

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cluvot 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji
Cluvot 1250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: Cluvot jest oczyszczonym koncentratem ludzkiego XIII czynnika krzepnięcia krwi (FXIII) pochodzącego z osocza. Produkt występuje w postaci białego proszku.

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 lub 1250 j.m. ludzkiego XIII czynnika krzepnięcia krwi pochodzącego z osocza. Po rekonstytucji odpowiednio w 4 i 20 ml wody do wstrzykiwań Cluvot zawiera w przybliżeniu 62,5 j.m./ml ludzkiego XIII czynnika krzepnięcia krwi (250 j.m./4 ml i 1250 j.m./ 20ml) .

Swoista aktywność produktu leczniczego Cluvot wynosi w przybliżeniu 6-10 j.m./ mg białka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Biały proszek i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cluvot jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży

- w celu profilaktycznego leczenia wrodzonego niedoboru czynnika XIII oraz
- w postępowaniu okołoperacyjnym w celu leczenia krwawień podczas zabiegów chirurgicznych u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 ml odpowiada w przybliżeniu 62,5 j.m., a 100 j.m. jest równoważne odpowiednio 1,6 ml.

Ważne:

Ilość potrzebna do podania i częstość podawania powinny być zawsze dostosowane do skuteczności klinicznej u poszczególnych pacjentów.

Dawkowanie

Dawkowanie powinno być indywidualnie dobrane w zależności od masy ciała, wyników badań laboratoryjnych oraz stanu klinicznego pacjenta.

Rutynowy schemat dawkowania w profilaktyce

Dawka początkowa

- 40 jednostek międzynarodowych (j.m.) na kilogram masy ciała.
- Szybkość infuzji nie powinna być większa niż 4 ml na minutę

Kolejne dawki

- Dawkowanie powinno być ustalone w oparciu o bieżący poziom aktywności FXIII, dawki należy podawać w odstępach 28-dniowych (4 tygodnie) w celu utrzymania minimalnej aktywności F XIII na poziomie ok. 5 do 20%.
- Zalecane dostosowanie dawkowania o +/- 5 j.m. na kg masy ciała należy obliczyć biorąc pod uwagę minimalny poziom aktywności F XIII jak pokazano w tabeli nr 1 oraz kliniczny stan pacjenta.
- Dostosowywanie dawkowania powinno być prowadzone w oparciu o specyficzny, czuły test stosowany do oznaczania poziomu F XIII. Przykłady dostosowywania przy użyciu standardowego testu aktywności Berichrom zostały przedstawione w poniższej tabeli nr 1.

Tabela 1 : Dostosowanie dawkowania przy użyciu testu aktywności Berichrom

Minimalny poziom aktywności czynnika XIII(%)	Zmiana dawkowania
Jeden poziom minimalny < 5%	Zwiększenie o 5 jednostek na kg.
Poziom minimalny 5% do 20%	Brak zmian
Dwa poziomy minimalne > 20%	Zmniejszenie o 5 jednostek na kg.
Jeden poziom minimalny > 25%	Zmniejszenie o 5 jednostek na kg.

Aktywność wyrażona w jednostkach jest oznaczana przy użyciu testu aktywności Berichrom, odnoszącego się do aktualnego Międzynarodowego Standardu dla Osocznego XIII Czynnika Krzepnięcia Krwi. W związku z tym jednostka ta odpowiada Jednostce Międzynarodowej.

Profilaktyka przedoperacyjna.

Po ostatniej dawce zastosowanej w rutynowej profilaktyce, w przypadku planowanego zabiegu operacyjnego:

- Pomiędzy 21 a 28 dniem od ostatniej dawki - należy podać pacjentowi pełną dawkę bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym, a kolejna dawka profilaktyczna powinna zostać podana 28 dni później.
- Pomiędzy 8 a 21 dniem od ostatniej dawki- dodatkowa dawka (pełna lub częściowa) może zostać podana przed zabiegiem chirurgicznym. Dawka powinna być uzależniona od poziomu aktywności FXIII pacjenta, jego stanu klinicznego i powinna być dobrana zgodnie z okresem półtrwania produktu leczniczego Cluvot.
- W ciągu 7 dni od ostatniej dawki – dodatkowe podanie może nie być potrzebne.

