå og den kliniske tilstanden til pasienten. Alle pasienter skal overvåkes nøye i løpet av og etter det kirurgiske inngrepet.

Det anbefales derfor å monitorere økningen i FXIII-aktivitet med et FXIII-assay. Ved større kirurgiske inngrep og alvorlige blødninger er målet å oppnå tilnærmet normale verdier (friske personer: 70 % - 140 %).

Pediatrisk populasjon

Dosering og administrasjonsmåte hos barn og ungdom baseres på kroppsvekt og er derfor generelt basert på de samme retningslinjene som hos voksne. Individuell dose og/eller doseringshyppighet bør alltid tilpasses klinisk effekt og FXIII-aktivitetsnivåer (vennligst se pkt. 5.1 og 5.2).

Eldre

Dosering og administrasjonsmåte hos eldre (> 65 år) er ikke dokumentert i kliniske studier.

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar eller svakt opaliserende. Preparatet skal varmes til romtemperatur eller kroppstemperatur før administrering. Injisering eller infuser langsamt intravenøst inn i en separat injeksjons-/infusjonsslange (følger med produktet) med en hastighet som er behagelig for pasienten. Injeksjons- eller infusjonshastigheten bør ikke overstige omtrent 4 ml per minutt.

Observer pasienten for eventuelle umiddelbare reaksjoner. Hvis det oppstår reaksjoner som kan være relatert til administreringen av Cluvot, skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen skal avbrytes avhengig av pasientens kliniske tilstand.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med kjent allergi mot preparatet (med symptomer som generalisert urtikaria, utslett, blodtrykksfall, dyspné) kan antihistaminer og kortikosteroider gis som profylakse.

Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Cluvot. Dersom symptomer på hypersensitivitet (som elveblest, generalisert urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylakse) oppstår, skal infusjon av Cluvot avsluttes umiddelbart. Sjokk skal behandles i samsvar med gjeldende retningslinjer.

Ved tilfeller med fersk trombose bør forsiktighet utøves på grunn av den fibrinstabiliserende effekten av FXIII.

Immunogenisitet

Utvikling av hemmende antistoffer mot FXIII har vært sett hos pasienter som har fått Cluvot. Pasienter skal derfor overvåkes for mulig utvikling av hemmende antistoffer. Forekomsten av hemmende antistoffer kan skyldes utilstrekkelig respons på behandling. Hvis forventede plasmanivåer av FXIII-aktivitet ikke oppnås, eller hvis gjennombruddsblødning oppstår under profylaktisk behandling, skal konsentrasjonen av FXIII-hemmende antistoffer måles.

Pasienter på natriumkontrollert diett

Cluvot inneholder 124,4 til 195,4 mg (5,41 til 8,50 mmol) natrium per dose (40 IU/kroppsvekt – for et gjennomsnitt på 70 kg) hvis anbefalt dose (2800 IU = 44,8 ml) gis. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Virussikkerhet

Standardtiltak for å hindre at smitte overføres fra legemidler fremstilt av humant blod eller plasma, omfatter valg av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/eliminerer virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan faren for overføring av smittestoffer ved administrasjon av legemidler framstilt av humant blod eller plasma ikke utelukkes helt. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene forventes å være effektive mot kappekledde virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), og mot ikke-kappekledde virus som hepatitt A-virus (HAV) og parvovirus B19.

Ved hver administrering av Cluvot anbefales det sterkt at legemidlets navn og batchnummer noteres for å opprettholde et bindeledd mellom pasient og batch av legemidlet.

Ved regelmessig/gjentatt bruk av humane plasmabaserte legemidler anbefales egnet vaksinerings (hepatitt A og B).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data på klinisk bruk av Cluvot under graviditet viste ingen negative effekter med hensyn på graviditetsforløpet og/eller den peri- eller postnatale utviklingen. Bruk av Cluvot under graviditet kan vurderes hvis nødvendig.

Amming

Det finnes ingen data på utskillelse av Cluvot i morsmelk hos mennesker. På grunn av den store molekylstørrelsen er utskillelse i morsmelk usannsynlig, og på grunn av egenskapene til proteinet er det usannsynlig at intakte molekyler absorberes hos spedbarn. Cluvot kan derfor brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Cluvot på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har ikke blitt studert.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er basert på erfaringer etter markedsføring.

Bivirkningstabell:

Presentasjonen i tabellen er i henhold til MedDRA organklasseressystem.

Frekvensene har vært vurdert i henhold til følgende konvensjon; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

MedDRA Standard organklasseressystem	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske-anafylaktoide reaksjoner (som generalisert urtikaria, utslett, blodtrykksfall, dyspné)	Sjeldne
	Utvikling av FXIII-hemmere	Svært sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Temperaturøkning	Sjeldne

Hvis allergiske-anafylaktoide reaksjoner oppstår, skal administrering av Cluvot avbrytes umiddelbart og egnet behandling startes opp. Sjokk skal behandles i samsvar med gjeldende retningslinjer.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for pediatriske pasienter er ikke forskjellig fra voksne i kliniske studier.

