

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Cluvot 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.
Cluvot 1250 UI, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : Cluvot est un concentré purifié de facteur de coagulation XIII (FXIII), dérivé du plasma humain. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Chaque flacon contient en principe 250 ou 1250 UI de facteur XIII de coagulation dérivé du plasma humain.

Cluvot contient environ 62,5 UI/ml (250 UI/4 ml et 1250 UI/20 ml) de facteur XIII de coagulation dérivé du plasma humain lorsqu'il est reconstitué respectivement avec 4 et 20 ml d'eau pour injections.

L'activité spécifique de Cluvot est d'environ 6 -10 UI/mg de protéine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.
Poudre blanche et solvant incolore transparent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cluvot est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques

- pour le traitement prophylactique du déficit congénital en FXIII et
- pour la prise en charge péri-opératoire des pertes de sang intervenant lors d'une intervention chirurgicale avec le déficit congénital en FXIII.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

1 ml équivaut environ à 62,5 UI et 100 UI est équivalent à 1,6 ml, respectivement.

Important :

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours cibler l'efficacité clinique sur une base individuelle.

Dosage

Le schéma posologique doit être individualisé en fonction du poids corporel, des paramètres biologiques et de l'état clinique du patient.

Calendrier d'administration en prophylaxie de routine

Dose initiale

- 40 unités internationales (UI) par kg de poids corporel
- Le débit d'injection ne doit pas dépasser 4 ml par minute.

Administrations suivantes

- Le traitement doit être orienté par le dernier niveau d'activité minimum du FXIII connu, une administration étant prévue tous les 28 jours (4 semaines) afin de maintenir un niveau d'activité minimum du FXIII d'environ 5 à 20 %.
- Les adaptations posologiques recommandées, de ± 5 UI par kg, doivent reposer sur les niveaux d'activité minimum du FXIII selon les valeurs illustrées au Tableau 1 et l'état clinique du patient.
- Les adaptations posologiques doivent s'effectuer sur la base d'un dosage sensible spécifique utilisé pour déterminer les taux de FXIII. Le Tableau 1 ci-dessous illustre un exemple d'adaptation posologique au moyen du test standard Berichrom®.

Tableau 1 : Adaptation posologique sur la base du test d'activité Berichrom®

Niveau d'activité minimum du facteur XIII (%)	Adaptation posologique
Un niveau minimum de <5 %	Augmenter de 5 unités par kg
Niveau minimum de 5 % à 20 %	Ne pas changer la posologie
Deux niveaux minimum >20 %	Diminuer de 5 unités par kg
Un niveau minimum >25 %	Diminuer de 5 unités par kg

La puissance exprimée en unités est déterminée au moyen du test d'activité Berichrom® pour la norme internationale actuelle en matière de facteur XIII de coagulation sanguine dérivé du plasma. Une unité équivaut dès lors à une unité internationale.

Prophylaxie antérieure à une chirurgie

Après la dernière administration en prophylaxie de routine, si une chirurgie est programmée :

- Entre 21 et 28 jours plus tard – administrer la dose prophylactique complète du patient immédiatement avant l'intervention, puis la dose prophylactique suivante 28 jours plus tard.
- Entre 8 et 21 jours plus tard – une dose additionnelle (complète ou partielle) peut être administrée avant l'intervention. La posologie doit être définie en fonction des niveaux d'activité du FXIII et de l'état clinique du patient, et doit être ajustée selon la demi-vie de Cluvot.
- Dans les 7 jours qui suivent la dernière dose – une dose supplémentaire ne peut s'avérer nécessaire.

Les adaptations posologiques peuvent différer de ces recommandations et doivent être individualisées sur la base des niveaux d'activité du FXIII et de l'état clinique du patient. Tous les patients doivent être surveillés de près pendant et après la chirurgie.

Il est donc conseillé de surveiller une éventuelle augmentation de l'activité du FXIII par un dosage du FXIII. Dans le cas d'une chirurgie majeure et d'hémorragies sévères, l'objectif est d'atteindre des valeurs proches de la normale (sujets sains : 70 % - 140 %).

Population pédiatrique

La posologie et le mode d'administration à appliquer chez les enfants et les adolescents s'appuient sur le poids corporel et reposent donc généralement sur les mêmes directives que pour les adultes. La dose et/ou la fréquence d'administration à appliquer à chaque individu doivent toujours être ciblées sur l'efficacité clinique et les niveaux d'activité du FXIII. (Veuillez aussi vous référer aux rubriques 5.1 et 5.2.)

Sujets âgés

La posologie et le mode d'administration à appliquer chez les personnes âgées (> 65 ans) n'ont pas été documentés dans des études cliniques.

