

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoThirteen 2 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje catridecacogum (rekombinantní koagulační faktor XIII) (rDNA): 2 500 IU ve 3 ml. Po rekonstituci odpovídá koncentraci 833 IU/ml. Specifická aktivita přípravku NovoThirteen je přibližně 165 IU/mg proteinu.

Léčivá látka je vyrobena rekombinantní DNA technologií v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae*).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Bílý prášek a čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dlouhodobá profylaxe krvácení u pacientů s vrozeným deficitem podjednotky A faktoru XIII.

Léčba krvácivých příhod během pravidelné profylaxe.

NovoThirteen lze používat ve všech věkových skupinách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou vzácných krvácivých poruch. Vrozený nedostatek podjednotky A faktoru XIII by měl být potvrzen příslušnými diagnostickými postupy zahrnujícími stanovení aktivity faktoru XIII a imunologický test, a pokud je to vhodné, genotypizaci.

Dávkování

Účinnost tohoto léčivého přípravku je vyjádřena v mezinárodních jednotkách (IU).

Ačkoliv je dávkování vyjádřeno ve stejných jednotkách (IU), liší se dávkování přípravku

NovoThirteen od dávkovacího schématu ostatních přípravků obsahujících FXIII (viz bod 4.4).

Profylaxe

Doporučená dávka pro profylaktickou léčbu je 35 IU/kg tělesné hmotnosti jednou měsíčně (každých 28 dnů $\pm$ 2 dny), podaná intravenózní bolusovou injekcí.

Léčba krvácení

Pokud se objeví krvácení během pravidelné profylaxe, doporučuje se léčit jednorázovou dávkou 35 IU/kg tělesné hmotnosti podanou intravenózní bolusovou injekcí.

Pokud dojde ke krvácení u pacienta, který nemá pravidelnou profylaxi, lze na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře za účelem kontroly krvácení, podat jednorázovou dávku 35 IU/kg tělesné hmotnosti intravenózní bolusovou injekcí (viz bod 4.4 „Léčba v případě potřeby“).

Na základě aktuální koncentrace přípravku NovoThirteen lze objem (v mililitrech) určený pro podání pacientům s tělesnou hmotností alespoň 24 kg vypočítat z následujícího vzorce:

Objem dávky v ml = 0,042 x tělesná hmotnost pacienta (kg)

Lékař může zvažovat nutnou úpravu dávky v určitých situacích, kdy doporučená dávka 35 IU/kg/měsíc není dostatečná k prevenci krvácení. Tato úprava dávky by měla být založena na hladinách aktivity FXIII.

Doporučuje se sledovat hladiny aktivity přípravku NovoThirteen pomocí standardního testování aktivity FXIII.

Menší operace

Doporučuje se provádět menší operace, včetně extrakce zubů, ve spojení s profylaktickým dávkováním. Jinak lze v případě potřeby podat dodatečnou dávku. Dávka má být založena na hladinách aktivity FXIII.

Pediatrická populace

Při podávání přípravku NovoThirteen pediatrickým pacientům není nutná úprava dávky. Platí, že má být použita dávka 35 IU/kg tělesné hmotnosti jak pro profylaxi, tak pro léčbu krvácení (viz bod 5.2 „Pediatrická populace“).

Pokud však je pacientova tělesná hmotnost nižší než 24 kg, má být při stanovení dávky malým dětem rekonstituovaný přípravek NovoThirteen dále naředěn 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 % (viz bod 6.6 „Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním – použití u pediatrické populace“).

Objem dávky pro malé děti lze pak vypočítat podle následujícího vzorce:

Objem dávky v ml = 0,117 x tělesná hmotnost v kilogramech.

Výpočet korekčního faktoru 0,117 je vztažen na přesné množství přípravku, nikoliv na jeho deklarované množství.

Současné dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Intravenózní podání

Přípravek má být podáván bezprostředně po rekonstituci v pomalé bolusové intravenózní injekci rychlostí nepřekračující 2 ml/minutu, viz bod 4.4.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že se dávkování a koncentrace FXIII v přípravku NovoThirteen liší od ostatních přípravků obsahujících FXIII, je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost výpočtu vhodné dávky pro individuálního pacienta (viz vzorec pro výpočet objemu dávky v bodě 4.2).

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku.

Vrozený nedostatek podjednotky B FXIII

U pacientů s nedostatkem FXIII není přípravek NovoThirteen účinný při použití k měsíční profylaktické léčbě krvácení u pacientů s vrozeným nedostatkem podjednotky B FXIII. Nedostatek podjednotky B FXIII je spojený s mnohem kratším poločasem podávané farmakologicky aktivní podjednotky A. Nedostatek podjednotky by měl být u pacientů stanoven ještě před léčbou příslušnými diagnostickými postupy zahrnujícími stanovení aktivity faktoru XIII a imunologický test a, pokud je to vhodné, genotypizaci.

Léčba v případě potřeby

Léčba v případě potřeby u pacientů, kteří nebyli profylakticky léčeni, nebyla během programu klinického vývoje studována.

Alergické reakce

Protože přípravek NovoThirteen obsahuje rekombinantní protein, může způsobovat alergické reakce včetně anafylaktických reakcí. Pacienti musí být informováni o časných příznacích reakcí přecitlivělosti (zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na prsou, sípot, hypotenzi) a anafylaxe. V případě alergické nebo anafylaktické reakce je třeba podávání přípravku okamžitě přerušit a v další léčbě přípravkem NovoThirteen nepokračovat.

Vznik inhibitorů

V klinických studiích nebyla zjištěna tvorba inhibitorů na léčbu přípravkem NovoThirteen. Přítomnost inhibitorů lze očekávat v případě nedostatečné terapeutické odpovědi, která se projevuje jako krvácení, nebo po získání laboratorních nálezů zahrnujících aktivitu FXIII, která nedosahuje očekávaných úrovní. V případě podezření na inhibitory je potřeba provést testy na protilátky.

