

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cluvot 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Cluvot 1250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: Cluvot este un concentrat purificat de factor de coagulare XIII (FXIII) derivat din plasma umană. Se prezintă sub formă de pulbere de culoare albă.

Fiecare flacon conține nominal factor de coagulare XIII derivat din plasma umană 250 UI sau 1250 UI.

Cluvot conține factor de coagulare XIII derivat din plasma umană aproximativ 62,5 UI/ml (250 UI/4 ml și 1250 UI/20 ml) când se reconstituie cu 4 ml, respectiv 20 ml apă pentru preparate injectabile. Activitatea specifică a Cluvot este de aproximativ 6 – 10 UI/mg proteină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
Pulbere de culoare albă și solvent limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cluvot este indicat la adulți, adolescenți și copii

- pentru tratamentul profilactic al deficitului congenital de FXIII și
- pentru abordarea terapeutică peri-operatorie a sângerărilor chirurgicale la pacienții cu deficit congenital de FXIII.

4.2 Doze și mod de administrare

Schema terapeutică

1 ml este echivalent cu aproximativ 62,5 UI, respectiv 1,6 ml sunt echivalenți cu 100 UI.

Important:

Pentru a obține eficacitatea clinică, cantitatea ce trebuie administrată și frecvența administrării trebuie stabilite întotdeauna pentru fiecare caz în parte.

Doze

Schema terapeutică trebuie individualizată, pe baza greutății corporale, valorilor de laborator și în funcție de starea clinică a pacientului.

Schema terapeutică pentru profilaxia de rutină

Doza inițială

- 40 unități internaționale (UI) pe kg greutate corporală
- Viteza de injecție nu trebuie să depășească 4 ml pe minut.

Dozele administrate ulterior

- Dozele trebuie calculate în funcție de cea mai recentă valoare minimă a activității FXIII și trebuie administrate la interval de 28 zile (4 săptămâni), pentru a menține valoarea minimă a activității FXIII la 5 până la 20%.
- Ajustările de doză recomandate de ± 5 UI pe kg trebuie să se bazeze pe valoare minimă a activității FXIII, așa cum este prezentat în Tabelul 1, luându-se în considerare starea clinică a pacientului.
- Ajustările de doză trebuie făcute pe baza unor teste specifice și sensibile pentru determinarea valorilor FXIII. Un exemplu de ajustare a dozei folosind determinarea standard a activității Berichrom este prezentat în Tabelul 1 de mai jos.

Tabel 1: Ajustarea dozei folosind dozarea activității Berichrom

Valoarea minimă a activității factorului XIII (%)	Modificarea dozei
O singură valoare minimă de <5%	Creștere cu 5 unități pe kg
Valoare minimă de la 5% până la 20%	Fără creștere
Două valori minime >20%	Reducere cu 5 unități pe kg
O valoare minimă >25%	Reducere cu 5 unități pe kg

Potența exprimată în unități este determinată prin dozarea activității Berichrom, cu referință la standardul internațional curent pentru factorul de coagulare XIII derivat din plasmă. Astfel, o unitate este echivalentă cu o unitate internațională.

Profilaxia anterioară intervenției chirurgicale

După ultima doză profilactică de rutină utilizată de pacient, dacă este programată o intervenție chirurgicală:

- Ulterior, în intervalul cuprins între 21 și 28 zile– se administrează pacientului întreaga doză profilactică imediat înainte de intervenția chirurgicală și următoarea doză profilactică trebuie administrată 28 zile mai târziu.
- Ulterior, în intervalul cuprins între 8 și 21 zile – se poate administra o doză suplimentară întreagă sau parțială, înainte de intervenția chirurgicală. Doza trebuie stabilită în funcție de valorile de activitate ale FXIII ale pacientului și de starea sa clinică și trebuie ajustate în acord cu timpul de înjumătățire plasmatică al Cluvot
- În decurs de 7 zile de la administrarea ultimei doze – poate să nu fie necesară utilizarea unei doze suplimentare.

Ajustările dozei pot fi diferite de aceste recomandări și trebuie individualizate pe baza valorilor de activitate ale FXIII și în funcție de starea clinică a pacientului. Toți pacienții trebuie monitorizați atent în timpul și după intervenția chirurgicală.

Astfel, se recomandă monitorizarea creșterii activității FXIII, prin stabilirea treptată a dozelor de FXIII. În cazul unei intervenții chirurgicale majore și a hemoragiilor severe, scopul este de a obține valori apropiate de cele normale (persoane sănătoase: 70% - 140%).