Mode d'administration

Après reconstitution, la solution doit être transparente ou légèrement opalescente. La préparation doit être amenée à température ambiante ou corporelle avant administration. La solution doit être administrée par injection ou perfusion intraveineuse lentement, dans une ligne d'injection/de perfusion dédiée (fournie avec le produit) à un débit que le patient estime confortable. Le débit d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser 4 ml par minute environ.

Observer le patient de manière à détecter toute réaction immédiate. En cas d'apparition d'une réaction potentiellement liée à l'administration de Cluvot, le débit de la perfusion doit être ralenti ou la perfusion doit être interrompue en fonction de l'état clinique du patient. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients ayant des allergies connues au médicament (accompagnées de symptômes tels qu'urticaire généralisée, éruption cutanée, chute de la tension artérielle, dyspnée), un traitement prophylactique par antihistaminiques et corticostéroïdes peut être administré.

Les réactions d'hypersensibilité de type allergiques sont possibles avec Cluvot. En présence de symptômes d'hypersensibilité (tels qu'urticaire (généralisée), oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie), la perfusion de Cluvot doit être interrompue immédiatement. En cas de choc, il convient de suivre les normes médicales actuelles de prise en charge d'un choc.

Dans les cas de caillot fraîchement constitué, la prudence est de mise étant donné que le FXIII stabilise la fibrine.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps inhibiteurs anti-FXIII a été détecté chez des patients recevant Cluvot. Les patients doivent dès lors être surveillés à la recherche d'un développement éventuel d'anticorps inhibiteurs. La présence d'anticorps inhibiteurs peut se manifester par une réponse inadéquate au traitement. Si les niveaux d'activité expectés du FXIII ne sont pas atteints ou si des hémorragies intercurrentes surviennent sous traitement prophylactique, les concentrations d'anticorps inhibiteurs anti-FXIII doivent être mesurées.

Remarque concernant les patients sous régime hyposodé

Cluvot contient 124,4 à 195,4 mg (5,41 à 8,50 mmol) de sodium par dose (40 UI/kg de poids corporel – pour un poids moyen de 70 kg), si la dose recommandée (2800 UI = 44,8 ml) est donnée. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

Sécurité virale

Les mesures de routine mises en place pour prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments à base de sang ou de plasma humain, incluent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des pools de plasma à la recherche de marqueurs spécifiques d'infection et l'inclusion d'étapes dans le processus de fabrication en vue d'inactiver/éliminer les virus. Malgré ces mesures, il est impossible d'exclure totalement le risque de transmission d'agents infectieux lors de l'administration de médicaments à base de sang ou de plasma humain. Cela s'applique également à des virus inconnus ou émergents, ainsi qu'à d'autres pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour les virus non enveloppés de l'hépatite A et du parvovirus B19.

Il est vivement conseillé de consigner le nom et le numéro de lot du médicament lors de chaque administration de Cluvot à un patient afin de conserver un lien entre le patient et le lot du médicament.

Une vaccination appropriée (hépatite A et B) doit être envisagée chez les patients qui reçoivent des produits dérivés du plasma humain de façon régulière/répétée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données limitées disponibles sur l'utilisation clinique de Cluvot durant la grossesse n'ont pas révélé d'effets négatifs sur le déroulement de la grossesse, ni sur le développement péri- ou postnatal. Si nécessaire, l'utilisation de Cluvot peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'excrétion de Cluvot dans le lait maternel humain. Toutefois, l'excrétion dans le lait est improbable au vu de son grand poids moléculaire et l'absorption de molécules intactes par le nourrisson est également improbable au vu de son caractère protéique. Cluvot peut donc être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets de Cluvot sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants reposent sur l'expérience acquise après la mise sur le marché.

Tableau des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est conforme à la classification MedDRA des systèmes d'organes. Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Classes de systèmes d'organes standard MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions allergoïdes-anaphylactoïdes (telles qu'urticaire généralisée, éruption cutanée, chute de la tension artérielle, dyspnée)	Rare

	Développement d'inhibiteurs anti-FXIII	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Élévation de la température	Rare

Si une réaction allergeïde-anaphylactoïde survient, l'administration de Cluvot doit être interrompue immédiatement et un traitement adéquat doit être instauré. Il convient de suivre les normes médicales actuelles de prise en charge d'un choc.

Population pédiatrique :

Le profil de sécurité pour les patients pédiatriques n'est pas différent de celui pour les adultes dans les études cliniques.