Dostosowanie dawkowania może być różne od dawkowania zalecanego i powinno być indywidualnie dobrane w oparciu o poziom aktywności F XIII i stan kliniczny pacjenta. Wszyscy pacjenci powinni być ściśle monitorowani podczas i po zabiegu chirurgicznym.

W związku z powyższym zaleca się monitorowanie wzrostu poziomu aktywności F XIII poprzez przeprowadzenie testu czynnika XIII. W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych oraz dużych krwawień celem powinno być osiągnięcie poziomu zbliżonego do prawidłowych wartości (osoby zdrowe: 70%-140%).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie i sposób podawania u dzieci i młodzieży jest oparte o masę ciała i w związku z tym ogólnie nie odbiega od wytycznych dla dorosłych. Dawkowanie i/lub częstość podawania dla każdego pacjenta powinna zawsze być dobrana w oparciu o skuteczność kliniczną i poziom aktywności FXIII.(Patrz także punkt 5.1 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie i sposób podawania u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) nie zostały udokumentowane w badaniach klinicznych.

Sposób podawania

Po rekonstytucji roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Przed podaniem, przygotowany roztwór powinien być ogrzany do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Dożylnie wstrzyknięcie lub wlew należy wykonywać powoli do oddzielnego zestawu do wstrzykiwań/ infuzji (dostarczonego z produktem), z szybkością komfortową dla pacjenta. Szybkość wstrzyknięcia lub infuzji nie powinna przekraczać około 4 ml na minutę.

Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia jakichkolwiek reakcji natychmiastowych. Jeżeli wystąpią jakiekolwiek reakcje, które mogą być związane z podawaniem produktu leczniczego Cluvot, szybkość infuzji należy zmniejszyć lub przerwać podawanie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

W celu zapoznania się z instrukcją przeprowadzenia rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na produkt leczniczy (z objawami takimi, jak uogólniona pokrzywka, wysypka, spadek ciśnienia tętniczego, duszność), leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą być podawane profilaktycznie.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Cluvot możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Jeżeli wystąpią objawy nadwrażliwości (takie, jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, hipotensja lub anafilaksja), należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Cluvot. W przypadku wstrząsu należy zastosować aktualne standardowe procedury obowiązujące w leczeniu wstrząsu.

W przypadkach świeżej zakrzepicy należy zachować ostrożność z powodu fibryno-stabilizacyjnego efektu FXIII.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko F XIII został stwierdzony u pacjentów przyjmujących Cluvot. W związku z tym pacjenci powinni być monitorowani pod kątem możliwego wytworzenia przeciwciał neutralizujących. Obecność przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może przejawiać się jako niewłaściwa odpowiedź na leczenie. Jeżeli nie zostaną osiągnięte oczekiwane poziomy aktywności osocznego F XIII, lub pojawi się krwawienie podczas stosowanej profilaktyki, należy zmierzyć stężenie przeciwciał neutralizujących.

Informacja dla pacjentów na diecie niskosodowej

Cluvot zawiera od 124,4 do 195,4 mg (5,41 do 8,50 mmol) sodu na dawkę (40 j.m. /masę ciała - przy średniej masie ciała 70 kg), jeśli podano rekomendowaną dawkę (2800 j.m. = 44.8 ml) . Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na kontrolowanej diecie niskosodowej.

Bezpieczeństwo wirusowe

Zastosowano standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń poprzez podawanie produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego, do którego należy: selekcja dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów i zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów w czasie procesu wytwarzania. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych.