Pacienti s potvrzenými neutralizujícími protilátkami proti FXIII nesmí být léčeni přípravkem NovoThirteen bez přísného sledování.

Riziko trombózy:

S rekonstituovaným přípravkem je třeba zacházet v souladu s informacemi uvedenými v bodě 6.3. Je třeba zabránit nesprávnému uchování přípravku po rekonstituci, jelikož by mohlo dojít ke ztrátě sterility a zvýšení hladin neproteolyticky aktivovaného přípravku NovoThirteen. Zvýšené hladiny aktivovaného přípravku NovoThirteen mohou zvýšit riziko trombózy.

V případě predispozice k onemocnění trombózou je třeba dbát opatrnosti kvůli stabilizujícímu účinku přípravku NovoThirteen na fibrin. Může dojít ke stabilizaci trombu, což zvyšuje riziko okluze cév.

Poškození funkce jater

Pacienti s poškozením jater nebyli sledováni. Přípravek NovoThirteen nemusí být účinný u pacientů s poškozením jater, pokud je toto poškození dostatečně závažné, aby vedlo ke snížení hladin podjednotek B FXIII. U pacientů se závažným poškozením jater je potřeba sledovat úroveň aktivity FXIII.

Starší pacienti

Existuje omezená klinická zkušenost s podáváním přípravku NovoThirteen starším pacientům s vrozeným nedostatkem FXIII.

Renální insuficience

Pacienti s renální insuficiencí vyžadující dialýzu nebyli v klinických studiích sledováni.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o interakci mezi přípravkem NovoThirteen a jinými léčivými přípravky.

Na základě neklinické studie (viz bod 5.3) se nedoporučuje kombinovat přípravek NovoThirteen a aktivovaný rekombinantní FVII (rFVIIa).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné studie u těhotných žen, které by zkoumaly rizika spojená s přípravkem. O klinickém použití přípravku NovoThirteen u těhotných žen je k dispozici jen omezené množství dat a dostupné údaje neprokazují žádné negativní účinky na zdraví plodu/novorozeneho dítěte ani na těhotnou ženu. Použití přípravku NovoThirteen lze v těhotenství zvážit, pouze pokud je to nezbytně nutné. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem NovoThirteen provedeny (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se rFXIII vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování rFXIII do mléka nebylo studováno na zvířatech. Při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení či zda pokračovat/přerušit léčbu přípravkem NovoThirteen, má být vzat v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem NovoThirteen pro matku.

Fertilita

V neklinických studiích nebyl pozorován účinek na reprodukční orgány. Nejsou známy žádné údaje o možném účinku na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek NovoThirteen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jako nejčastější nežádoucí účinek je uváděna bolest hlavy, která byla hlášena u 37 % pacientů.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V klinických studiích byl přípravek NovoThirteen podáván 82 pacientům s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII (3 112 podání přípravku NovoThirteen).

Frekvence výskytu všech nežádoucích účinků zjištěných u 82 pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII exponovaných v klinických studiích jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů.

Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Leukopenie a zhoršená neutropenie
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolest hlavy
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolest končetin
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolest v místě vpichu

<i>Vyšetření</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Neneutralizující protilátky
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Fibrinové D-dimery zvýšeny

Popis vybraných nežádoucích účinků

U jednoho pacienta s dříve známou neutropenií došlo během léčby přípravkem NovoThirteen k mírnému zhoršení neutropenie a leukopenie. Následné přerušení podávání přípravku NovoThirteen navrátilo množství neutrofilů u tohoto pacienta na podobnou úroveň jako před léčbou tímto přípravkem.

Neneutralizující protilátky byly pozorovány u 4 z 82 exponovaných pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII. Čtyři nežádoucí účinky spojené s neneutralizujícími protilátkami se projevily u pacientů do 18 let (věk 8 let, 8 let, 14 let a 16 let). Tyto protilátky byly pozorovány na začátku léčby přípravkem NovoThirteen. Všichni 4 pacienti dostali alespoň 2 dávky přípravku NovoThirteen. 3 z těchto pacientů byli ze studie vyřazeni a pokračovali ve své původní léčbě. Jeden pacient pokračoval v léčbě rFXIII a hladina protilátek u něj poklesla pod detekční limit. Protilátky neměly žádný inhibiční účinek a u pacientů nedošlo v souvislosti s těmito protilátkami k žádným nežádoucím účinkům či krvácení. Výskyt těchto protilátek byl u všech pacientů přechodný.

U jednoho zdravého subjektu došlo po podání první dávky přípravku NovoThirteen k vytvoření nízkého titru přechodných neneutralizujících protilátek. Protilátky neměly žádnou inhibiční aktivitu a u subjektu nedošlo v souvislosti s těmito protilátkami k žádným nežádoucím účinkům ani ke krvácení. Protilátky během 6měsíčního sledování zmizely.

Ve všech případech byl vliv neneutralizujících protilátek shledán jako klinicky nevýznamný.

V poregistrační studii bezpečnosti byl u dětí s dědičným nedostatkem faktoru XIII po několika letech léčby přípravkem NovoThirteen pozorován přechodný výskyt non-neutralizujících protilátek. S těmito protilátkami nebyly spojeny žádné klinické nálezy.

Pediatrická populace

Celkem 21 pacientů bylo ve věku od 6 let do méně než 18 let a 6 pacientů bylo mladších 6 let (celkem byl přípravek NovoThirteen u pediatrických pacientů (do 18 let) použit k 986 podáním). V klinických studiích byly nežádoucí účinky častěji hlášeny u pacientů od 6 let avšak mladších 18 let než u dospělých. 3 pacienti (14 %) ve věku mezi 6 až 18 roky měli závažné nežádoucí účinky oproti 0 pacientům nad 18 let, kteří byli postiženi závažnými nežádoucími účinky. Ve čtyřech případech byly na počátku léčby hlášeny non-neutralizující protilátky u pacientů ve věku od 6 do 18 let. 3 z těchto pacientů byli ze studie vyřazeni z důvodů nežádoucích účinků.

