

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cluvot 250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión.
Cluvot 1250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Cluvot es un concentrado purificado de factor XIII (FXIII) de coagulación derivado de plasma humano. Se presenta como un polvo blanco.

Cada vial contiene nominalmente 250 o 1250 UI de factor XIII de coagulación derivado de plasma humano.

Cluvot contiene aproximadamente 62,5 UI/ml (250 UI/4 ml y 1250 UI/20 ml) de factor XIII de coagulación derivado de plasma humano, cuando se reconstituye con 4 y 20 ml de agua para preparaciones inyectables, respectivamente.

La actividad específica de Cluvot es aproximadamente de 6 a 10 UI/mg de proteína.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable o solución para perfusión
Polvo blanco y disolvente transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cluvot está indicado en pacientes adultos y pediátricos

- para el tratamiento profiláctico de la deficiencia congénita de FXIII y
- para el tratamiento perioperatorio de la hemorragia quirúrgica con deficiencia congénita de FXIII.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

1 ml equivale aproximadamente a 62,5 UI, y 100 UI equivalen a 1,6 ml, respectivamente.

Importante:

La cantidad que hay que administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en cada caso particular.

Dosificación

La pauta de dosificación debe personalizarse según el peso corporal, los valores analíticos y el estado clínico del paciente.

Pauta de dosificación profiláctica habitual

Dosis inicial

- 40 unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal.
- La velocidad de inyección no debe ser superior a los 4 ml por minuto.

Dosificación posterior

- La dosificación debe guiarse por el nivel valle de actividad más reciente del FXIII, con una dosificación cada 28 días (4 semanas) para mantener un nivel de actividad mínimo de FXIII entre el 5 y el 20%, aproximadamente.
- Los ajustes de dosis recomendados de ± 5 UI por kg deben basarse en los niveles valle de actividad del FXIII tal como se muestra en la tabla 1 y el estado clínico del paciente.
- Los ajustes de dosis deben realizarse basándose en un análisis específico y sensible para determinar los niveles de FXIII. En la tabla 1 siguiente se describe un ejemplo de ajuste de la dosis mediante la prueba de actividad Berichrom® estándar.

Tabla 1: ajuste de la dosis mediante la prueba de actividad Berichrom®

Nivel mínimo (valle) de actividad del factor XIII (%)	Cambio de dosificación
Un nivel mínimo de < 5%	Aumento en 5 unidades por kg
Nivel mínimo entre el 5% y el 20%	Sin cambio
Dos niveles mínimos de > 20%	Disminución en 5 unidades por kg
Un nivel mínimo de > 25%	Disminución en 5 unidades por kg

La potencia expresada en unidades se determina mediante la prueba de actividad Berichrom®, referida al estándar internacional vigente para el factor XIII de coagulación sanguínea en plasma. Por tanto, una unidad es equivalente a una unidad internacional.

Profilaxis previa a la cirugía

Después de la última dosis profiláctica habitual del paciente, si una cirugía se programa:

- Entre 21 y 28 días después: administre al paciente la dosis profiláctica total inmediatamente antes de la cirugía y la siguiente dosis profiláctica debe administrarse 28 días después.
- Entre 8 y 21 días después: puede administrarse una dosis adicional (total o parcial) antes de la cirugía. La dosis debe guiarse por los niveles de actividad del FXIII y el estado clínico del paciente y debe ajustarse según la semivida de Cluvot.
- En los 7 días posteriores desde la última dosis: puede no ser necesaria una dosis adicional.

Los ajustes de dosis pueden diferir de estas recomendaciones y deben individualizarse en función de los niveles de actividad del FXIII y el estado clínico del paciente. Se debe controlar con precisión a todos los pacientes durante y después de la cirugía.

Por tanto, se recomienda monitorizar el aumento de la actividad del FXIII con una prueba de FXIII. En caso de cirugía mayor y hemorragias graves, el objetivo es obtener valores casi normales (personas sanas: 70% - 140%).