Podjęte środki zabezpieczające są uważane za skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak: HIV, HBV, HCV oraz wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B 19.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podawaniu pacjentowi, odnotować nazwę oraz numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

Należy rozważyć odpowiednie szczepienie (przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) u pacjentów otrzymujących regularnie/okresowo produkty pochodzące z osocza ludzkiego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane dotyczące klinicznego stosowania Cluvot w ciąży nie wykazały żadnych negatywnych skutków związanych z ciążą oraz rozwojem embrionalnym i poporodowym. W przypadku konieczności może być rozważone zastosowanie Cluvot w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie jest znany stopień przenikania Cluvot do ludzkiego mleka, jednak zważywszy jego wysoką masę cząsteczkową prawdopodobieństwo wydzielania z mlekiem matki jest bardzo niskie i z powodu jego białkowego charakteru absorpcja nienaruszonych cząstek przez noworodka jest także mało prawdopodobna. W związku z tym Cluvot może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu Cluvot na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane są oparte o doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania przedstawia się w następujący sposób: bardzo często: ($\geq 1/10$); często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

Klasyfikacja układów i Narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia immunologicznego układu	Reakcje alergiczno-anafilaktyczne (jak uogólniona pokrzywka, wysypka, obniżenie ciśnienia krwi, duszność)	Rzadko
	Rozwój inhibitorów FXIII	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	Wzrost temperatury	Rzadko

Jeżeli pojawią się reakcje alergiczno- anafilaktyczne, podawanie leku Cluvot powinno być natychmiast przerwane, i powinno zostać rozpoczęte odpowiednie leczenie. Powinny zostać zastosowane aktualne standardy medyczne stosowane w leczeniu wstrząsu.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa dla dzieci i młodzieży nie różni się od zaobserwowanego w badaniach klinicznych u dorosłych.

Możliwość przeniesienia czynników zakaźnych przedstawiono w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeciwkrwotoczne

Kod ATC: B02B D07

Czynnik XIII łączy grypę aminową lizyny z glutaminą przez użycie jego funkcji enzymatycznej prowadzącej do krzyżowego połączenia cząstek fibryny.

Krzyżowe łączenie i stabilizacja fibryny umożliwia penetrację fibroblastów i wspomaga proces gojenia się rany.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów poniżej 18. roku życia z wrodzonym niedoborem F XIII profilaktyczne podawanie Cluvot co 28 dni było skuteczne w podtrzymywaniu minimalnych poziomów aktywności F XIII w zakresie od 5% do 20%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Produkt jest podawany dożylnie, w związku z tym jest natychmiast biodostępny, skutkując uzyskaniem stężenia w osoczu odpowiadającego podanej dawce.

Eliminacja

U pacjentów z wrodzonym niedoborem F XIII biologiczny okres półtrwania został określony jako $6,6 \pm 2,29$ dni (średnia $\pm$ SD). Cluvot jest metabolizowany w taki sam sposób jak endogeny XIII czynnik krzepnięcia.

Przegląd parametrów farmakokinetycznych (populacja dorosłych / 18 lat i starsi) został przedstawiony w poniższej tabeli:

Parametry	Mediana (min-maks)
AUC ss,0-inf (jednostki x godz/ml)	182,9 (133,5-300,2)
C _{ss,max} (Jednostki/ml)*	0,9 (0,6-1,2)
C _{ss,min} (Jednostki/ml)*	0,07 (0,0-0,16)
T _{max} (godz.)	1,2 (0,7-4,2)
Okres półtrwania (dni)	7,8 (3,1-11,02)
CL (ml/godz/kg)	0,22 (0,13-0,30)
V _{ss} (ml/kg)	49,4 (31,65-62,91)
MRT (dni)	11,7 (5,7-17,02)

AUC ss,0-inf=obszar pod krzywą stężenia w osoczu w czasie od 0 do nieskończoności w stanie równowagi