U pacientů ve věku do 6 let nebyly hlášeny ani protilátky proti rFXIII, ani tromboembolické nežádoucí příhody či další problémy s bezpečností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V hlášených případech předávkování přípravkem NovoThirteen (až 2,3násobek dávky) nebyly pozorovány žádné klinické příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, koagulační faktor, ATC kód: B02BD11.

Mechanismus účinku

V plazmě cirkuluje FXIII jako heterotetramer $[A_2B_2]$ složený ze 2 podjednotek A FXIII a 2 podjednotek B FXIII vázaných mezi sebou silnými nekovalentními vazbami. Podjednotka B FXIII působí v oběhu jako nosičová molekula podjednotky A FXIII a je přítomná v plazmě v nadbytku. Když se podjednotka A FXIII naváže na podjednotku B FXIII $[A_2B_2]$, poločas podjednotky A FXIII $[A_2]$ se prodlouží. FXIII je proenzym (protransglutamináza), který je aktivovaný trombinem za přítomnosti iontů Ca^{2+} . Enzymatickou aktivitu nese podjednotka A FXIII. Po aktivaci se podjednotka A FXIII oddělí od podjednotky B FXIII, a tím se odkryje aktivní místo podjednotky A FXIII. Aktivní transglutamináza příčně naváže fibrin a další proteiny, což vede ke zvýšení mechanické pevnosti a odolnosti vůči fibrinolýze fibrinové sraženiny a přispívá ke zlepšení adheze destiček a sraženiny k poškozené tkáni.

Přípravek NovoThirteen je podjednotka A rekombinantního koagulačního faktoru XIII, která je vyrobená rekombinantní DNA technologií v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae*). Je strukturálně shodná s lidskou podjednotkou A FXIII $[A_2]$. Přípravek NovoThirteen (podjednotka A) se váže na volnou lidskou podjednotku B FXIII, čímž vznikne heterotetramer $[rA_2B_2]$ s podobným poločasem, jaký má endogenní $[A_2B_2]$.

Farmakodynamické účinky

V současnosti neexistují metody, které by mohly posloužit ke kvantitativnímu zhodnocení farmakodynamiky FXIII *in vivo*. Výsledky běžných koagulačních testů jsou normální, jelikož je ovlivněna kvalita sraženiny. Testování rozpustnosti sraženiny má široké použití jako indikátor nedostatku FXIII; toto testování je však kvalitativní, a pokud je provedeno správně, je test pozitivní pouze tehdy, je-li aktivita FXIII ve vzorku blízká nule.

Přípravek NovoThirteen vykazuje stejné farmakodynamické vlastnosti v plazmě jako endogenní FXIII.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byla provedena pilotní prospektivní, otevřená, jednoramenná studie fáze 3 (F13CD-1725) zahrnující 41 pacientů s nedostatkem podjednotky A FXIII, mající za úkol zjistit hemostatickou účinnost rFXIII u pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII, tak jak ji odráží frekvence krvácivých příhod vyžadujících léčbu přípravkem obsahujícím FXIII. Použité dávkovací schéma bylo 35 IU/kg/měsíc (každých 28 dnů $\pm$ 2 dny). Ve studii bylo u čtyř pacientů během léčby pomocí rFXIII pozorováno pět krvácivých příhod vyžadujících léčbu přípravkem obsahujícím FXIII.

Průměrný počet krvácení vyžadujících léčbu byl stanoven na 0,138 na pacienta/rok. V analýze primárních cílových parametrů, zahrnující zkoumané období, byla frekvence výskytu u 41 pacientů upravená podle věku (počet na pacienta/rok) pro krvácení vyžadující léčbu během léčby rFXIII 0,048/rok (95% CI: 0,009 – 0,250; stanoveno na základě modelu odpovídajícího průměrnému věku testované populace 26,4 let).

Ve studii F13CD-3720, která je prodloužením studie F13CD-1725, byla četnost výskytu krvácení vyžadujících léčbu přípravkem obsahujícím FXIII, upravená dle věku, odhadována na 0,021 krvácení na pacientorok s 95% CI [0,0062; 0,073] (odhad založený na modelování odpovídající průměrnému věku populace ve studii 31,0 let).

Přibližné četnosti výskytu krvácení ve dvou klinických hodnoceních, F13CD-1725 a F13CD-3720, neupravené dle věku, byly 0,138 a 0,043, odpovídající celkově 13 krvácivým příhodám na 223 pacientoroků, a souhrnná četnost výskytu byla 0,058.

Byla provedena 6letá peregistrační studie bezpečnosti NN1841-3868 zahrnující 30 pacientů s nedostatkem podjednotky A FXIII, která měla za úkol prozkoumat dlouhodobou bezpečnost rFXIII.

Nebyly zjištěny žádné problémy týkající se bezpečnosti. Během profylaxe bylo přípravkem obsahujícím rFXIII léčeno pět epizod traumatického krvácení u čtyř pacientů.

Průměrná míra krvácivých epizod vyžadujících léčbu FXIII byla 0,066 krvácení na pacienta za rok (95% CI: 0,029 - 0,150).

Menší operace

Během poregistrační studie bezpečnosti NN1841-3868 mělo šest pacientů celkem 9 menších operací. Sedm z 9 menších chirurgických případů se uskutečnilo 0 až 3 dny po poslední profylaktické dávce rFXIII a rFXIII byl po operaci podán v jednom případě. V posledních dvou případech z 9 byla poslední profylaktická dávka podána 12-15 dní před chirurgickým výkonem a další jednorázová dávka rFXIII v dávce 23,2 IU/kg a 21,4 IU/kg. U 8 z 9 případů byla hemostatická odpověď hlášena jako dobrá nebo vynikající. U posledního případu nebyl výsledek uveden.

Ve studii F13CD-3720, prodloužená studie k pivotní studii fáze 3 F13CD-1725, bylo provedeno 12 menších operací u 9 pacientů. Všechny operace se uskutečnily během 1-21 dnů po poslední profylaktické dávce rFXIII. Nebyly podány žádné další dávky. Výsledek ve všech 12 případech byl příznivý.