Población pediátrica

La posología y forma de administración en niños y adolescentes se basan en el peso corporal y, por tanto, en general se basan en las mismas pautas que para los adultos. La dosis y la frecuencia de administración para cada persona siempre deben guiarse por la eficacia clínica y los niveles de actividad del FXIII. (ver secciones 5.1 y 5.2)

Población de edad avanzada

La posología y forma de administración en personas de edad avanzada (> 65 años) no se ha documentado en estudios clínicos.

Forma de administración

Tras la reconstitución, la solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. El preparado debe calentarse a temperatura ambiente o corporal antes de la administración.

Inyecte o perfunda lentamente por vía intravenosa en una línea de inyección/perfusión independiente (proporcionada con el producto) a una velocidad que el paciente encuentre confortable. La velocidad de inyección o perfusión no debe superar aproximadamente los 4 ml por minuto.

Observe al paciente por si presenta cualquier reacción inmediata. Si se produce cualquier reacción que pueda estar relacionada con la administración de Cluvot, debe reducirse la velocidad de perfusión o interrumpirse la perfusión si lo requiere el estado clínico del paciente.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con alergias conocidas al producto (con síntomas como urticaria generalizada, erupción cutánea, descenso de la presión arterial, disnea), pueden administrarse antihistamínicos y corticosteroides con fines profilácticos.

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Cluvot. Si se producen síntomas de hipersensibilidad (como erupción, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia), se debe interrumpir de inmediato la perfusión con Cluvot. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas vigentes para su tratamiento.

En el caso de una trombosis reciente, se debe actuar con precaución debido al efecto estabilizador de la fibrina del FXIII.

Inmunogenicidad

Se ha detectado el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al FXIII en pacientes que reciben Cluvot. Por tanto, en los pacientes se debe controlar el posible desarrollo de anticuerpos inhibidores. La presencia de anticuerpos inhibidores puede manifestarse como una respuesta inadecuada al tratamiento. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del FXIII plasmático, o si se produce una hemorragia intercurrente mientras se recibe profilaxis, deben medirse las concentraciones de anticuerpos inhibidores de FXIII.

Nota para los pacientes que siguen una dieta baja en sodio

Cluvot contiene de 124,4 a 195,4 mg (de 5,41 a 8,50 mmol) de sodio por dosis (40 UI/peso corporal: para una media de 70 kg), si se administra la dosis recomendada (2.800 UI = 44,8 ml). Este hecho debe tenerse en cuenta en los pacientes que siguen una dieta con restricción de sodio.

Seguridad vírica

Las medidas estándares para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Cluvot a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para poder relacionar el paciente con el lote del producto.

Debe considerarse la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban productos derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos limitados sobre el uso clínico de Cluvot en el embarazo no mostraron efectos negativos en la evolución de la gestación y el desarrollo perinatal o posnatal. Si es necesario, puede considerarse el uso de Cluvot durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos sobre la excreción de Cluvot en la leche humana. Sin embargo, basándose en su gran tamaño molecular la excreción en la leche es improbable y debido a su carácter proteico, también es improbable la absorción de moléculas intactas por parte del lactante. Por tanto, Cluvot puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos con respecto a los efectos de Cluvot sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se basan en la experiencia poscomercialización.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación es conforme a la clasificación estándar de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se han evaluado según la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación estándar de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas y anafilácticas (como urticaria generalizada, erupción cutánea, descenso de la presión arterial, disnea)	Rara
	Desarrollo de inhibidores del	Muy rara

	FXIII	
Trastornos generales y en el lugar de administración	Aumento de la temperatura	Rara

Si se producen reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, se debe interrumpir de inmediato la administración de Cluvot e iniciar el tratamiento apropiado. Para el tratamiento del shock se debe actuar conforme a los estándares médicos vigentes.