Pour les informations de sécurité relatives aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments anti-hémorragiques
Code ATC : B02B D07

Le facteur XIII lie le groupe amine de la lysine à la glutamine en utilisant sa fonction enzymatique (activité transamidase), entraînant ainsi la réticulation de molécules de fibrine. La réticulation et la stabilisation de fibrine favorisent la pénétration de fibroblastes et aident à la cicatrisation.

Population pédiatrique

Dans les études cliniques ayant inclus des sujets avec déficit congénital en FXIII âgés de moins de 18 ans, l'administration prophylactique de Cluvot tous les 28 jours a permis de maintenir des niveaux d'activité minimum du FXIII de l'ordre de 5 % à 20 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Comme le médicament est administré par voie intraveineuse, il possède une biodisponibilité immédiate, résultant en une concentration plasmatique correspondant à la dose administrée.

Élimination

Chez les patients avec déficit congénital en FXIII, la demi-vie biologique de Cluvot a été calculée à $6,6 \pm 2,29$ jours (moyenne \pm ET). Cluvot est métabolisé de la même manière que le FXIII de coagulation endogène.

Le tableau suivant résume les paramètres pharmacocinétiques (personnes adultes/18 ans et plus) :

Paramètres	Moyenne (min-max)
ASC _{ss, 0-inf} (unités•h/ml)	182,9 (133,5 – 300,2)
C _{ss, max} (unités/ml)*	0,9 (0,6 – 1,2)
C _{ss, min} (unités/ml)*	0,07 (0,0 – 0,16)
T _{max} (h)	1,2 (0,7 – 4,2)
Demi-vie [jours]	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)
TSM [jours]	11,7 (5,7 – 17,02)

ASC_{ss, (0-inf)} = aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps de zéro à l'infini à l'état d'équilibre

* 100 % d'activité correspond à 1 unité/ml

C_{ss, max} : concentration maximale à l'état d'équilibre

C_{ss, min} : concentration minimale à l'état d'équilibre

T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

CL : clairance

V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre

TSM = temps de séjour moyen

Population pédiatrique

Sur les 188 sujets uniques inclus dans les études cliniques sur un concentré de facteur XIII (réalisées chez l'être humain), 117 sujets avaient moins de 18 ans au moment de l'inclusion (1 mois à < 2 ans, n= 17 ; 2 à < 12 ans, n=62 ; 12 à < 16 ans, n= 30 ; 17 à 18 ans, n=8). Dans l'étude de pharmacocinétique PK 2002, 5 des 14 sujets étaient âgés entre 2 et < 18 ans (2-

11 ans, n= 3 ; 12-16 ans, n=2 ; 17 à 18 ans, n=0). Les sujets de moins de 16 ans présentaient une demi-vie plus courte et une clairance plus rapide (demi-vie : $5,7 \pm 1,00$ jour ; clairance : $0,291 \pm 0,12$ ml/h/kg) par rapport aux adultes (demi-vie : $7,1 \pm 2,74$ jours, clairance : $0,22 \pm 0,07$ ml/h/kg).

Le médicament a une demi-vie plus courte et une clairance plus rapide chez les enfants que chez les adultes. Néanmoins, la posologie dans tous les groupes d'âge étant adaptée individuellement sur base du poids du sujet et de l'activité minimum du FXIII, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les protéines contenues dans Cluvot sont dérivées du plasma humain et agissent comme les protéines du plasma humain.

Les études de toxicité en administration unique et répétée chez les animaux n'ont pas révélé de potentiel toxique pour Cluvot.

Les effets sur la reproduction et le développement embryo-fœtal n'ont pas été étudiés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Albumine humaine
Glucose monohydraté
Chlorure de sodium
NaOH (pour l'ajustement du pH)

Solvant :

Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Cluvot ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, diluants ou solvants, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6, et doit être administré par une tubulure de perfusion séparée.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon.

La stabilité physico-chimique de la solution prête à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures à ≤ 25 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, le stockage ne dépassera pas 4 heures à température ambiante. Ne pas réfrigérer ni congeler la solution reconstituée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons :

250 UI

Poudre : flacon pour injection en verre incolore, scellé par un bouchon en caoutchouc (bromobutyle), une capsule en aluminium et un disque en plastique.

Solvant (eau pour injections) : flacon en verre incolore

1250 UI

Poudre : flacon pour injection en verre incolore, scellé par un bouchon en caoutchouc (bromobutyle), une capsule en aluminium et un disque en plastique.