Pediatrická populace

Analýzy dat pediatrických pacientů zahrnutých do klinických studií neprokázaly rozdíly v odezvě na léčbu související s věkem.

Celkem 21 dětí ve věku od 6 let do méně než 18 let a šest dětí mladších 6 let bylo léčeno přípravkem NovoThirteen při celkem 986 podáních.

Děti ve věku nad 6 let byly sledovány v pivotní klinické studii fáze 3 (F13CD-1725) a v prodloužené studii (F13CD-3720), jež hodnotila bezpečnost substituční léčby přípravkem NovoThirteen podávaným jednou měsíčně.

Šest pacientů mladších 6 let bylo sledováno ve farmakokinetické studii fáze 3b (F13CD-3760) s podáním jednorázové dávky. Poté byli zahrnuti do dlouhodobé follow-up studie (F13CD-3835) hodnotící bezpečnost a účinnost substituční léčby přípravkem NovoThirteen podávaným jednou měsíčně. Během 17 let kumulativního dalšího sledování nebyly u pacientů mladších 6 let (při celkovém počtu dávek 214) zaznamenány žádné krvácivé příhody vyžadující léčbu. Navrhovaná dávka 35 IU/kg se ukázala jako vhodná k poskytnutí hemostatického pokrytí u této mladé populace.

Do poregistrační studie bezpečnosti NN1841-3868 bylo zařazeno 13 dětí do 18 let. Celkově nebyly u pediatrické populace pozorovány žádné rozdíly v odpovědi na léčbu nebo v bezpečnostním profilu v porovnání s dospělou populací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) v ustáleném stavu přípravku NovoThirteen byla hodnocena u pacientů s vrozeným deficitem podjednotky A FXIII po podání 35 IU/kg přípravku NovoThirteen i.v. každý 4. týden. PK parametry jsou založeny na aktivitě FXIII měřené testem Berichrom. PK parametry jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

PK parametry v ustáleném stavu Geometrický průměr (rozsah)	Studie F13CD-3720
Počet subjektů	23
Věk (roky)	30,7 (7-58)

Pohlaví	5F+18M
C _{max} (IU/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C _{28dní} (IU/ml)	0,16 (0,03-0,32)
AUC _{0-inf} (IU*h/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V _{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
t _{1/2} (dny)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (h)	478 (344-1028)

C_{max}: maximální plazmatická koncentrace

C_{28dní}: plazmatická koncentrace 28 dní po podání

AUC_{0-inf}: plocha pod křivkou koncentrace-čas od času podání do nekonečna

CL: clearance

V_{ss}: zdánlivý distribuční objem

t_{1/2}: konečný eliminační poločas

MRT: průměrná doba setrvání

Pediatrická populace

Jednorázová PK přípravku NovoThirteen byla zkoumána u 6 dětí mladších 6 let s vrozeným deficitem podjednotky A FXIII po jedné i.v. dávce 35 IU/kg. PK parametry jsou uvedeny v následující tabulce.

Jednorázové PK parametry Geometrický průměr (rozsah)	Studie F13CD-3760 Pediatrickí pacienti
Počet subjektů	6
Věk (roky)	2,7 (1-4)
Pohlaví	3F+3M
C _{max} (IU/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{30dní} (IU/ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (IU*h/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t _{1/2} (dny)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (h)	575 (383-871)

Průměr (SD)

C_{max}: maximální plazmatická koncentrace

C_{30dni}: plazmatická koncentrace 30 dní po podání

AUC_{0-inf}: plocha pod křivkou koncentrace-čas od času podání do nekonečna

CL: clearance

V_{ss}: zdánlivý distribuční objem

t_{1/2}: konečný eliminační poločas

MRT: průměrná doba setrvání

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Všechna zjištění v programu neklinické bezpečnosti se vztahovala k očekávané nadměrně zvýšené farmakologii (povšechná trombóza, ischemická nekróza a konečná úmrtnost) rFXIII a neproteolyticky aktivovaného rekombinantního FXIII při hladinách dávek přesahujících (>48krát) maximální doporučenou klinickou dávku 35 IU/kg.

Možný synergický účinek kombinované léčby rFXIII a rFVIIa na pokročilém kardiovaskulárním modelu u opice makaka jávského vedl k neadekvátně silné farmakologické reakci (trombóze a úmrtí) při nižší dávce než při podávání samostatných složek.

Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u zvířat. U studií toxicity po opakovaném podávání nebyly zaznamenány žádné účinky na reprodukční orgány. Genotoxický potenciál ani karcinogenita nebyly studovány, jelikož rFXIII je endogenní protein.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Chlorid sodný

Sacharóza

Polysorbát 20

Histidin

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo:

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Po rekonstituci musí být přípravek podáván odděleně a nesmí být mísen s infuzními roztoky ani nesmí být podáván infuzně.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Přípravek musí být použit okamžitě po rekonstituci z důvodu rizika mikrobiologické kontaminace.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.
Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek (2 500 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy I) s pryžovou zátkou (chlorobutyl) a 3,2 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) s pryžovou zátkou (bromobutyl) a adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci.

Velikost balení: po jedné injekční lahvičce s práškem, jedné injekční lahvičce s rozpouštědlem a jednom adaptéru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro použití přípravku NovoThirteen

K rekonstituci a podání tohoto přípravku je zapotřebí následující vybavení: 10ml injekční stříkačka nebo injekční stříkačka vhodné velikosti odpovídající injekčnímu objemu, alkoholové tampony, přibalený adaptér na injekční lahvičku a infuzní souprava (hadička, motýlková jehla).

Příprava roztoku

Vždy používejte aseptickou techniku. Než začnete, umyjte si ruce. Zahřejte injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem na teplotu nepřevyšující 25 °C držením lahviček v ruce. Očistěte pryžové zátky na injekčních lahvičkách alkoholovými tampony a nechejte je před použitím oschnout.