Población pediátrica

El perfil de seguridad para pacientes pediátricos no es distinto al de los adultos en estudios clínicos. Para información sobre seguridad respecto a agentes transmisibles, consulte la sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos
Código ATC: B02B D07

El factor XIII conecta el grupo amino de la lisina con la glutamina mediante el uso de su función enzimática (actividad transaminasa), lo que conduce al reticulado de las moléculas de fibrina. El reticulado y la estabilización de la fibrina favorecen la penetración de fibroblastos y ayudan a la cicatrización de las heridas.

Población pediátrica

En estudios clínicos que incluían sujetos con deficiencia congénita del FXIII < 18 años, la administración profiláctica con Cluvot cada 28 días fue satisfactoria para mantener los niveles de actividad mínimos del FXIII de aproximadamente del 5% al 20%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El producto se administra por vía intravenosa, por lo que es inmediatamente biodisponible, lo que produce una concentración plasmática que se corresponde con la dosis administrada.

Eliminación

En pacientes con deficiencia congénita del FXIII se determinó que la semivida biológica de Cluvot es de $6,6 \pm 2,29$ días (media \pm DE). Cluvot se metaboliza de la misma forma que el FXIII de coagulación endógeno.

Se proporciona una descripción de los parámetros farmacocinéticos (para adultos/ mayores de 18 años de edad) en la tabla siguiente:

Parámetros	Media (mín. - máx)
AUC ss, 0-inf (unidades•hora/ml)	182,9 (133,5 - 300,2)
C _{ss, máx} (unidades/ml)*	0,9 (0,6 - 1,2)
C _{ss, mín} (unidades/ml)*	0,07 (0,0 - 0,16)
T _{máx} (hora)	1,2 (0,7 - 4,2)
Semivida [días]	7,8 (3,1 - 11,02)
CL [ml/hora/kg]	0,22 (0,13 - 0,30)
V _{ss} [ml/kg]	49,4 (31,65 - 62,91)
MRT [días]	11,7 (5,7 - 17,02)

AUC ss, (0-inf) = Área bajo la curva de la concentración plasmática desde el tiempo 0 al infinito en estado de equilibrio (ss)

* el 100% de la actividad se corresponde con 1 unidad/ml

C_{ss, máx}: concentración máxima en estado de equilibrio

C_{ss, mín}: concentración mínima en estado de equilibrio

T_{máx}: tiempo hasta la concentración máxima

CL: aclaramiento

V_{ss}: volumen de distribución en estado de equilibrio

MRT = tiempo medio de residencia

Población pediátrica

De los únicos 188 pacientes en los estudios clínicos de concentrado (humano) de factor XIII, 117 fueron sujetos < 18 años de edad en el momento de la inclusión (de 1 mes a < 2 años, n = 17; de 2 a < 12 años, n = 62; de 12 a < 16 años, n = 30; de 17 a 18 años, n = 8). En el estudio farmacocinético PK 2002, 5 de los 14 sujetos oscilaban en edad de 2 a < 18 años (2-11 años, n = 3; 12-16 años, n = 2; de 17 a 18 años, n = 0). Los sujetos menores de 16 años tenían una semivida más corta y un aclaramiento más rápido (semivida: 5,7 ± 1,00 días; aclaramiento: 0,291 ± 0,12 ml/hora/kg) en comparación con adultos (semivida: 7,1 ± 2,74 días, aclaramiento: 0,22 ± 0,07 ml/hora/kg).

El producto tiene una semivida más corta y un aclaramiento más rápido en niños si se compara con adultos. Sin embargo, como en todos los grupos de edad la dosificación se determina individualmente en función del peso del sujeto y se ajusta mediante la actividad mínima del FXIII, no es necesaria ninguna dosificación relacionada con una edad específica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las proteínas que contiene Cluvot se obtienen a partir del plasma humano y actúan como las proteínas plasmáticas humanas.

Los estudios de toxicidad de dosis única y repetida en animales no han revelado un potencial tóxico para Cluvot.

