

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NovoThirteen 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab katriidekakogi (rekombinantne XIII hüübimisfaktor) (rDNA): 2500 RÜ 3 ml-s, pärast lahustamist vastab see kontsentratsioonile 833 RÜ/ml. NovoThirteen'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 165 RÜ/mg proteiini kohta.

Toimeaine on toodetud pärmirakkude (*Saccharomyces cerevisiae*) poolt rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge pulber ja selge värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksude pikaaegne profülaktika kaasasündinud XIII hüübimisfaktori A-alaühiku puudulikkusega patsientidel. Läbimurdeverejooksu episoodide ravi regulaarse profülaktika ajal. NovoThirteen'i võib kasutada kõigis vanuserühmades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada harvaesinevate veritsushäirete ravis kogenud arsti järelevalve all. Faktor XIII A-alaühiku kaasasündinud puudulikkust peavad olema kinnitanud sobivad diagnostilised testid, sh faktor XIII aktiivsuse määramine, immuunanalüüs ja võimalusel genotüübi määramine.

Annustamine

Ravimi toime tugevust väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Kuigi tegemist on samade ühikutega (RÜ), on NovoThirteen'i annustamine erinev teiste FXIII sisaldavate toodete annustamisskeemidest (vt lõik 4.4).

Profülaktika

Soovitav annus profülaktiliseks raviks on 35 RÜ/kg kehakaalu kohta manustatuna kord kuus (iga 28 päeva ± 2 päeva tagant) veenisisese boolussüstena.

Veritsuste ravi

Kui läbimurdeverejooks tekib regulaarse profülaktika ajal, on soovitatav ravida ühekordse annusega 35 RÜ/kg kehakaalu kohta veenisisese boolussüstena.

Kui veritsused tekivad patsiendil, kes regulaarset profülaktilist ravi ei saa, võib veritsuse kontrolli alla saamiseks raviarsti äranägemise järgi manustada 35 RÜ/kg kehakaalu kohta veenisisese boolussüstena (vt lõik 4.4 Vajaduspõhine ravi).

Kui patsiendi kehakaal on vähemalt 24 kg saab manustamiseks vajaliku mahu milliliitrites arvutada NovoThirteen'i tegeliku kontsentratsiooni järgi alltoodud valemi abil:

Annuse maht ml = 0,042 x patsiendi kehakaal (kg).

Arst võib kaaluda annuse kohandamist, kui soovitatud annus 35 RÜ/kg/kuus ei ole piisav veritsuste preventsooniks. Sel juhul tuleb annust kohendada vastavalt FXIII aktiivsusele.

NovoThirteen'i aktiivsuse taset on soovitatav jälgida standardse FXIII aktiivsuse testiga.

Väike operatsioon

Väike operatsioon, sealhulgas hamba väljatõmbamine, on soovitatav teha profülaktilise ravi foonil. Vastasel korral võib vajadusel manustada lisaannuse. Annus peab vastama FXIII aktiivsusele.

Lapsed

Lastel ei ole annuse kohandamine vajalik ja kasutama peaks annust 35 RÜ/kg kehakaalu kohta nii profülaktilises kui ka veritsuste ravis (vt lõik 5.2 „Lapsed“).

Kui lapse kehakaal on alla 24 kg, tuleb kokkusegatud NovoThirteen'i lahjendada veel 6 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, et oleks võimalik annustamine väikestele lastele (vt lõik 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks – „Kasutamine lastel“).

NovoThirteen'i väikeste laste annuse mahu võib arvutada alltoodud valemi abil:

Annuse maht ml = 0,117 x patsiendi kehakaal (kg).

Parandusteguri 0,117 arvutus on seotud ravimi täpse koguse, mitte ravimi nominaalväärtusega.

Olemasolevad andmed on toodud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Manustage preparaat vahetult pärast manustamiskõlblikuks muutmist aeglase veenisisesee boolussüstena mitte kiiremini kui 2 ml minutis, vt lõik 4.4.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna FXIII annustamine ja kontsentratsioon NovoThirteen'is erineb teistest FXIII sisaldavatest ravimpreparaatidest, tuleb igale patsiendile sobiva annuse arvutamisel olla tähelepanelik (vt annuse arvutamise valemit lõigus 4.2).

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kaasasündinud XIII hüübimisfaktori B-alaühiku puudulikkus

NovoThirteen ei ole efektiivne, kui seda kasutatakse kaasasündinud FXIII B-alaühiku puudulikkusega patsientide igakuiseks verejooksude profülaktiliseks raviks. FXIII B-alaühiku puudulikkust seostatakse manustatud farmakoloogiliselt aktiivse A-alaühiku tugevalt vähenenud poolestusajaga. Alaühiku puudulikkus tuleb patsientidel kindlaks teha enne ravi alustamist sobivate diagnostiliste testide, sh XIII faktori aktiivsuse määramise, immuunanalüüsi ja võimalusel genotüübi määramisega.

Vajaduspõhine ravi

Profülaktilist ravi mittesaavate patsientide vajaduspõhist ravi ei ole kliiniliste uuringute käigus uuritud.

Allergilised reaktsioonid

Kuna NovoThirteen sisaldab rekombinantset proteiini, siis võib see põhjustada allergilisi reaktsioone, sh anafülaktilisi reaktsioone. Patsiente tuleks teavitada anafülaksia ja ülitundlikkusreaktsioonide varastest tunnustest (k.a lööve, laialt levinud urtikaaria, pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, madal vererõhk). Allergilist või anafülaktilist tüüpi reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravimi manustamine kohe lõpetada ning vältida NovoThirteen'i edasist kasutamist.

Inhibiitorite teke

Kliinilistes uuringutes ei ole tuvastatud NovoThirteen'i suhtes inhibiitorite moodustumist. Kui ei saavutata terapeutilist vastust, näiteks esineb veritsusi või laboratoorsed analüüsid ei näita FXIII aktiivsuse oodatud taset, tuleks kahtlustada inhibiitorite teket. Inhibiitorite esinemise kahtluse korral tuleb teha analüüs antikehade määramiseks.