Přípravek se rekonstituuje pomocí přibaleného adaptéru na injekční lahvičku.

Připojte adaptér injekční lahvičky k lahvičce s rozpouštědlem (voda pro injekci). Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) hrotu na adaptéru injekční lahvičky.

Natáhněte vzduch do stříkačky vytažením pístu v množství, které odpovídá celkovému množství rozpouštědla v injekční lahvičce s rozpouštědlem.

Našroubujte pevně injekční stříkačku na adaptér na injekční lahvičce s rozpouštědlem. Stlačením pístu vytlačte vzduch do injekční lahvičky, dokud nepocítíte zřetelný odpor.

Držte stříkačku s injekční lahvičkou s rozpouštědlem dnem vzhůru. Vytažením pístu natáhněte rozpouštědlo do injekční stříkačky.

Nakloněním injekční stříkačky s adaptérem odstraňte prázdnou injekční lahvičku.

Nasaďte adaptér, který je stále připojen k injekční stříkačce, na injekční lahvičku s práškem. Pomalým stisknutím pístu vstříkněte rozpouštědlo do injekční lahvičky s práškem. Ujistěte se, že proud rozpouštědla nesměruje přímo na prášek. Mohlo by to způsobit napěnění.

Jemným kroužením injekční lahvičkou rozpust'ete všechny prášek. Injekční lahvičkou netřepejte, mohlo by to způsobit napěnění. NovoThirteen musí být před aplikací vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částičky hmoty nebo zda není zabarven.

Pokud toto zaznamenáte, roztok nepoužívejte.

Rekonstituovaný přípravek NovoThirteen je čirý bezbarvý roztok.

Pokud je zapotřebí větší dávky, opakujte postup v samostatné injekční stříkačce, dokud nebude k dispozici požadovaná dávka.

Pokud je pacientova tělesná hmotnost nižší než 24 kg, má být rekonstituovaný přípravek NovoThirteen naředěn 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 % (další instrukce k naředění viz bod Použití u pediatrické populace).

Důležité upozornění

Jakmile je přípravek NovoThirteen připraven k injekci, musí být okamžitě použit.

Aplikace roztoku

Před otočením stříkačky dnem vzhůru se ujistěte, že je píst zcela zatlačený dovnitř (píst může být tlakem v injekční lahvičce vytlačen ven). Držte stříkačku s injekční lahvičkou dnem vzhůru a vytážením pístu natáhněte množství vypočítané pro injekci.

Odšroubujte adaptér s injekční lahvičkou.

Přípravek je nyní připraven k injekci.

Injekční stříkačku, adaptér na injekční lahvičku, infuzní soupravu a injekční lahvičky bezpečně zlikvidujte. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Použití u pediatrické populace

Naředění rekonstituovaného přípravku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9 %

Pokud je pacientova tělesná hmotnost nižší než 24 kg, musí být rekonstituovaný přípravek NovoThirteen naředěn 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %. To umožní podání dávky malým dětem (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání – Pediatrická populace“).

K naředění rekonstituovaného přípravku NovoThirteen je zapotřebí následující vybavení: injekční lahvička obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 0,9 %, 10ml injekční stříkačka a alkoholové tampony.

Obecný návod k naředění

Při naředění je třeba dodržovat aseptické postupy.

Do 10ml injekční stříkačky opatrně natáhněte přesně 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %.

Do injekční lahvičky s rekonstituovaným přípravkem NovoThirteen pomalu vstříkněte 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %.

Jemným kroužením injekční lahvičkou roztok promíchejte.

Naředěný roztok je čirý a bezbarvý. Roztok zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice či zda není zabarvený. Pokud ano, zlikvidujte jej.

Po naředění přejděte ke kroku „Aplikace roztoku“.

Všechny zbylé naředěné přípravky musí být okamžitě zlikvidovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. září 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

Novo Nordisk A/S
Hagedomsvej 1
DK-2820 Gentofte
Dánsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo během 60 dní z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NovoThirteen 2 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
catridecacogum (rDNA faktor XIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje catridecacogum (rekombinantní koagulační faktor XIII) (rDNA)
2 500 IU ve 3 ml, po naředění odpovídá koncentraci 833 IU/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 20, histidin, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný
Rozpouštědlo: voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek v injekční lahvičce 2 500 IU,
3,2 ml rozpouštědla v injekční lahvičce,
1 adaptér na injekční lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do
Přípravek použijte okamžitě po rekonstituci z důvodu rizika mikrobiologické kontaminace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/12/775/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

NovoThirteen

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Nálepka pro injekční lahvičku s práškem****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

NovoThirteen 2 500 IU
prášek na injekci
catridecacogum
i.v. podání po rekonstituci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 500 IU

6. JINÉ

Novo Nordisk A/S

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Nálepka pro injekční lahvičku s rozpouštědlem****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro NovoThirteen
Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3,2 ml

6. JINÉ

Pro rekonstituci

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

NovoThirteen 2 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

catridecacogum (rekombinantní koagulační faktor XIII)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek NovoThirteen a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NovoThirteen používat
3. Jak se přípravek NovoThirteen používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NovoThirteen uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NovoThirteen a k čemu se používá

Co je přípravek NovoThirteen

Přípravek NovoThirteen obsahuje léčivou látku katriдекаког, který je identický s lidským koagulačním faktorem XIII, enzymem nezbytným pro tvorbu krevních sraženin. Přípravek NovoThirteen nahrazuje chybějící faktor XIII a vytváří kolem počáteční krevní sraženiny síť, čímž ji pomáhá stabilizovat.

K čemu se přípravek NovoThirteen používá

Přípravek NovoThirteen se používá v prevenci krvácení u pacientů, kteří nemají dostatek faktoru XIII či kterým chybí část faktoru XIII (tzv. podjednotka A).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NovoThirteen používat

Je důležité, abyste použil(a) přípravek NovoThirteen ihned po přípravě.