Copii și adolescenți

Dozele și modul de administrare la copii și adolescenți se bazează pe greutatea corporală și, prin urmare, au la bază, în general, aceleași ghiduri ca și la adulți. Doza și/sau frecvența administrării pentru fiecare individ trebuie stabilite întotdeauna în funcție de eficacitatea clinică și de valorile de activitate ale FXIII. (Vezi, de asemenea, pct. 5.1 și 5.2.)

Vârstnici

Dozele și modul de administrare la vârstnici (> 65 ani) nu au fost documentate în studiile clinice.

Mod de administrare

După reconstituire, soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Medicamentul reconstituit trebuie adus la temperatura camerei sau a corpului înainte de administrare. Se injectează/perfuzază intravenos lent într-o linie separată de injectare/perfuzare (furnizată împreună cu produsul), cu o viteză confortabilă pentru pacient. Viteza de injectare sau de perfuzare nu trebuie să depășească aproximativ 4 ml pe minut.

Se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice reacție imediată. Dacă apare orice reacție, care ar putea avea legătură cu administrarea Cluvot, viteza de perfuzare trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită, după cum necesită starea clinică a pacientului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu alergii cunoscute la medicament (cu simptome cum sunt urticarie generalizată, erupție cutanată tranzitorie, scădere a tensiunii arteriale, dispnee), pot fi administrate profilactic antihistaminice și corticosteroizi.

În cazul administrării Cluvot sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Dacă apar simptomele de hipersensibilitate (cum sunt erupție, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie), perfuzia cu Cluvot trebuie întreruptă imediat. În caz de șoc, trebuie aplicate standardele medicale curente pentru tratamentul șocului.

În cazuri noi de tromboză, trebuie manifestată precauție, din cauza efectului FXIII de stabilizant al fibrinei.

Imunogenitate

Dezvoltarea anticorpilor inhibitori împotriva FXIII a fost detectată la pacienții cărora li s-a administrat Cluvot. Astfel, pacienții trebuie monitorizați pentru posibila dezvoltare a anticorpilor inhibitori.

Prezența anticorpilor inhibitori se manifestă printr-un răspuns inadecvat la tratament. În cazul în care se preconizează că valorile activității plasmatice ale FXIII nu sunt atinse sau dacă apar sângerări în timp ce se administrează tratamentul profilactic, trebuie măsurată concentrația anticorpilor inhibitori ai FXIII.

Notă pentru pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu

Cluvot conține sodiu 124,4 mg până la 195,4 mg (5,41 mmol până la 8,50 mmol) per doză (40 UI/greutate corporală – pentru o greutate medie de 70 kg), dacă este administrată doza recomandată (2800 UI = 44,8 ml). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Siguranța în ceea ce privește virusurile

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor rezultate ca urmare a utilizării de medicamente derivate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și includerea în procesul de fabricație a unor etape eficiente pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii de microorganisme infecțioase nu poate fi exclusă complet. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute și altor microorganisme patogene.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC) și pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitic A (VHA) și parvovirusul B19.

Este recomandat cu fermitate faptul ca la fiecare administrare de Cluvot unui pacient, să se înregistreze numele și lotul medicamentului, pentru menține o legătură între pacient și lotul medicamentului.

Trebuie avută în vedere vaccinarea corespunzătoare (hepatita A și B) la pacienții cărora li se administrează regulat/repetat medicamente derivate din plasma umană.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele limitate din utilizarea clinică a Cluvot la gravide nu au aratat efecte negative în decursul sarcinii și în dezvoltarea peri- sau postnatală. Utilizarea Cluvot poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar.

Alăptarea

Nu există date cu privire la excreția Cluvot în laptele uman. Totuși, bazându-ne pe dimensiunea mare a moleculei sale, excreția în lapte este improbabilă, iar datorită caracterului său proteic, absorbția moleculelor intacte de către sugar este, de asemenea, improbabilă. Astfel, Cluvot poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele Cluvot asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse se bazează pe experiența de după punerea pe piață.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în acord cu clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme. Frecvențele au fost clasificate în acord cu următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Clasificarea MedDRA pe organe și sisteme	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de tip alergic-anafilactoide (cum sunt urticarie generalizată, erupție cutanată tranzitorie, scădere a tensiunii arteriale, dispnee)	Rare
	Formare a inhibitorilor FXIII	Foarte rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Creștere a temperaturii corpului	Rare

Dacă apar reacții de tip alergic-anafilactoide, administrarea Cluvot trebuie întreruptă imediat și se inițiază un tratament adecvat. Standardele medicale curente pentru tratamentul șocului trebuie urmate.

Copii și adolescenți:

Profilul de siguranță la copii și adolescenți nu este diferit de cel observat la adulți, în studiile clinice.