Patsiente, kellel esinevad teadaolevalt FXIII suhtes neutraliseerivad antikehad, tuleb NovoThirteen'iga ravimisel hoolikalt jälgida.

Trombemboolia risk

Lahustatud ravimpreparaati tuleb käsitseda vastavalt lõigus 6.3 toodud juhiste. Lahustamise järel tuleb vältida ravimpreparaadi vale säilitamist, kuna selle tulemusena võib kaduda steriilsus ning suureneda mitteproteolüütiliselt aktiveeritud NovoThirteen'i tase. Aktiveeritud NovoThirteen'i taseme suurenemine võib tõsta tromboosiriski.

Juhul kui patsiendil on eelsoodumus tromboosi tekkeks, tuleb NovoThirteen'i kasutamisel ettevaatlik olla, sest ravimil on fibriini stabiliseeriv toime. Trombi stabiliseerimise tagajärjel võib suureneda veresoonte ummistumise risk.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsiente pole uuritud. NovoThirteen ei pruugi olla efektiivne maksakahjustusega patsientidel, kui maksakahjustus on piisavalt tõsine, et põhjustada FXIII B-alaühiku taseme vähenemist. Tõsise maksakahjustusega patsientidel tuleb FXIII aktiivsustasemeid jälgida.

Eakad patsiendid

Kliinilised kogemused NovoThirteen'i manustamisel eakatele FXIII kaasasündinud puudulikkusega patsientidele on piiratud.

Neerupuudulikkus

Dialüüsi vajavaid neerupuudulikkusega patsiente pole kliinilistes uuringutes osalenud.

Naatriumisisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe süste kohta, seega on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilised andmed NovoThirteen'i ja teiste ravimpreparaatide koostoimete kohta puuduvad.

Vastavalt mittekliinilisele uuringule (vt lõik 5.3) ei soovitata NovoThirteen'i ja rekombinantset FVII (rFVIIa) kombineerida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilisi uuringuid ravimiga seotud riskide uurimiseks rasedatel naistel pole läbi viidud. NovoThirteen'i kliinilise kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulk andmeid ja need ei näita

negatiivset toimet loote/vastsündinu ega raseda naise tervisele. NovoThirteen'i kasutamist raseduse ajal võib kaaluda ainult selge näidustuse puhul.

Loomade reproduktiivsusuuringuid ei ole NovoThirteen'iga läbi viidud (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas rFXIII toimeaine eritub inimese rinnapiima. rFXIII eritumist rinnapiima ei ole loomadel uuritud. Rinnaga toitmise jätkamise/katkestamise või NovoThirteen'i ravi jätkamise/katkestamise üle tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja NovoThirteen'i ravi kasu emale.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes pole täheldatud mõju reproduktiivorganitele. Võimaliku toime kohta fertiilsusele ei ole andmeid inimestelt.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NovoThirteen ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemaks ravimi kõrvaltoimeks oli peavalu, mis esines 37 % patsientidel.

Kõrvaltoimete tabel

NovoThirteen'i manustati kliinilistes uuringutes 82-le faktor XIII A-alaühiku kaasasündinud puudulikkusega patsiendile (3112 annust NovoThirteen'i).

Alljärgnevas tabelis on organsüsteemide järgi toodud kõikide kõrvaltoimete, mida 82-l FXIII kaasasündinud puudulikkusega patsiendil kliinilistes uuringutes täheldati, esinemissageduse kirjeldused.

Esinemissagedused on väljendatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Leukopeenia ja raskekujuline neutropeenia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Peavalu
<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Valu jäsemetes
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Valu süstekohas

<i>Uuringud</i>	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Mitteneutraliseerivad antikehad
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Fibriini D-dimeeri tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ühel patsiendil, kellel oli juba varasemalt neutropeenia, täheldati NovoThirteen'i ravi ajal neutropeenia ja leukopeenia vähest süvenemist. Pärast NovoThirteen-ravi katkestamist naasis patsiendi neutrofiilide arv NovoThirteen-ravi eelsele tasemele.

Mitteneutraliseerivaid antikehi täheldati neljal FXIII kaasasündinud puudulikkusega patsiendil 82-st. Need neli juhtu ilmsid patsientidel, kes olid nooremad kui 18 aastat (vanuses 8, 8, 14 ja 16 aastat). Mitteneutraliseerivad antikehad tekkisid NovoThirteen-ravi alguses. Kõigile neljale patsiendile manustati vähemalt 2 annust NovoThirteen'i. Nendest patsientidest kolm katkestasid ravi ja siirdusid tagasi eelneva ravi juurde. Üks jätkas rFXIII ravi ja antikehade tase vähenes alla määramispiiri. Antikehad ei toimunud inhibiitoritena ning patsientidel ei esinenud antikehadega seoses kõrvalnähtusid ega veritsemist. Antikehad esinesid kõikidel patsientidel lühiajaliselt.

Ühel tervel katsealusel ilmsid pärast esimese NovoThirteen'i annuse manustamist lühiajaliselt madala tiitriga mitteneutraliseerivad antikehad. Antikehad ei toimunud inhibiitoritena ning patsiendil ei esinenud antikehadega seoses kõrvalnähtusid ega veritsemist. Antikehad kadusid 6-kuulise jälgimisperioodi jooksul.

Kõikidel juhtudel leiti, et mitteneutraliseerivad antikehad olid kliiniliselt mitteolulised.

Turuletulekujärgses ohutusuuringus leiti ühel kaasasündinud FXIII puudulikkusega lapsel pärast mitu aastat kestnud ravi NovoThirteen'iga lühiajaliselt esinenud mitteneutraliseerivad antikehad. Kliinilist leidu nende antikehadega ei kaasnenud.

Lapsed

21 patsienti olid vanuses 6 kuni 18 aastat ja 6 patsienti nooremad kui 6 aastat (kokku kasutati NovoThirteen'i (noorematel kui 18-aastastel) lastel 986 korral.)