*100% aktywności odpowiada 1 jednostce/ ml

C_{ss,max} : maksymalne stężenie w stanie równowagi

C_{ss,min}: minimalne stężenie w stanie równowagi

T_{max} : czas do maksymalnego stężenia

CL : klirens

V_{ss}: objętość dystrybucji w stanie równowagi

MRT: średni czas trwania

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych dotyczących stężenia koncentratu czynnika XIII (ludzkiego) obejmujących 188 pacjentów, z których 117 było < 18. roku życia w czasie rozpoczynania badań (1 miesiąc do < 2 lat, n= 17; 2 do < 12 lat, n= 62; 12 do < 16 lat, n=30; 17 do 18 lat, n=8). W badaniach farmakokinetycznych PK 2002, 5 z 14 pacjentów w przedziale wiekowym od 2 do < 18 lat(2-11 lat, n=3; 12-16 lat, n=2; 17-18 lat, n=0). U pacjentów młodszych niż 16 lat okres półtrwania był krótszy i szybszy klirens (okres półtrwania: 5,7 ± 1,00 dni; klirens: 0,291 ± 0,12 ml/godz/kg) w porównaniu do osób dorosłych (okres półtrwania: 7,1 ± 2,74 dni; klirens: 0,22 ± 0,07 ml/godz/kg).

U dzieci produkt ma krótszy okres półtrwania i szybszy klirens niż u dorosłych. Ponieważ we wszystkich grupach wiekowych dawkowanie jest ustalane indywidualnie w oparciu o masę ciała pacjenta i minimalne poziomy aktywności F XIII, nie ma potrzeby ustalania dawkowania w zależności od wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Białko zawarte w Cluvot pochodzi z ludzkiego osocza i odgrywa taką samą rolę jak białka ludzkiego osocza.

Badania toksyczności przeprowadzone na zwierzętach zarówno po pojedynczej dawce, jak i podaniu wielokrotnym nie wykazały potencjalnej toksyczności Cluvot.

Nie przeprowadzano badań nad rozrodem i rozwojem embrionalno-płodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Albumina ludzka

Glukoza jednowodna

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Cluvot nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami z wyjątkiem tych, wymienionych w punkcie 6.6 oraz powinien być on podawany za pomocą oddzielnych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Nie stosować po upływie daty ważności podanej na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym.

Stabilność chemiczna i fizyczna roztworu po rekonstytucji została wykazana przez 24 godziny w temperaturze $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać natychmiast zużyty. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, przechowywanie w temperaturze pokojowej nie może przekraczać 4 godzin. Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$)

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 250 j.m.:

Proszek: fiolka z bezbarwnego szkła, zamknięta gumowym korkiem (z gumy bromobutyłowej), aluminiowym wieczkiem i plastikowym dyskiem.

Rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań): fiolka z bezbarwnego szkła.

Fiolka 1250 j.m.

Proszek: fiolka z bezbarwnego szkła, zamknięta gumowym korkiem (z gumy bromobutyłowej), aluminiowym wieczkiem i plastikowym dyskiem.

Rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań): fiolka z bezbarwnego szkła

Dostępne opakowania:

Opakowanie z produktem leczniczym w dawce 250 j.m.:

1 fiolka z proszkiem

1 fiolka z 4 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu 20/20 z filtrem (Mix2Vial)

Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne):

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 5 ml

1 zestaw do wkłucia

2 waciki nasączone alkoholem

1 niejałowy plaster

Opakowanie z produktem leczniczym w dawce 1250 j.m.:

1 fiolka z proszkiem

1 fiolka z 20 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu 20/20 z filtrem (Mix2Vial)

Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne):