Nepoužívejte přípravek NovoThirteen

- jestliže jste alergický(á) na katriдекаког nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), před použitím tohoto přípravku se zeptejte svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku NovoThirteen se poraďte se svým lékařem:

- pokud u vás existuje nebo někdy existovalo vyšší riziko tvorby krevních sraženin (trombózy), jelikož přípravek NovoThirteen může zvyšovat závažnost již existující krevní sraženiny.
- pokud trpíte nebo jste někdy trpěl(a) poškozením jater.

Okamžitě se obraťte na svého lékaře:

- pokud se u vás během léčby přípravkem NovoThirteen projeví krvácení spontánní a/nebo vyžadující léčbu

- pokud se u vás projeví alergická reakce na NovoThirteen. Příznaky mohou zahrnovat: kopřivku, svědění, otoky, dýchací potíže, nízký krevní tlak (bledá, chladná pokožka, rychlý srdeční tep), závratě a pocení.

Další léčivé přípravky a přípravek NovoThirteen

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Nedoporučuje se užívat přípravek NovoThirteen společně s rekombinantním koagulačním faktorem VIIa (další faktor srážení krve).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

NovoThirteen obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek NovoThirteen používá

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou vzácných krvácivých poruch.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Před injekčním podáním přípravku NovoThirteen musíte přípravek rekonstituovat. Viz Instrukce pro použití přípravku NovoThirteen.

Přípravek NovoThirteen se podává jako injekce do žíly. Velikost dávky závisí na vaší tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka pro prevenci krvácení je 35 IU na každý kilogram tělesné hmotnosti. Injekce se aplikují jednou měsíčně (každých 28 dnů $\pm$ 2 dny). Pokud dojde ke krvácení, musíte kontaktovat svého lékaře, který rozhodne, zda je injekce potřeba. NovoThirteen nemá být podáván vyšší rychlostí než 2 ml/min.

Na základě koncentrace roztoku přípravku NovoThirteen lze objem dávky určený pro podání (v mililitrech) vypočítat z následujícího vzorce:

Objem dávky v ml = $0,042 \times$ vaše tělesná hmotnost v kilogramech.

Měl(a) byste užívat pouze předepsanou dávku, kterou vypočetl váš lékař pomocí tohoto vzorce, přičemž je nutno vzít v úvahu, že obvyklá dávka a koncentrace přípravku NovoThirteen se liší od dávkování a koncentrace jiných přípravků obsahujících FXIII.

Lékař může dávku upravit, pokud to považuje za nutné.

Použití u malých dětí

U dětí, jejichž tělesná hmotnost je nižší než 24 kg, musí být rekonstituovaný přípravek NovoThirteen dále naředěn 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %. To umožní podání dávky malým dětem (více informací viz „Instrukce pro použití přípravku NovoThirteen – Návod k naředění rekonstituovaného přípravku NovoThirteen“).

Objem dávky rekonstituovaného přípravku NovoThirteen naředěného 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 % lze vypočítat podle tohoto vzorce:

Objem dávky v mililitrech = $0,117 \times$ tělesná hmotnost v kilogramech.

Použití u dětí a dospívajících (s hmotností vyšší než 24 kg)

U dětí a dospívajících může být NovoThirteen používán stejně jako u dospělých jak pro prevenci krvácení, tak pro případ krvácení.

Jestliže jste použil(a) více přípravku NovoThirteen, než jste měl(a)

Existují omezené informace o předávkování přípravkem NovoThirteen. Žádný z hlášených případů nevykazoval známky onemocnění. Pokud jste si aplikoval(a) více přípravku NovoThirteen než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek NovoThirteen

Jestliže jste na injekci přípravku NovoThirteen zapomněl(a), sdělte to svému lékaři. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek NovoThirteen

Pokud přestanete přípravek NovoThirteen užívat, nejste chráněn(a) vůči krvácení. Nepřestávejte používat přípravek NovoThirteen, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař vám vysvětlí, co by se mohlo stát, přestanete-li s léčbou, a probere s vámi další možnosti.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky zahrnují:

Časté: (postihují až 1 pacienta z 10)

- Bolest hlavy (nejčastější nežádoucí účinek)
- Bolest v místě aplikace injekce
- Bolest dolních končetin a paží
- Zvýšené množství malých proteinových fragmentů vzniklých rozrušením krevních sraženin
- Pokles počtu některých typů bílých krvinek. To znamená, že vaše tělo může být náchylnější k infekcím.
- Vznik protilátek proti faktoru XIII, jež nemají žádný vliv na účinek léčivého přípravku.

Nežádoucí účinky u dětí

Nežádoucí účinky pozorované u dětí jsou stejné jako nežádoucí účinky pozorované rovněž u dospělých, avšak mohou být u dětí častější než u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek NovoThirteen uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a vnějším obalu za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jakmile je přípravek NovoThirteen připraven k injekci, musí být okamžitě použit.

Roztok je čirý a bezbarvý. Nepoužívejte tento přípravek, pokud obsahuje částice nebo je po rekonstituci zabarvený.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NovoThirteen obsahuje

- Léčivou látkou je catridecacogum (rekombinantní koagulační faktor XIII): 2 500 IU/3 ml. Po rekonstituci odpovídá koncentraci 833 IU/ml.
- Dalšími složkami v prášku jsou chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 20, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), hydroxid sodný (k úpravě pH). Rozpouštědlo je voda pro injekci.

Jak přípravek NovoThirteen vypadá a co obsahuje toto balení

NovoThirteen je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (2 500 IU prášku v injekční lahvičce a 3,2 ml rozpouštědla v injekční lahvičce, s adaptérem na injekční lahvičku).

Velikost balení je po jedné injekční lahvičce s práškem, 1 injekční lahvičce s rozpouštědlem a 1 adaptérem na injekční lahvičku.