Kliiniliste uuringute käigus teatati 6...18-aastastel patsientidel esinenud kõrvaltoimetest sagedamini kui teistes vanuserühmades. Kolm 6- kuni 18-aastast patsienti (14%) koges tõsiseid kõrvaltoimeid, samas kui üle 18-aastaste hulgas ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid ühelgi patsiendil. 6- kuni 18-aastastel patsientidel teatati neljast mitteneutraliseerivate antikehade tekke juhust ravi alustamisel. Nendest patsientidest kolm katkestas uuringu selle kõrvaltoime tõttu.

Ei ole teateid anti-rFXIII antikehade ega trombemboolsete kõrvaltoimetega teiste ohutuslaste probleemide esinemisest alla 6-aastastel patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud NovoThirteen'i üleannustamistest (kuni 2,3 korda suuremad annused), kuid kliinilisi sümptomeid ei ole täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, vere hüübimisfaktorid, ATC-kood: B02BD11.

Toimemehhanism

Plasmas ringleb FXIII heterotetrameerina [A_2B_2], mis koosneb kahest FXIII A-alaühikust ja kahest FXIII B-alaühikust, mida hoiavad koos tugevad mittekovalentsed sidemed. FXIII B-alarühm käitub vereringes FXIII A-alaühiku kandjana ning seda leidub plasmas küllaldaselt. Kui FXIII A-alaühik on seotud FXIII B-alaühikuga [A_2B_2], siis FXIII A-alaühiku [A_2] poolestusaeg pikeneb. FXIII on proensüüm (protransglutaminaas), mille aktiveerib trombiin Ca^{2+} olemasolul. Ensümaatiline aktiivsus on FXIII A-alaühikul. Pärast aktiveerumist eraldub FXIII A-alaühik FXIII B-alaühikust ning vabastab FXIII A-alaühiku aktiivtsentri. Aktiivne FXIII A-alaühik (transglutaminaas) seob ristühenduse abil fibrini ja teised valgud, mille tagajärjel fibrinikämbu mehaaniline tugevus suureneb ja see muutub fibrinolüüsi suhtes vastupidavamaks ning soodustab vereliistakute ja trombi kleepumist kahjustatud koele.

NovoThirteen on rekombinantne hüübimisfaktor XIII A-alaühik, mis on toodetud pärmirakkude (*Saccharomyces cerevisiae*) poolt rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Ta on struktuurilt identne inimese FXIII A-alaühikule [A_2]. NovoThirteen (A-alaühik) seob inimese vaba FXIII B-alaühiku ning nii moodustub heterotetrameer [A_2B_2], mille poolestusaeg on sarnane endogeense [A_2B_2] omale.

Farmakodünaamilised toimed

Praegu ei ole selliseid markereid, mis võimaldaksid FXIII *in vivo* farmakodünaamilisi toimeid kvantitatiivselt hinnata. Standardsete hüübimistestide tulemused on normaalsed, kuna FXIII puudulikkuse puhul on häiritud trombi kvaliteet. FXIII puudulikkuse indikaatorina kasutatakse laialdaselt trombi lahustuvuse analüüsi, kuid see analüüs on kvalitatiivne ning ka õige sooritamise korral osutub test positiivseks ainult juhul, kui FXIII aktiivsus proovis on nullilähedane.

NovoThirteen'il on plasma endogeense FXIII-ga sarnased farmakodünaamilised omadused.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tehti prospektiivne, avatud, kontrollita, ühe uuringurühmaga III faasi uuring (F13CD-1725), mis hõlmas 41 FXIII A-alaühiku puudulikkusega patsienti. Uuriti rFXIII hemostaatilist efektiivsust FXIII kaasasündinud puudulikkusega patsientidel ning esmane tulemusnäitaja oli täiendavat ravi FXIII-d sisaldava ravimpreparaadiga vajavate verejooksude esinemine. Annustamisskeemiks oli 35 RÜ/kg/kuus (iga 28 päeva $\pm$ 2 päeva järel).

Neljal patsiendil esines uuringus FXIII ravi ajal kokku viis verejooksu juhtu, mis vajasid ravi FXIII sisaldava preparaadiga.

Ravi vajavaid verejooke oli keskmiselt 0,138 juhtu ühe patsiendiaasta kohta. Esmase tulemusnäitaja analüüs näitas, et rFXIII ravi ajal esines 0,048 ravi vajavat verejooksu juhtu aastas (kohandatud vanusele; 95% usaldusvahemik: 0,009–0,250; mudelipõhine hinnang uuringus osalenud 41 patsiendi põhjal, kelle keskmine vanus oli 26,4 aastat).

Uuringu F13CD-1725 jätku-uuringus F13CD-3720 oli vanusele kohandatud veritsusi, mis vajasid ravi FXIII sisaldava ravimiga, hinnanguliselt 0,021 veritsust patsiendiaasta kohta, 95% usaldusvahemik [0,0062; 0,073] (mudelipõhine hinnang vastavalt patsientide keskmisele vanusele 31,0 aastat).

Uusi veritsusi nendes kahes uuringus (F13CD-1725 ja F13CD-3720) oli vanusele kohandamata vastavalt 0,138 ja 0,043, mis vastab kokku 13 veritsusele üle 223 patsiendiaasta kohta ja kogumäär 0,058.

rFXIII pikaajalise ohutuse uurimiseks viidi FXIII A-alaühiku puudulikkusega 30 patsiendiga läbi 6-aastane turuletulekujärgne ohutusuuring NN1841-3868. Ei tuvastatud ühtegi probleemi ohutusega. Profülaktika ajal raviti viit traumaatilist verejooksu neljal patsiendil rFXIII-ga.

FXIII ravi vajavaid verejooke oli keskmiselt 0,066 veritsust ühe patsiendiaasta kohta (95% CI: 0,029...0,150).

Väiksed operatsioonid

Turuletulekujärgses ohutusuuringus NN 1841-3868 oli kuuel patsiendil kokku 9 väikest operatsiooni. Nendest üheksast toimus seitse väikest operatsiooni 0...3 päeva pärast viimast rFXIII profülaktilist annust ja ühel juhul manustati rFXIII pärast operatsiooni. Järelejäänud 2 operatsiooni puhul oli viimane profülaktiline annus manustatud 12...15 päeva enne operatsiooni ning lisaks manustati vahetult enne operatsiooni vastavalt 23,2 RÜ/kg ja 21,4 RÜ/kg ühekordne rFXIII annus. Kaheksal juhul üheksast teatati heast või suurepärasest hemostaatilisest vastusest. Viimase juhtumi puhul tulemusest ei teatatud.