Pentru siguranța cu privire la microorganismele transmisibile, vezi punctul 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, codul ATC: B02BD07

Factorul XIII leagă gruparea amino a lizinei cu glutamina prin utilizarea funcției sale enzimaticе (activitatea transamidazei), ducând astfel la reticularea moleculelor de fibrină. Reticularea și stabilizarea fibrinei stimulează penetrarea fibroblaștilor și sprijină vindecarea leziunilor.

Copii și adolescenți

În studiile clinice care includ subiecți cu deficit congenital de FXIII cu vârsta <18 ani, administrarea profilactică a Cluvot la interval de 28 zile a reprezentat un succes în menținerea valorii minime a valorilor de activitate a FXIII, la aproximativ 5% până la 20%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Medicamentul se administrează intravenos, de aceea este biodisponibil imediat, rezultând o concentrație plasmatică corespunzătoare dozei administrate.

Eliminare

La pacienții cu deficit congenital de FXIII, timpul de înjumătățire biologic al Cluvot a fost determinat a fi de $6,6 \pm 2,29$ zile (valoarea medie \pm SD). Cluvot este metabolizat în același mod ca și factorul de coagulare XIII endogen.

O privire de ansamblu asupra parametrilor farmacocinetici (populația adultă/vârsta 18 ani și peste) este redată în tabelul următor:

Parametrii	Valoarea medie (min-max)
ASC _{se, 0-∞} (unități•oră/ml)	182,9 (133,5-300,2)
C _{se, max} (unități/ml)*	0,9 (0,6-1,2)
C _{se, min} (unități/ml)*	0,07 (0,0-0,16)
T _{max} (ore)	1,2 (0,7-4,2)
Timp de înjumătățire plasmatică [zile]	7,8 (3,1-11,02)
Cl [ml/oră/kg]	0,22 (0,13-0,30)
V _{se} [ml/kg]	49,4 (31,65-62,91)
MRT [zile]	11,7 (5,7-17,02)

ASC_{se, 0-∞} = Aria de sub curba concentrației plasmaticе de la timpul 0 la infinit la starea de echilibru

* 100% activitate corespunde la 1 unitate/ml

C_{se, max}: Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru

C_{se, min}: Concentrația plasmatică minimă la starea de echilibru

T_{max}: timpul până la atingerea concentrației plasmaticе maxime

Cl: Clearance-ul

V_{se}: Volumul de distribuție la starea de echilibru

MRT = timpul mediu de rezistență

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate cu concentratul de factor XIII (uman) la 188 subiecți unici, 117 au fost subiecți cu vârsta <18 ani la data înrolării (vârsta 1 lună până la <2 ani n=17; vârsta 2 până la <12 ani n=62; vârsta 12 până la <16 ani n=30; vârsta 17 până la 18 ani n=8). În studiul de farmacocinetică PK 2002, 5 din 14 subiecți au avut vârsta de la 2 până la < 18 ani (vârsta 2-11 ani n=3; vârsta 12-16 ani n=2; vârsta 17 până la 18 ani n=0).

Subiecții cu vârsta sub 16 ani au avut un timp de înjumătățire plasmatică mai scurt și un clearance mai rapid (timp de înjumătățire plasmatică: $5,7 \pm 1,00$ zile; clearance: $0,291 \pm 0,12$ ml/oră/kg) în comparație cu adulții (timp de înjumătățire plasmatică: $7,1 \pm 2,74$ zile, clearance: $0,22 \pm 0,07$ ml/oră/kg).

Medicamentul are un timp de înjumătățire plasmatică mai scurt și un clearance mai rapid la copii și adolescenți, în comparație cu adulții. Totuși, din moment ce la toate grupele de vârstă doza este determinată individual pe baza greutateii subiectului și ajustată în funcție de valoarea minimă a activității FXIII, nu este necesară o schemă terapeutică specifică în funcție de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Proteinele conținute în Cluvot au ca sursă plasma umană și acționează ca și proteinele din plasma umană.

Studiile de toxicitate efectuate la animale, cu doză unică și doze repetate, nu au arătat un potențial toxic pentru Cluvot.

Nu au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Albumină umană

Glucoză monohidrat

Clorură de sodiu

NaOH (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Cluvot nu trebuie amestecat cu alte medicamente, diluanți sau solvenți, cu excepția celor menționați la punctul 6.6 și trebuie administrat pe o linie de perfuzie separată.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon.

Stabilitatea fizico-chimică în cursul utilizării s-a demonstrat pentru 24 ore la ≤ 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, timpul de păstrare nu trebuie să depășească 4 ore, la temperatura camerei. Soluția reconstituită: a nu se păstra la frigider sau congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (temperaturi între +2 și +8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane:

250 UI

Pulbere: flacon din sticlă incoloră, sigilat cu dop din cauciuc (bromobutilic), cu capac din aluminiu și capsă din plastic.