For sikkerhet med hensyn til overførbare agens, se pkt 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, ATC-kode: B02B D07

FXIII binder sammen aminogruppen på lysin med glutamin via enzymatisk funksjon (transamidaseaktivitet) slik at fibrinmolekyler kryssbindes. Kryssbinding av fibrin og stabilisering fremmer fibroblastenes penetrasjon og bidrar til sårheling.

Pediatrik populasjon

I kliniske studier som inkluderte personer med medfødt FXIII-mangel < 18 år gamle, var profylaktisk administrering av Cluvot hver 28. dag vellykket for å vedlikeholde en bunnverdi av FXIII-aktivitetsnivå på omtrent 5 % til 20 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Preparatet administreres intravenøst og er derfor umiddelbart biotilgjengelig. Derfor korresponderer plasmakonsentrasjonen med dosen som er gitt.

Eliminasjon

Hos pasienter med medfødt FXIII-mangel er biologisk halveringstid for Cluvot bestemt til $6,6 \pm 2,29$ dager (gjennomsnitt $\pm$ SD). Cluvot metaboliseres på samme måte som endogen koagulasjonsfaktor XIII.

En oversikt over farmakokinetiske parametre (voksen populasjon/18 år og eldre) finnes i følgende tabell:

Parametre	Median (min-maks)
$AUC_{ss, 0-inf}$ (enheter•time/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} (t)	1,2 (0,7-4,2)
Halveringstid [dager]	7,8 (3,1-11,02)
CL [ml/time/kg]	0,22 (0,13-0,30)
V_{ss} [ml/kg]	49,4 (31,65-62,91)
MRT [dager]	11,7 (5,7-17,02)

$AUC_{ss, (0-inf)}$ = Arealet under plasma konsentrasjonskurven fra tid 0 til uendelig ved steady state

* 100 % aktivitet korresponderer med 1 enhet/ml

$C_{ss, max}$: Maksimal konsentrasjon ved steady state

$C_{ss, min}$: Bunnverdi for konsentrasjon ved steady state

t_{max} : Tid til maksimal konsentrasjon

CL: Clearance

V_{ss} : Distribusjonsvolum ved steady state

MRT = "Mean Residence Time"

Pediatrik populasjon

Av 188 forsøkspersoner i kliniske studier med FXIII konsentrat (humant), var 117 personer i alderen < 18 år på tidspunktet for inklusjon (1 måned til < 2 år, n=17; 2 til < 12 år, n=62; 12 til < 16 år, n=30; 17-18 år, n=8). I farmakokinetikkstudien PK 2002, var 5 av 14 personer i alderen 2 til < 18 år (2-11 år, n=3; 12-16 år, n=2; 17-18 år, n= 0). Personer yngre enn 16 år hadde en kortere halveringstid og en raskere clearance (halveringstid: $5,7 \pm 1,00$ dager, clearance $0,291 \pm 0,12$ ml/time/kg) sammenliknet med voksne (halveringstid: $7,1 \pm 2,74$ dager, clearance: $0,22 \pm 0,07$ ml/time/kg).

Legemidlet har en kortere halveringstid og en raskere clearance hos barn sammenliknet med voksne. Imidlertid, siden dosering for alle aldergrupper bestemmes individuelt utifra forsøkspersonens vekt og

justeres ved hjelp av bunnverdien av FXIII-aktivitet, er en spesifikk aldersrelatert dosering ikke nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Proteinene i Cluvot er basert på humant plasma og virker som humant plasmaprotein.

Toksisitetsstudier hos dyr etter en enkeltdose og gjentatt dose viste ikke et toksisk potensiale for Cluvot.

Studier på reproduksjonstoksisitet og embryoføtal utvikling er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Humant albumin

Glukosemonohydrat

Natriumklorid

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Oppløsningsvæske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Cluvot må ikke blandes med andre legemidler eller væsker enn de som er angitt under pkt. 6.6 og skal administreres via en separat infusjonsslange.

6.3 Holdbarhet

3 år

Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og beholderen.

Kjemisk og fysisk stabilitet av oppløsningen er demonstrert i 24 timer ≤ 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke administreres umiddelbart, skal oppbevaring ikke overstige 4 timer ved romtemperatur. Rekonstituert oppløsning skal ikke kjøles eller fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass:

250 IU

Pulver: injeksjonshetteglass av fargeløst glass, forseglet med gummipropp (brombutylgummi), aluminiumforsegling og plasthette.

Oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker): hetteglass av fargeløst glass.

1250 IU

Pulver: injeksjonshetteglass av fargeløst glass, forseglet med gummipropp (brombutylgummi), aluminiumforsegling og plasthette.

Oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker): hetteglass av fargeløst glass.