Olulise III faasi uuringu F13CD-1725 jätku-uuringus F13CD-3720 viidi läbi 12 väikest operatsiooni 9 patsiendil. Kõik operatsioonid toimusid 1...21 päeva pärast viimast profülaktilist rFXIII annust. Lisaannuseid ei manustatud. Kõigi 12 operatsiooni tulemus vastas ootustele.

Lapsed

Lastel saadud andmete, sh kliinilistest uuringutest saadud andmete analüüs ei ole näidanud east sõltuvaid erinevusi ravivastuses.

Kahtekümmend ühte last vanuses 6 kuni 18 aastat ja kuut last (nooremad kui 6 aastat) raviti NovoThirteen'iga kokku 986 korral.

Üle 6-aastaseid lapsi uuriti olulises III faasi uuringus (F13CD-1725) ja jätku-uuringus (F13CD-3720), et hinnata igakuise NovoThirteen-asendusravi ohutust.

Kuut alla 6-aastast patsienti uuriti ühe annuse farmakokineetika IIIb faasi uuringus (F13CD-3760) ja seejärel pikaajases jätku-uuringus (F13CD-3835), et hinnata igakuise NovoThirteen-asendusravi ohutust ja efektiivsust. Ühtegi ravivajavat veritsusepisoodi ei täheldatud alla 6-aastastel patsientidel 17 kumulatiivse jälgimisaasta jooksul. Kokku olid need patsiendid saanud sel ajal 214 annust. Soovitatud annus 35 RÜ/kg on osutunud sobivaks, et saavutada hemostaasi selles vanuserühmas.

Turuletulekujärgsesse ohutusuuringusse NN1841-3868 värvati 13 alla 18-aasta vanust last. Üldiselt ei leitud ravivastuses või ohutusprofiilis mingeid erinevusi laste ja täiskasvanute vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

NovoThirteen'i farmakokineetikat tasakaalukontsentratsiooni tingimustes hinnati kongenitaalse FXIII A-alaühiku puudulikkusega patsientidel pärast 35 RÜ/kg NovoThirteen'i intravenoosset manustamist igal neljandal nädalal. Farmakokineetilised parameetrid põhinevad Berichromi analüüsiga määratud FXIII aktiivsusel. Farmakokineetilised parameetrid on kokku võetud all olevas tabelis.

Farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsiooni tingimustes Geomeetriline keskmine (vahemik)	Uuring F13CD-3720
Patsientide arv	23
Vanus (aastates)	30,7 (7...58)

Sugu	5N+18M
C _{max} (RÜ/ml)	0,87 (0,57...1,24)
C _{28päev} (RÜ/ml)	0,16 (0,03...0,32)
AUC _{0-inf} (RÜ*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} (päevad)	13,7 (10,1...24,6)
MRT (h)	478 (344...1028)

C_{max}: maksimaalne plasmakontsentratsioon

C_{28päev}: plasmakontsentratsioon 28 päeva pärast manustamist

AUC_{0-inf}: plasmakontsentratsiooni-aja kõveraallala pindala manustamisest lõpmatuseni

CL: kliirens

V_{ss}: jaotusruumala

t_{1/2}: terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg

MRT: keskmine viibeaeg.

Lapsed

NovoThirteen'i ühekordse annuse farmakokineetikat uuriti kuuel kongenitaalse FXIII A-alaühiku puudulikkusega lapsel pärast üksikannuse 35 RÜ/kg intravenoosset manustamist. Farmakokineetilised parameetrid on kokku võetud all olevas tabelis.

Farmakokineetilised parameetrid ühekordse annuse puhul Geomeetriline keskmine (vahemik)	Uuring F13CD-3760 Lapsed
Patsientide arv	6
Vanus (aastates)	2,7 (1...4)
Sugu	3N+3M
C _{max} (RÜ/ml)	0,67 (0,49...0,91)
C _{30päev} (RÜ/ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (RÜ*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} (päevad)	15,0 (9,8...24,8)

MRT (h)	575 (383...871)
---------	--------------------

Keskmise (SD)

C_{max}: maksimaalne plasmakontsentratsioon

C_{30päev}: plasmakontsentratsioon 30 päeva pärast manustamist

AUC_{0-inf}: plasmakontsentratsiooni-aja kõveraallala pindala manustamisest lõpmatuseni

CL: kliirens

V_{ss}: jaotusruumala

t_{1/2}: terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg

MRT: keskmine viibeaeg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse, mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kõik mittekliinilise ohutusprogrammi tulemused on olnud seotud rFXIII ja mitteproteolüütiliselt aktiveeritud rekombinantse FXIII ülemäärase farmakoloogilise toimega (üldine tromboos, isheemiline nekroos ja lõpptulemusena surm) maksimaalsest soovitatavast kliinilisest annusest 35 RÜ/kg suuremate (> 48 korda) annuste juures.

Kardiovaskulaarsel mudelil loomkatses *Macaca fascicularis*’tega oli rXIII ja rVIIa kombineeritud ravi tagajärjeks ülemäärane farmakoloogiline toime (tromboos ja surm) väiksema annuse juures kui üksikute komponentide eraldi manustamisel.

Reproduktiooni või arengutoksilisust käsitlevaid loomkatseid pole tehtud. Korduvtoksilisuse uuringutes pole täheldatud mõju reproduktiivorganitele.

Võimalikku genotoksilisust ega kartsinogeensust pole uuritud, kuna rFXIII on endogeenne valk.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

naatriumkloriid

sahharoos

polüsorbaat 20

histidiin

vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahusti:

süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit tuleb manustada eraldi. Seda ei tohi segada infusioonilahustega ega manustada tilgutiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber (2500 RÜ) kummikorgiga (klorobutüül) viaalis (1. tüüpi klaas) ja 3,2 ml lahustit kummikorgiga (bromobutüül) viaalis (1. tüüpi klaas) ja viaali adapter lahuse valmistamiseks.