Solvant (eau pour injections) : flacon pour injection en verre incolore

Présentations :

Emballage 250 UI

1 flacon de poudre

1 flacon de 4 ml d'eau pour injections

1 dispositif de transfert à filtre 20/20 (Mix2Vial)

Kit d'administration (boîte intérieure):

1 seringue jetable de 5 ml

1 nécessaire de ponction veineuse

2 tampons alcoolisés

1 pansement non stérile

Emballage 1250 UI

1 flacon de poudre

1 flacon de 20 ml d'eau pour injections

1 dispositif de transfert à filtre 20/20 (Mix2Vial)

Kit d'administration (boîte intérieure):

1 seringue jetable de 20 ml

1 nécessaire de ponction veineuse

2 tampons alcoolisés

1 pansement non stérile

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

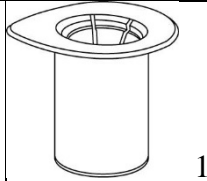
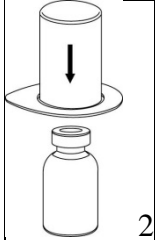
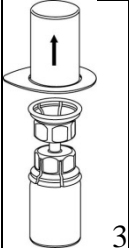
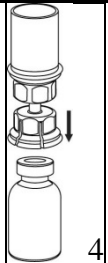
Instructions générales

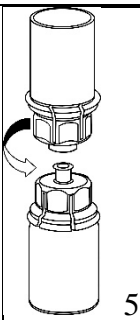

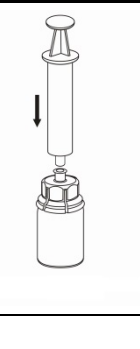
La solution doit être transparente ou légèrement opalescente. Après filtration/prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de particules ou de décoloration avant l'administration. Ne pas utiliser une solution visiblement trouble ou contenant des paillettes ou des particules.

La reconstitution et le prélèvement doivent être réalisés dans un environnement stérile.

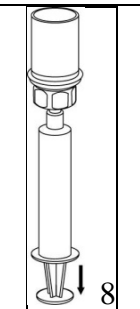
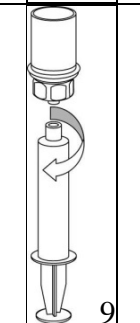
Reconstitution

Amener le solvant à température ambiante. Veiller à retirer les capsules du produit et du solvant et à traiter les bouchons avec une solution aseptique, puis à les laisser sécher, avant d'ouvrir l'emballage du Mix2Vial.

	1	1. Ouvrir l'emballage du Mix2Vial en détachant la pellicule. Ne pas sortir le Mix2Vial de l'emballage thermoformé !
	2	2. Poser le flacon de solvant sur une surface plane et propre, en le tenant fermement. Prendre le Mix2Vial dans son emballage thermoformé et enfoncer la pointe de l'adaptateur bleu bien droit à travers le bouchon du flacon de solvant.
	3	3. Retirer délicatement l'emballage thermoformé du Mix2Vial en le tenant par le bord et en le soulevant verticalement . Veiller à retirer uniquement l'emballage thermoformé, et non pas le dispositif Mix2Vial.
	4	4. Poser le flacon de produit sur une surface plane et ferme. Retourner le flacon de solvant, équipé du dispositif Mix2Vial, et enfoncer la pointe de l'adaptateur transparent bien droit à travers le bouchon du flacon de produit. Le solvant s'écoulera automatiquement dans le flacon de produit.

	5	<p>5. Saisir le côté produit du Mix2Vial d'une main et le côté solvant de l'autre main, puis dévisser délicatement le dispositif pour en séparer les deux parties. Jeter le flacon de solvant, équipé de l'adaptateur bleu du Mix2Vial.</p>
	6	<p>6. Remuer délicatement le flacon de produit équipé de l'adaptateur transparent jusqu'à dissolution complète de la substance. Ne pas secouer.</p>
	7	<p>7. Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. Placer le flacon de produit à la verticale et connecter la seringue au luer-lock du Mix2Vial. Injecter l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et application

	8	<p>8. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, retourner le système tête en bas et aspirer la solution dans la seringue en retirant lentement le piston.</p>
	9	<p>9. Maintenant que la solution est transférée dans la seringue, tenir celle-ci fermement par le corps (piston vers le bas) et déconnecter l'adaptateur transparent du Mix2Vial de la seringue.</p>

On veillera à éviter toute entrée de sang dans la seringue remplie de produit, étant donné le risque que le sang coagule dans la seringue et, dès lors, que des caillots de fibrine soient administrés au patient.

La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse lentement au moyen d'une tubulure séparée d'injection / de perfusion (fournie avec le produit) et à un débit ne dépassant pas 4 ml par minute.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

250 UI : BE455582
1250 UI : BE455591

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13/03/2014
Date du dernier renouvellement : 21/12/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2018
Date d'approbation : 12/2018