Bílý prášek a čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

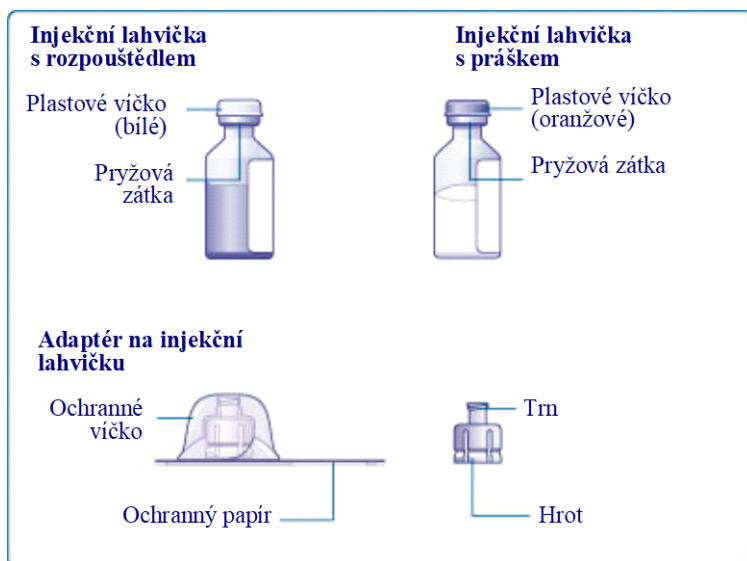
Dánsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>

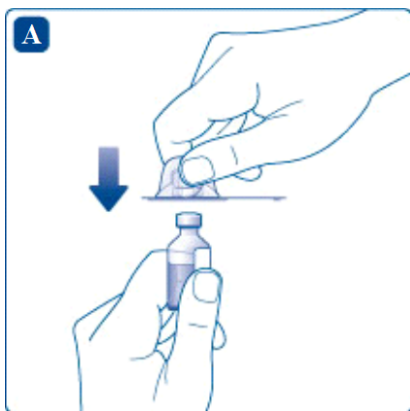
Instrukce pro použití přípravku NovoThirteen

K rekonstituci a podání tohoto přípravku je zapotřebí následující vybavení: 10ml injekční stříkačka nebo injekční stříkačka vhodné velikosti odpovídající injekčnímu objemu, alkoholové tampony, přibalený adaptér na injekční lahvičku a infuzní souprava (hadička, motýlková jehla).



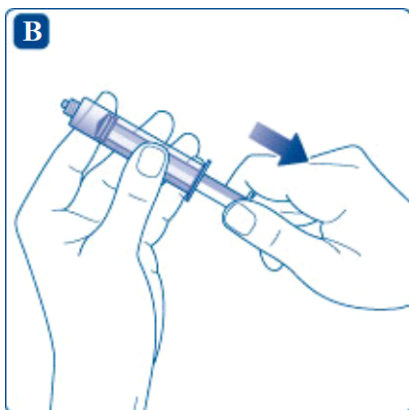
Příprava roztoku

Vždy používejte aseptickou techniku. Než začnete, umyjte si ruce. Zahřejte injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem na teplotu nepřevyšující 25 °C držetím lahvičky v ruce tak dlouho, dokud nebude mít stejnou teplotu jako ruka. Sejměte plastová víčka z obou injekčních lahviček. Pokud jsou víčka uvolněná nebo chybí, injekční lahvičky nepoužívejte. Očistěte pryžové zátky na injekčních lahvičkách alkoholovými tampony a nechte je před použitím oschnout.

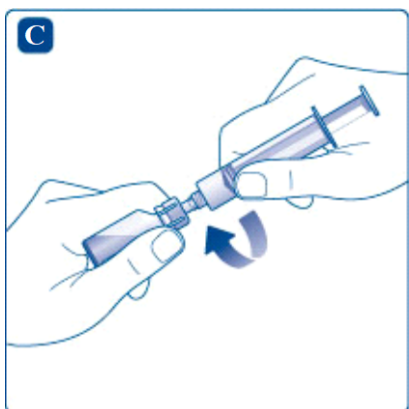


Přípravek se rekonstruuje pomocí přibaleného adaptéru na injekční lahvičku. Sundejte z adaptéru na injekční lahvičku ochranný papír, avšak adaptér ponechte v obalu (ochranném víčku). Připojte adaptér injekční lahvičky k lahvičce s rozpouštědlem (voda pro injekci). Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) hrotu na adaptéru na injekční lahvičku.

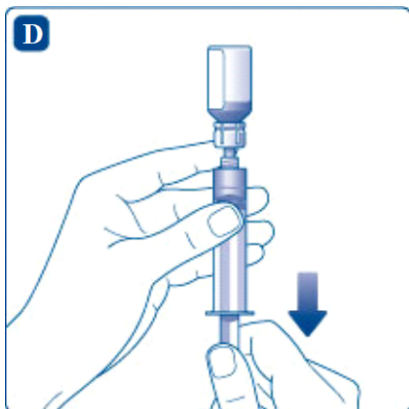
Jakmile jej připojíte, odstraňte z adaptéru injekční lahvičky ochranné víčko.



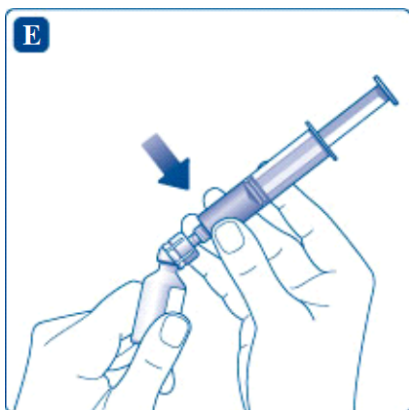
Natáhněte vzduch do stříkačky vytažením pístu, a to v takovém množství, které odpovídá celkovému množství rozpouštědla v injekční lahvičce s rozpouštědlem.