Pakendis 1 komplekt.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

NovoThirteen'i kasutusjuhend

Ravimpreparaadi lahustamiseks ja manustamiseks on vaja järgmiseid vahendeid: 10 ml süstalt või süstelahuse kogusele vastavas suuruses süstalt, alkoholiga immutatud lappe, komplektis olevat viaali adapterit ja infusioonikomplekti (voolikut, libliknõela).

Lahuse valmistamine

Alati tuleb kasutada aseptilist tehnikat. Enne alustamist pesta käed. Käes hoides soojendada pulbri ja lahusti viaalid toatemperatuurini (mitte üle 25°C). Puhastada viaalide kummikorgid alkoholiga immutatud lappidega ning lasta korkidel enne kasutamist kuivada.

Ravimpreparaat lahustatakse komplektis oleva viaali adapteri abil.

Viaali adapter kinnitatakse lahusti (süstevee) viaali külge. Olge ettevaatlik, et te ei puudutaks viaali adapteri naastu.

Tõmmake kolbi, et süstlas oleks lahusti viaalis oleva lahustiga võrdne kogus õhku.

Keerake süstal tihedalt lahusti viaalil oleva viaali adapteri külge. Süstige õhk viaali, lükates kolbi, kuni on selgelt tunda takistust.

Hoidke süstalt nii, et lahusti viaal oleks tagurpidi. Kolbi tõmmates tõmmake lahus süstlasse.

Eemaldage tühi lahustiviaal kallutades viaali adapteriga süstalt.

Klõpsake süstlaga endiselt ühendatud viaali adapter pulbri viaali otsa. Lükake aeglaselt kolbi, et lahustit pulbri viaali süstida. Veenduge, et te ei suuna lahustijuga otse pulbrile, sest see põhjustab vahu teket.

Tehke viaaliga õrnalt ringikujulisi liigutusi, kuni kogu pulber on lahustunud. Ärge raputage viaali, sest see põhjustab vahu teket. Enne manustamist tuleb kontrollida, et NovoThirteen ei sisaldaks kõrvalisi osakesi ega ole muutnud värvust. Selliste muutuste ilmnemisel tuleb ravim hävitada.

Lahustunud NovoThirteen on selge värvitu lahus.

Kui vajatakse suuremat annust, tuleb protseduuri korrata teise süstlaga, kuni soovitud annus on saavutatud.

Kui lapse kehakaal on alla 24 kg, tuleb kokkusegatud NovoThirteen'i lahjendada 6 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada annustamine väikestel lastel (vt lõigust „Kasutamine lastel“ täpsemaid juhiseid lahjendamise kohta.)

Oluline teave

Kui NovoThirteen on ette valmistatud, tuleb see kohe süstida.

Lahuse süstimine

Veenduge enne süstla tagurpidi keeramist, et kolb on täielikult all vajutatud (süstlas olev rõhk võib olla selle välja lükanud). Hoidke süstalt koos viaaliga tagurpidi ja tõmmake süste jaoks väljaarvutatud kogus ravimit kolvi abil süstlasse.

Keerake viaali adapter koos viaaliga süstla küljest lahti.

Ravimpreparaat on nüüd süstimiseks valmis.

Hävitage süstal, viaali adapter, infusioonikomplekt ja viaalid ohutul viisil. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutamine lastel

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi lahjendamine 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega

Kui lapse kehakaal on alla 24 kg, tuleb kokkusegatud NovoThirteen'i lahjendada 6 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, et oleks võimalik annustamine väikestele lastele (vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis – Lapsed“).

Manustamiskõlblikuks muudetud NovoThirteen'i lahjendamiseks on vajalikud järgmised vahendid: viaal 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, 10 ml süstal ja alkoholiga niisutatud lapikesed.

Lahjendamise üldised juhised

Lahjendamine peab toimuma vastavalt aseptika reeglitele.

Tõmmake täpselt 6 ml naatriumkloriidi 0,9 % süstelahust 10 ml süstlasse.

Süstige aeglaselt 6 ml naatriumkloriidi 0,9 % süstelahust manustamiskõlblikuks muudetud NovoThirteen viaali.

Lahuse segamiseks keerutage viaali õrnalt.

Lahjendatud lahus on selge, värvitu vesilahus. Kontrollige, et saadud süstelahus ei sisaldaks osakesi ega oleks värvunud. Kui märkate midagi sellist, siis hävitage lahus.

Pärast lahjendamist, jätkake punktist „Lahuse süstimine“.

Kõik lahjendamise käigus tekkinud jäätmed tuleb viivitamatult hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/775/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamine: 03. september 2012

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 24. mai 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti, kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või 60 päeva jooksul kui saavutatakse oluline (ravimohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NovoThirteen 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
catridecacogum (rDNA faktor XIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab katridekakogi (rekombinantne XIII hüübimisfaktor) (rDNA) 2500 RÜ 3 ml-s, mis pärast lahustamist vastab kontsentratsioonile 833 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Pulber: naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 20, histidiin, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti
2500 RÜ pulbrit viaalis
3,2 ml lahustit viaalis
1 viaali adapter

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist kasutage ravim mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks kohe ära.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/775/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

NovoThirteen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pulbri viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

NovoThirteen 2500 RÜ
süstelahuse pulber
catridecacogum
i.v. manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2500 RÜ

6. MUU

Novo Nordisk A/S

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Lahusti viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

NovoThirteen lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3,2 ml

6. MUU

Manustamiskõlblikuks muutmiseks

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

NovoThirteen 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

katridekakog (rekombinantne XIII hüübimisfaktor) (*catridecacogum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NovoThirteen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NovoThirteen'i kasutamist
3. Kuidas NovoThirteen'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NovoThirteen'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on NovoThirteen ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on NovoThirteen

NovoThirteen'i toimeaine on katridekakog, mis on identne inimese hüübimisfaktor XIII-ga ning on vajalik ensüüm vere hüübimiseks. NovoThirteen asendab puuduvat XIII hüübimisfaktorit ja aitab stabiliseerida algset trombi, moodustades selle ümber võrgu.