Solvent (apă pentru preparate injectabile): flacon din sticlă incoloră

1250 UI

Pulbere: flacon din sticlă incoloră, sigilat cu dop din cauciuc (bromobutilic), cu capac din aluminiu și capsă din plastic.

Solvent (apă pentru preparate injectabile): flacon din sticlă incoloră

Prezentare:

Ambalaj Cluvot 250 UI

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 4 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 (Mix2Vial)

Set de administrare:

1 seringă de 5 ml de unică folosință

1 set pentru puncție venoasă

2 tamponi cu alcool

1 plastru nesteril.

Ambalaj Cluvot 1250 UI

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 20 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20 (Mix2Vial)

Set de administrare:

1 seringă de 20 ml de unică folosință

1 set pentru puncție venoasă

2 tamponi cu alcool

1 plastru nesteril.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

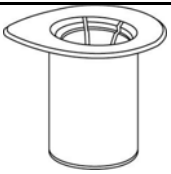
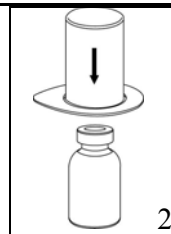
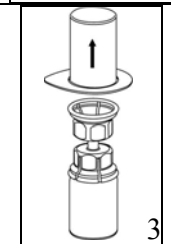
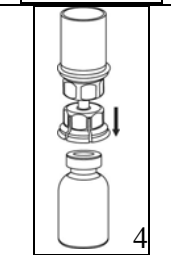
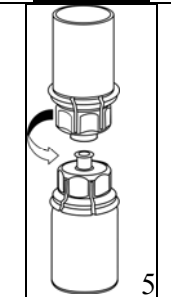
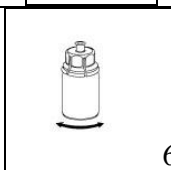
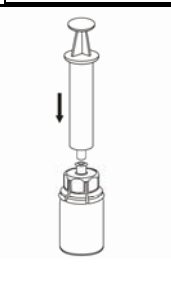
Instrucțiuni generale

Soluția preparată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. După filtrare sau extragere (vezi mai jos), înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru observarea particulelor mici sau a modificărilor de culoare. A nu se utiliza soluția dacă este vizibil tulbure sau conține flocoane sau particule.



Reconstituirea și extragerea din flacon trebuie realizată în condiții de asepsie.

Reconstituire

Se aduce solvenții la temperatura camerei. Se îndalătură cu atenție capacele protectoare ale flaconului cu medicament și flaconului cu solvent și dopurile din cauciuc se curăță cu o soluție antiseptică și se usucă înainte de a deschide pachetul Mix2Vial.

		<p>1. Se deschide ambalajul Mix2Vial prin îndepărtarea capacului. Nu se scoate Mix2Vial din folia protectoare!</p>
		<p>2. Se așează flaconul cu solvent pe o suprafață plană, curată și se ține flaconul strâns. Se ia Mix2Vial împreună cu folia protectoare și se împinge acul adaptorului albastru drept în jos, prin dopul flaconului cu solvent.</p>
		<p>3. Se înlătură cu atenție folia protectoare a setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical, în sus. Se va asigura faptul că se înlătură doar folia protectoare, nu și setul Mix2Vial.</p>
		<p>4. Se așează flaconul cu pulbere pe o suprafață plană, curată. Se întoarce flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și se împinge acul adaptorului transparent drept în jos, prin dopul flaconului cu substanță activă. Solventul va curge automat în flaconul cu substanță activă.</p>
		<p>5. Se apucă cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial și cu cealaltă partea cu solvent și se deșurubează setul cu atenție, în două componente. Se înlătură flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
		<p>6. Se agită cu blândețe flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța activă se dizolvă complet. A nu se scutura.</p>
		<p>7. Se trage aer într-o seringă goală, sterilă. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, se conectează seringă la fittingul Luer Lock al Mix2Vial. Se injectează aer în flaconul cu medicament.</p>

Extragere și administrare

		8. În timp ce pistonul seringii se ține apăsat, se întoarce invers sistemul și se extrage soluția în seringă, trăgând lent pistonul, înapoi.
		9. Acum soluția a fost transferată în seringă, se ține ferm corpul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și se deconectează de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial.

Trebuie luate măsuri de precauție pentru nu pătrunde sânge în seringă cu care se administrează medicamentul, deoarece există riscul ca sângele să coaguleze în seringă și cheagurile de fibrină să fie apoi administrate pacientului.

Soluția reconstituită trebuie utilizată intravenos, printr-o injecție /perfuzare pe o linie separată, prin administrare lentă, cu o viteză care nu trebuie să depășească 4 ml pe minut.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11519/2019/01
11520/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2014
Reînnoirea autorizației – Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019