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 20 ml

1 zestaw do wkłucia

2 waciki nasączone alkoholem

1 niejałowy plaster

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wskazówki ogólne

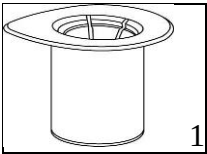
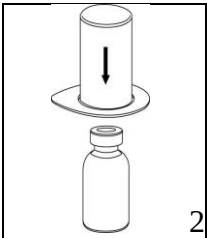
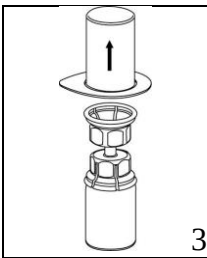
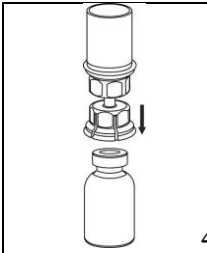
Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Po filtracji/pobranu zawartości fiolki (patrz poniżej) produkt po rekonstytucji przed podaniem powinien być poddany wizualnej ocenie; należy sprawdzić czy nie pojawiły się żadne zanieczyszczenia i czy nie nastąpiła zmiana zabarwienia.

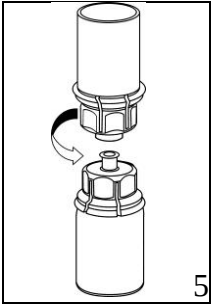
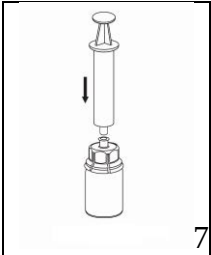
Nie stosować mętnych roztworów i takich, które zawierają płatki lub cząstki.

Rekonstytucja i pobieranie z fiolki muszą być przeprowadzone w warunkach aseptycznych.

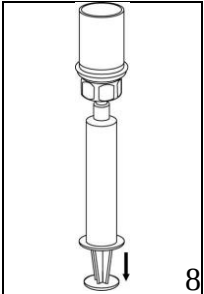
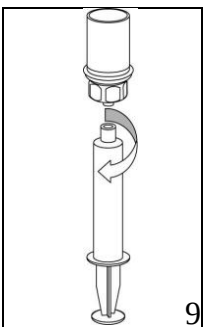
Rekonstytucja

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej. Zdjąć z fiolek zawierających proszek i rozpuszczalnik plastikowe wieczka i przemyć korki aseptycznym roztworem. Po wyschnięciu otworzyć system zawierający łącznik Mix2Vial.

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial poprzez usunięcie wieczka. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra.
	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na równej, czystej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra systemu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z ostrzem na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
	3. Przytrzymując krawędź systemu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały system Mix2Vial.
	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na równej i twardej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej systemem Mix2Vial i wbić w korek fiolki z proszkiem, ruchem pionowo w dół , ostrze przezroczystego końca. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przeniesiony do fiolki z proszkiem.

	5. Jedną ręką chwycić część systemu Mix2Vial w fiolce zawierającej obecnie roztwór, drugą zaś ręką przytrzymać część łącznika od strony fiolki po rozpuszczalniku i ostrożnie odkręcając oddzielić od siebie obie części łącznika. Usunąć fiolkę po rozpuszczalniku z przyczepionym do niej niebieskim końcem systemu Mix2Vial.
	6. Fiolkę z doczepionym przezroczystym końcem systemu Mix2Vial, zawierającą roztwór, łagodnie mieszać ruchem wirowym do całkowitego rozpuszczenia leku. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej, jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem leczniczym pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock systemu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.

Pobieranie i sposób podawania

	8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.
	9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) odłączyć od niej przezroczysty koniec systemu Mix2Vial

Należy zachować ostrożność, aby krew nie dostała się do strzykawki wypełnionej produktem leczniczym, gdyż istnieje ryzyko, że krew w strzykawce może ulec wykrzepianiu i skrzepliny fibryny mogłyby zostać podane pacjentowi.

Roztwór po rekonstytucji powinien być podany do oddzielnych zestawów do wstrzykiwań/ infuzji (dostarczonych z produktem), w powolnym wstrzyknięciu dożylnym, z szybkością nie przekraczającą 4 ml na minutę.

Wszelkie nieużyte produkty lecznicze oraz ich pozostałości powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cluvot 250 j.m.: 21950
Cluvot 1250 j.m.: 21951

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.06.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.07.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.08.2021