Milleks NovoThirteen'i kasutatakse

NovoThirteen'i kasutatakse verejooksu vältimiseks patsientidel, kellel ei ole piisavalt või puudub osaliselt XIII faktor (seda nimetatakse A-alaühiku puudulikkuseks).

2. Mida on vaja teada enne NovoThirteen'i kasutamist

On oluline, et te süstiks NovoThirteen'i vahetult pärast lahustamist.

NovoThirteen'i ei tohi kasutada:

- kui olete katridekakogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kahtluse korral pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne NovoThirteen'i kasutamist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil on või on olnud suurem trombide moodustumise (tromboosi) risk, kuna NovoThirteen võib olemasolevat trombiohtu suurendada;
- kui teil on või on olnud maksakahjustus.

Võtke oma arstiga viivitamatult ühendust

- kui kogete NovoThirteen-ravi ajal ootamatut iseeneslikku veritsust ja/või vajate ravi.
- kui olete NovoThirteen'i suhtes allergiline. Allergia tunnusteks võivad olla lööve, sügelus, paistetus. Hingamisraskused, madal vererõhk (kahvatus ja külm nahk, kiire südame löögisagedus), peapööritus ja higistamine.

Muud ravimid ja NovoThirteen

Rääkige oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

NovoThirteen'i ja rekombinantset hüübimisfaktorit VIIa-d (üks teine vere hüübimisfaktor) ei ole soovitatav koos kasutada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

NovoThirteen sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe süste kohta, seega on sisuliselt naatriumivaba.

3. Kuidas NovoThirteen'i kasutada

NovoThirteen-ravi tuleb alustada harvaesinevate veritsushäirete ravis kogenud arsti järelevalve all. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

NovoThirteen tuleb muuta manustamiskõlblikuks enne kui seda saab kasutama hakata. Palun vaadake NovoThirteen'i kasutusjuhendit.

NovoThirteen'i süstitakse veeni. Annus sõltub teie kehakaalust. Tavaline annus veritsuste ennetamiseks on 35 RÜ ühe kehakaalu kilogrammi kohta. Süst tehakse üks kord kuus (iga 28 ± 2 päeva järel).

Kui te kogete veritsust, võtke ühendust oma arstiga, kes otsustab süsti vajalikkuse üle.

NovoThirteen'i ei tohi süstida kiiremini kui 2 ml/minutis.

NovoThirteen'i lahuse kontsentratsiooni järgi saab manustamiseks vajaliku annuse mahu (milliliitrites) arvutada alltoodud valemi abil:

Annuse maht ml = $0,042 \times$ teie kehakaal kilogrammides

Te peate kasutama ainult annust, mille arst on teile selle valemi järgi määranud. Tuleb arvestada, et NovoThirteen'i ja teiste faktor XIII sisaldavate ravimite annused ja kontsentratsioonid on erinevad. Teie arst võib annust kohandada, kui see osutub vajalikuks.

Kasutamine väikestel lastel

Lastele, kelle kehakaal on alla 24 kg, tuleb kokkusegatud NovoThirteen'i lahjendada veel 6 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, et võimaldada annustamine väikestel lastel. Lisateavet vaata lõigus „NovoThirteen'i kasutusjuhend – Juhised manustamiskõlblikuks muudetud NovoThirteen'i lahjendamiseks“.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja 6 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega lahjendatud NovoThirteen'i annuse mahu võib arvutada alltoodud valemi abil:

annuse maht milliliitrites = $0,117 \times$ patsiendi kehakaal (kilogrammides)

Kasutamine lastel ja noorukitel (kehakaaluga rohkem kui 24 kg)

NovoThirteen'i võib lastel ning noorukitel kasutada samal viisil kui täiskasvanutel nii veritsuste ennetamiseks kui ka veritsuse esinemisel.

Kui te kasutate NovoThirteen'i rohkem kui ette nähtud

NovoThirteen'i üleannustamise kohta on piiratud hulgal teavet. Mitte ühelgi teatatud juhtudest ei ilmnenud mingeid haigusnähte. Võtke ühendust oma arstiga, kui olete süstinud rohkem NovoThirteen'i kui ette nähtud.

Kui te unustate NovoThirteen'i kasutada

Kui unustate NovoThirteen'i süstida, pidage nõu oma arstiga. Ärge võtke ununenud annuse asendamiseks kahekordset annust.

Kui te lõpetate NovoThirteen'i kasutamise

Kui lõpetate NovoThirteen'i kasutamise, ei ole te verejooksu eest kaitstud. Ärge lõpetage NovoThirteen'i kasutamist ilma arstiga nõu pidamata. Arst selgitab teile, mis võib ravi katkestamisel juhtuda, ning arutab teiega teisi variante.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeteks võivad olla:

Sagedased (võivad ilmned 1 inimesel 10-st) :

- peavalu (kõige sagedasem kõrvaltoime);
- valu süstekohas;
- valu jäsemetes;
- väikeste valgufragmentide hulga suurenemine trombide lagunemise tõttu;
- mõnda tüüpi valgete vereliblede arvu langus. See tähendab, et teie organism võib olla infektsioonidele vastuvõtlikum;
- XIII faktori vastaste antikehade tekkimine. Need antikehad ei mõjuta ravimi toimet.

Lastel esinevad kõrvaltoimed

Lastel esinevad samad kõrvaltoimed mis täiskasvanutelgi, kuid lastel esineb kõrvaltoimeid sagedamini.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas NovoThirteen'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud NovoThirteen lahus tuleb kohe süstida.

Lahus on selge ja värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui selles on osakesi või kui selle värv muutub manustamiskõlblikuks muutmisel.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida NovoThirteen sisaldab

- Toimeaine on katridekakog (rekombinantne hüübimisfaktor XIII: 2500 RÜ/3 ml, pärast lahustamist vastab see kontsentratsioonile 833 RÜ/ml).
- Teised pulbri koostisosad on naatriumkloriid, sahharoos ja polüsorbaat 20, histidiin, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks). Lahustiks on süstevesi.