Pakninger:

Eske med 250 IU

1 hetteglass med pulver

1 hetteglass med 4 ml vann til injeksjonsvæsker

1 overføringssett med filter 20/20 (Mix2Vial)

Tilbehør for administrering (indre emballasje):

1 engangssprøyte (5 ml)

1 venepunksjonssett

2 spritservietter

1 ikke-sterilt plaster

Eske med 1250 IU

1 hetteglass med pulver

1 hetteglass med 20 ml vann til injeksjonsvæsker

1 overføringssett med filter 20/20 (Mix2Vial)

Tilbehør for administrering (indre emballasje):

1 engangssprøyte (20 ml)

1 venepunksjonssett

2 spritservietter

1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

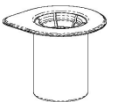
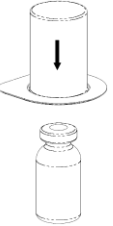
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

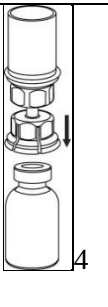
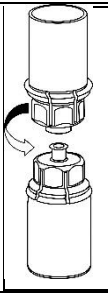
Generelle anbefalinger

Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende. Etter filtrering/opptrekk (se under) skal rekonstituert legemiddel inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Ikke benytt synlig tåkete oppløsning eller oppløsninger som inneholder flak eller partikler. Rekonstituering og opptrekk skal skje under aseptiske forhold.

Rekonstituering

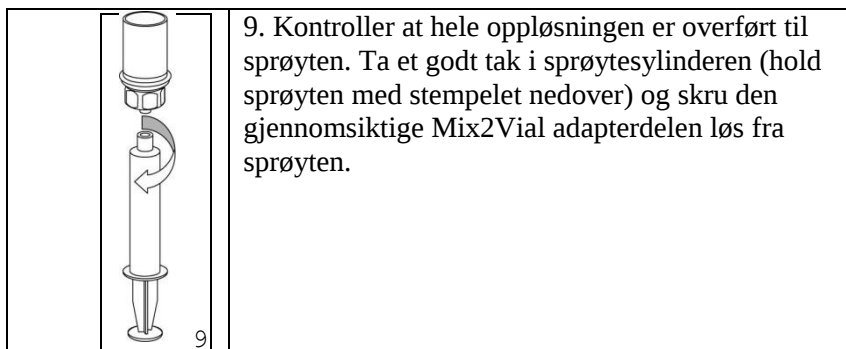
Oppløsningsvæsken skal ha romtemperatur. Fjern beskyttelseshettene fra hetteglassene med pulver og væske. Vask gummiproppene med en aseptisk oppløsning og lufttørk før pakningen med Mix2Vial-settet åpnes.

 1	1. Åpne Mix2Vial-pakningen ved å dra av forseglingen. Ikke fjern Mix2Vial-settet fra blisterpakningen!
 2	2. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken på en jevn og ren overflate og hold det godt fast. Ta blisterpakningen med Mix2Vial-settet og press spissen på den blå adapterdelen rett ned gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske.

 3	3. Fjern forsiktig blisterpakningen fra Mix2Vial-settet ved å holde på kanten og dra rett opp. Sørg for at du kun tar bort blisterpakningen og ikke Mix2Vial-settet.
 4	4. Plasser hetteglasset med pulver trygt på en jevn og fast overflate. Snu hetteglasset med oppløsningsvæske med Mix2Vial-settet festet på opp ned, og press spissen på den gjennomsiktige adapterdelen rett ned gjennom proppen til hetteglasset med pulver. Oppløsningsvæsken vil automatisk overføres til hetteglasset med pulver.
 5	5. Med en hånd rundt hetteglasset med pulver og den andre hånden rundt hetteglasset som inneholdt oppløsningsvæske, skrus Mix2Vial-settet forsiktig fra hverandre i to deler. Kast hetteglasset som inneholdt oppløsningsvæske, med den blå Mix2Vial adapterdelen festet på.
 6	6. Roter forsiktig hetteglasset med pulver med den gjennomsiktige adapterdelen festet på, inntil alt pulveret er helt oppløst. Skal ikke ristes.
 7	7. Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Mens hetteglasset med pulver står loddrett kobler du sprøyten til Mix2Vial-settets luer-lock. Press luft inn i hetteglasset med pulver.

Opptrekk og bruk

 8	8. Mens sprøytestemplet holdes nede, snur du systemet opp ned og trekker oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet sakte ut.
--	--



Pass på at blod ikke kommer inn i sprøyten som inneholder legemidlet. Det er en risiko for at blod koagulerer i sprøyten, noe som kan medføre at fibrinkoagulat administreres til pasienten.

Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres inn i en separat injeksjons-/infusjonsslange (følger med produktet) ved langsom intravenøs injeksjon, ved en hastighet som ikke overstiger 4 ml per minutt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 IU: 12-9366
1250 IU: 12-9367

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.03.2014 / 07.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

08.01.2019