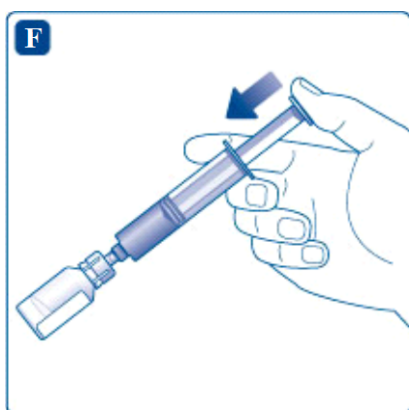
Našroubujte pevně injekční stříkačku na adaptér na injekční lahvičce s rozpouštědlem. Stlačením pístu vytlačte vzduch do injekční lahvičky, dokud nepocítíte zřetelný odpor.



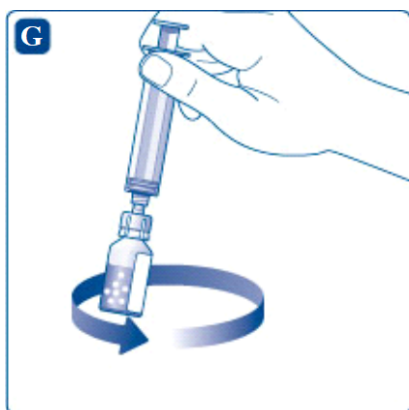
Držte stříkačku s injekční lahvičkou s rozpouštědlem dnem vzhůru. Vytažením pístu natáhněte rozpouštědlo do injekční stříkačky.



Nakloněním injekční stříkačky s adaptérem odstraňte prázdnou injekční lahvičku.



Nasadte adaptér, který je stále připojen k injekční stříkačce, na injekční lahvičku s práškem. Držte injekční stříkačku lehce nakloněnou s injekční lahvičkou směřující dolů. Pomalým stisknutím pístu vstříknete rozpouštědlo do injekční lahvičky s práškem. Ujistěte se, že proud rozpouštědla nesměřuje přímo na prášek. Mohlo by to způsobit napěnění.



Jemným kroužením injekční lahvičkou rozpustíte všechnen prášek. Injekční lahvičkou netřepejte, mohlo by to způsobit napěnění.

NovoThirteen musí být před aplikací vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částičky hmoty nebo zda není zabarven. Pokud ano, nepoužívejte ho.

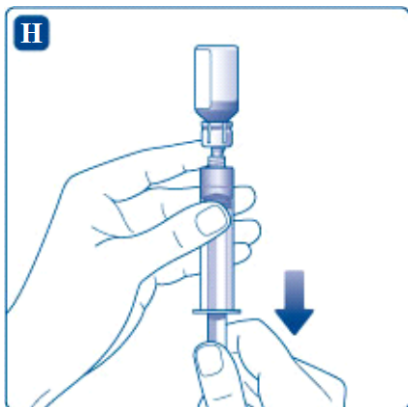
Rekonstituovaný NovoThirteen je čirý bezbarvý roztok.

Pokud je zapotřebí větší dávky, opakujte postup v samostatné injekční stříkačce, dokud nebude k dispozici požadovaná dávka.

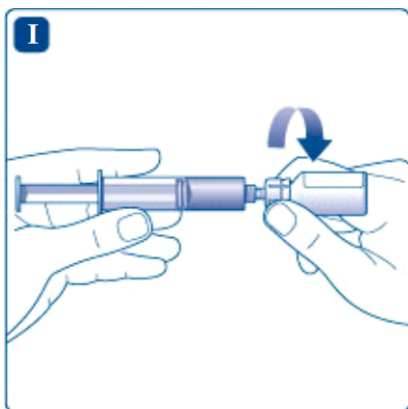
Důležité upozornění

Jakmile je přípravek NovoThirteen připraven k injekci, musí být okamžitě použit.

V případě, že je zapotřebí naředit rekonstituovaný přípravek NovoThirteen, postupujte podle návodu v bodě „Naředění rekonstituovaného přípravku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9 %“.



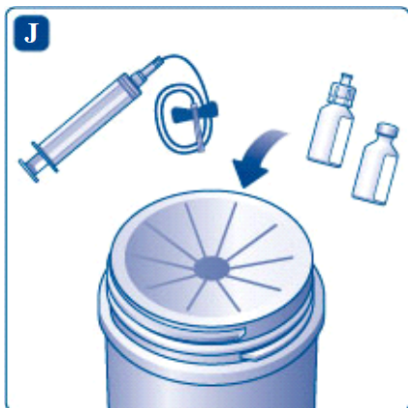
Před otočením stříkačky dnem vzhůru se ujistěte, že je píst zcela zatlačený dovnitř (píst může být tlakem v injekční lahvičce vytlačen ven). Držte stříkačku s injekční lahvičkou dnem vzhůru a vytažením pístu natáhněte množství vypočítané pro injekci.



Odšroubujte adaptér s prázdnou injekční lahvičkou.

Přípravek je nyní připraven k injekci do žíly. Dodržujte postup aplikace injekce doporučený vaším lékařem.

Po aplikaci



Injekční stříkačku, adaptér na injekční lahvičku, infuzní soupravu a injekční lahvičky bezpečně zlikvidujte. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k naředění rekonstituovaného přípravku NovoThirteen

K naředění rekonstituovaného přípravku NovoThirteen je zapotřebí následující vybavení: injekční lahvička obsahující injekční roztok chloridu sodného koncentrací 0,9 %, 10ml injekční stříkačka a alkoholové tampony.

Obecný návod k naředění

Naředění je třeba provádět za dodržení aseptických postupů.

Do 10ml injekční stříkačky opatrně natáhněte přesně 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %.

Do injekční lahvičky s rekonstituovaným přípravkem NovoThirteen pomalu vstříkněte 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %.

Jemným kroužením injekční lahvičkou roztok promíchejte.

Naředěný roztok je čirý a bezbarvý. Roztok zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice či zda není zabarvený. Pokud ano, zlikvidujte jej.

Po naředění přejděte ke kroku H.

Všechny zbylé naředěné přípravky musí být okamžitě zlikvidovány.

V případě jakýchkoliv otázek požádejte o radu lékaře či zdravotní sestru.