Kuidas NovoThirteen välja näeb ja pakendi sisu

NovoThirteen on saadaval süstelahuse pulbri ja lahustina (2500 RÜ pulbrit viaalis ja 3,2 ml lahustit viaalis ning viaali adapter).

Pulber on valge ja lahusti on selge ja värvitu.

Müügiloo hoidja ja tootja

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

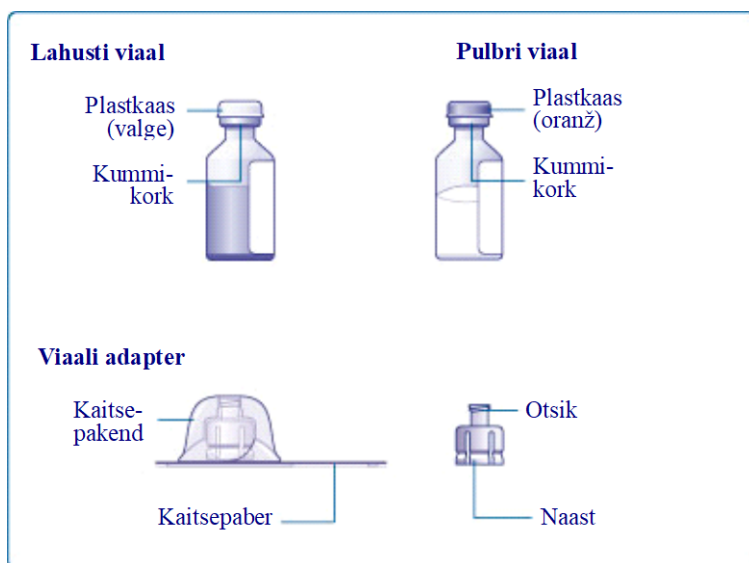
Taani

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

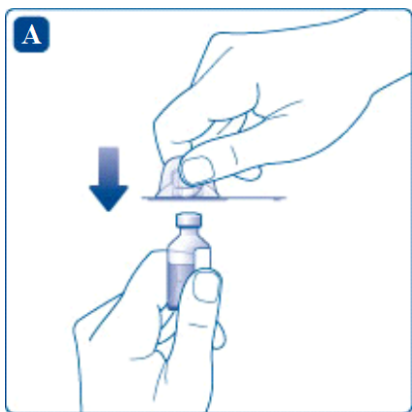
NovoThirteen'i kasutusjuhend

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks on vaja järgmisi vahendeid: 10 ml süstalt või süstelahuse kogusele vastavas suuruses süstalt, alkoholiga immutatud lappe, komplektis olevat viaaliadapterit ja infusioonikomplekti (voolikut, libliknõela).



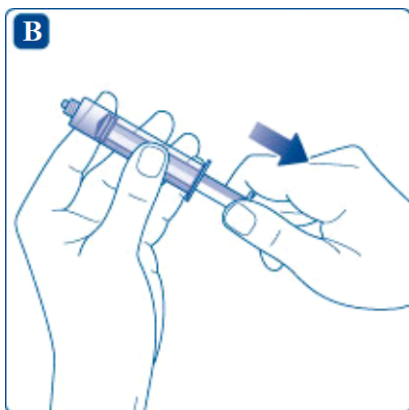
Lahuse valmistamine

Kasutage alati aseptilist tehnikat. Enne alustamist tuleb pesta käed. Käes hoides soojendage pulbri ja lahusti viaalid toatemperatuurini (mitte üle 25 °C), kuni tunnete, et need on sama soojad kui käed. Eemaldage kahelt viaalilt plastkaaned. Kui kaaned pole korralikult suletud või puuduvad, ärge viaale kasutage. Puhastage viaalide kummikorgid alkoholiga immutatud lappidega ning laske korkidel enne kasutamist kuivada.

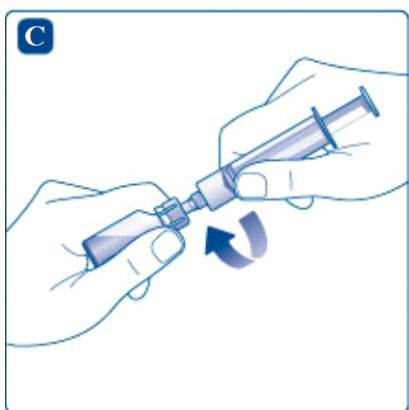


Ravimpreparaat muudetakse manustamiskõlblikuks komplektis oleva viaali adapteri abil. Eemaldage viaali adapterilt kaitsepaber viaali adapterit kaitsepakendist välja võtmata. Kinnitage viaali adapter lahusti (süstevee) viaali külge. Olge ettevaatlik, et te ei puudutaks viaali adapteri naastu.

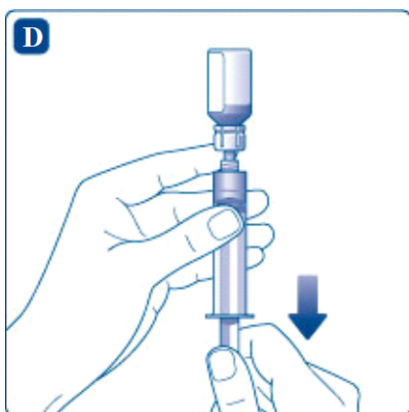
Pärast ühendamist eemaldage viaali adapterilt kaitsepakend.



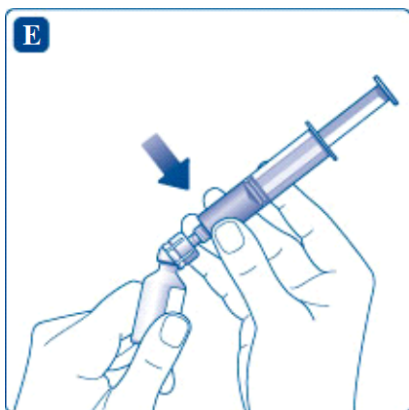
Tõmmake kolbi, et süstlas oleks lahusti viaalis oleva lahustiga võrdne kogus õhku.