No se han realizado estudios sobre reproducción y desarrollo embriofetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo:

Albúmina humana

Glucosa monohidratada

Cloruro sódico

NaOH (para ajuste del pH)

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Cluvot no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o disolventes, excepto aquellos mencionados en la sección 6.6 y debe administrarse a través de una línea de perfusión independiente.

6.3. Periodo de validez

3 años.

No usar después de la fecha de caducidad indicada en el envase y el recipiente.

Se ha demostrado la estabilidad físico-química en uso durante 24 horas a ≤ 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, no debe conservarse más de 4 horas a temperatura ambiente. No refrigerar ni congelar la solución reconstituida.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre + 2 °C y + 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales:

250 UI

Polvo: vial para inyección de vidrio incoloro, sellado y provisto de tapón de goma (goma de bromobutilo), cápsula de aluminio y disco de plástico.

Disolvente (agua para preparaciones inyectables): vial de vidrio incoloro

1250 UI

Polvo: vial para inyección de vidrio incoloro, sellado y provisto de tapón de goma (goma de bromobutilo), cápsula de aluminio y disco de plástico.

Disolvente (agua para preparaciones inyectables): vial para inyección de vidrio incoloro

Presentaciones:

Envase con 250 UI

1 vial con polvo

1 vial con 4 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Equipo de administración (caja interior):

1 jeringa de 5 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

Envase con 1250 UI

1 vial con polvo

1 vial con 20 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Equipo de administración (caja interior):

1 jeringa de 20 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

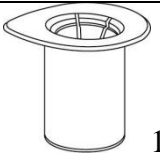
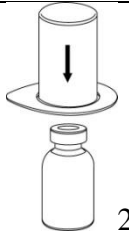



Instrucciones generales



La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después de extraer y filtrar el producto reconstituido (véase más adelante) debe revisarse visualmente para detectar la presencia de partículas extrañas y decoloraciones antes de la administración. No se deben utilizar soluciones visiblemente turbias o soluciones que aún contengan flóculos o partículas.

La reconstitución y la extracción deben llevarse a cabo en condiciones asépticas.

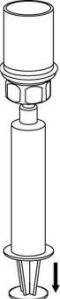

Reconstitución

Atemperar el disolvente a temperatura ambiente. Asegúrese de que se hayan retirado las cápsulas de los viales del producto y del disolvente y de que los tapones se tratan con una solución aséptica y se dejan secar antes de abrir el envase del Mix2Vial.

	<p>1. Abra la tapa del envase que contiene el Mix2Vial. No extraiga el Mix2Vial de su envase.</p>
	<p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con su envase y empuje la punta del extremo del adaptador azul hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del disolvente.</p>
	<p>3. Retire con cuidado el envase del Mix2Vial sujetando el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el envase y no el Mix2Vial.</p>
	<p>4. Coloque el vial del producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje la punta del extremo del adaptador transparente hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del producto. El disolvente se transferirá automáticamente al vial del producto.</p>
	<p>5. Con una mano, sujete el vial del producto acoplado al Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el vial del disolvente. Desenrosque con cuidado el sistema de transferencia y divídalo en dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador del Mix2Vial azul acoplado.</p>

 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>6. Gire suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Llene de aire una jeringa estéril vacía. Manteniendo el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer Lock del Mix2Vial acoplado. Inyecte el aire en el vial del producto.</p>

Trasvase y administración

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema para colocarlo boca abajo y aspire la solución en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa.</p>

Debe tenerse cuidado de que no entre sangre en la jeringa llena del producto, ya que existe riesgo de que la sangre se coagule en la jeringa y por tanto, podrían administrarse al paciente coágulos de fibrina.

La solución reconstituida debe administrarse en una línea de inyección/perfusión independiente (proporcionada con el producto) mediante una inyección intravenosa lenta, a una velocidad que no exceda los 4 ml por minuto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cluvot 250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión: 78.779.

Cluvot 1250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión: 78.778.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2014.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018.

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>