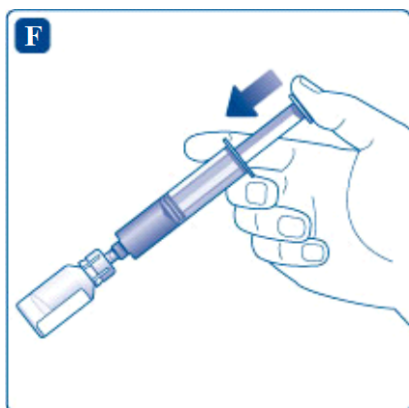
Keerake süstal tihedalt lahusti viaalil oleva viaali adapteri külge. Süstige õhk viaali, lükates kolbi, kuni tunnete selgelt takistust.



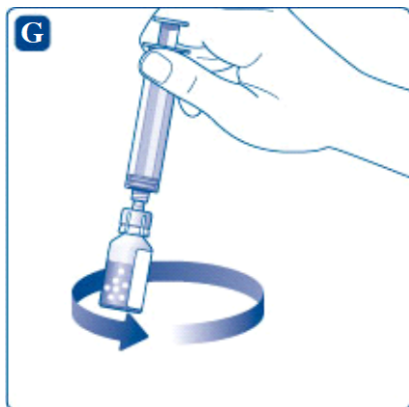
Hoidke süstalt nii, et lahusti viaal oleks tagurpidi. Tõmmake kogu lahusti kolvi abil süstlasse.



Eemaldage tühi lahusti viaal, kallutades süstalt koos viaali adapteriga.



Klõpsake süstlaga endiselt ühendatud viaali adapter pulbri viaali külge. Hoidke süstalt veidi kallutatult, nii et viaal oleks suunatud allapoole. Lükake aeglaselt kolbi, et lahustit pulbri viaali süstida. Veenduge, et te ei suuna lahustijuga otse pulbrile, sest see põhjustab vahu teket.



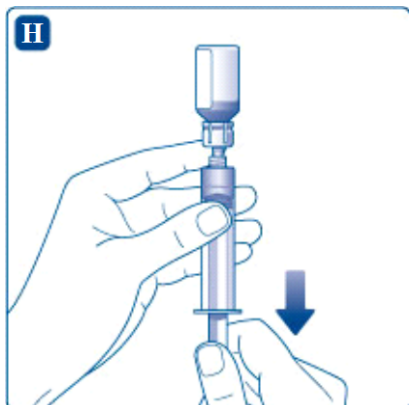
Tehke viaaliga õrnalt ringikujulisi liigutusi, kuni kogu pulber on lahustunud. Ärge raputage viaali, sest see põhjustab vahu teket. Enne manustamist tuleb kontrollida, et NovoThirteen ei sisaldaks kõrvalisi osakesi ega ole muutnud värvust. Selliste muutuste ilmnemisel ei tohi lahust kasutada. Lahustunud NovoThirteen on selge värvitu lahus.

Kui vajatakse suuremat annust, tuleb protseduuri korrata teise süstlaga, kuni soovitud annus on saavutanud.

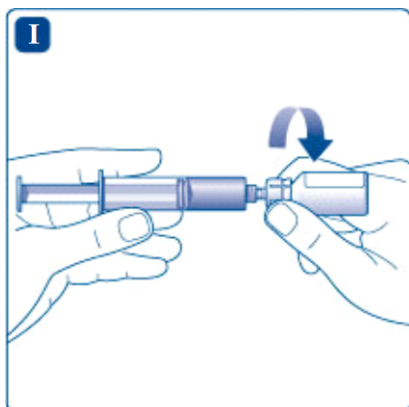
Oluline teave

Kui NovoThirteen on ette valmistatud, tuleb see kohe süstida.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud NovoThirteen'i on vaja lahjendada, siis toimige vastavalt lõigule „Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi lahjendamine 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega“



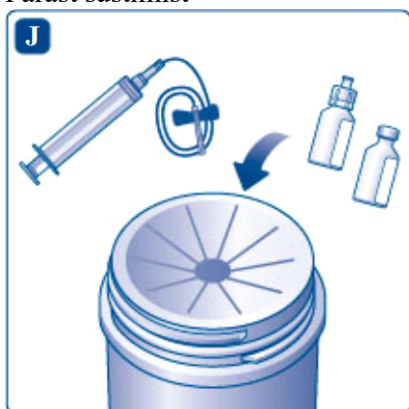
Veenduge enne süstla tagurpidi keeramist, et kolb on täielikult alla vajutatud (süstlas olev rõhk võib olla selle välja lükanud). Hoidke süstalt koos viaaliga tagurpidi ja tõmmake süste jaoks välja arvutatud kogus ravimit kolvi abil süstlasse.



Keerake viaali adapter koos viaaliga süstla küljest lahti.

Ravimpreparaat on nüüd veeni süstimiseks valmis. Järgige süsteprotseduuri käigus arsti antud juhiseid.

Pärast süstimist



Hävitage süstal, viaali adapter, infusioonikomplekt ja viaalid ohutul viisil. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Juhised manustamiskõlblikuks muudetud NovoThirteen'i lahjendamiseks.

Manustamiskõlblikuks muudetud NovoThirteen'i lahjendamiseks on vajalikud järgmised vahendid: viaal 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, 10 ml süstal ja alkoholiga niisutatud lapikesed.

Lahjendamise üldised juhised

Lahjendamine peab toimuma vastavalt aseptika reeglitele.

Tõmmake täpselt 6,0 ml naatriumkloriidi 0,9 % süstelahust 10 ml süstlasse.

Süstige aeglaselt 6,0 ml naatriumkloriidi 0,9 % süstelahust kokkusegatud NovoThirteen viaali.

Lahuse segamiseks keerutage viaali õmalt.

Lahjendatud lahus on selge, värvitu vesilahus. Kontrollige, et saadud süstelahust ei sisaldaks osakesi ega oleks värvunud. Kui märkate midagi sellist, siis hävitage lahus.

Pärast lahjendamist, jätkake punktist H.

Kõik lahjendamise käigus tekkinud jäätmed tuleb hävitada viivitamatult.