

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NovoThirteen 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2500 IU katridekakoga (rekombinantni koagulacijski faktor XIII) (rDNK) u 3 ml, što nakon rekonstitucije odgovara koncentraciji od 833 IU/ml. Specifična aktivnost lijeka NovoThirteen je približno 165 IU/mg proteina.

Djelatna tvar je proizvedena u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele boje, a otapalo je bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dugotrajna profilaksa krvarenja u bolesnika s prirođenim nedostatkom A-podjedinice faktora XIII. Liječenje epizoda probojnog krvarenja tijekom redovne profilakse. NovoThirteen se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje je potrebno započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju rijetkih poremećaja krvarenja. Prirođeni nedostatak A-podjedinice faktora XIII potrebno je potvrditi odgovarajućim dijagnostičkim postupcima uključujući određivanje aktivnosti faktora XIII, imunoesejom i, ako je primjenjivo, genotipizacijom.

Doziranje

Potentnost ovog lijeka izražena je u internacionalnim jedinicama (IU).

Iako se izražava u istim jedinicama (IU), doziranje lijeka NovoThirteen različito je od sheme doziranja drugih lijekova koji sadrže FXIII (vidjeti dio 4.4).

Profilaksa

Preporučena doza za profilaktičko liječenje je 35 IU/kg tjelesne težine jednom mjesečno (svakih 28 dana $\pm$ 2 dana), primijenjena intravenski bolus injekcijom.

Liječenje krvarenja

Ako se tijekom redovne profilakse jave probojna krvarenja, preporučuje se liječenje jednokratnom dozom od 35 IU/kg tjelesne težine, primijenjenom intravenski bolus injekcijom.

Ako se krvarenje javi u bolesnika koji nije na redovnoj profilaksi, kako bi se kontroliralo krvarenje može se primijeniti jednokratna doza od 35 IU/kg tjelesne težine, intravenski bolus injekcijom prema procjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 4.4 „Liječenje po potrebi“).

Na temelju stvarne koncentracije lijeka NovoThirteen, volumen (u mililitrima) koji treba primijeniti u bolesnika koji imaju tjelesnu težinu od najmanje 24 kg može se izračunati iz formule u nastavku:

Volumen doze u ml = $0,042 \times \text{tjelesna težina bolesnika (kg)}$

Liječnik će možda morati prilagoditi dozu u stanjima u kojima nije postignuta zadovoljavajuća prevencija krvarenja uz preporučenu dozu od 35 IU/kg/mjesec.

Tada se prilagodba doze temelji na razini aktivnosti FXIII.

Preporučuje se nadziranje razina aktivnosti lijeka NovoThirteen pomoću standardnih testova za mjerenje aktivnosti FXIII.

Manji kirurški zahvat

Preporučuje se manji kirurški zahvat, uključujući vađenje zuba, provesti u skladu s profilaktičkim doziranjem. Inače, prema potrebi može se dati dodatna doza. Doza se treba temeljiti na razinama aktivnosti faktora FXIII.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze kad se NovoThirteen koristi u pedijatrijskih bolesnika te je potrebno primjenjivati dozu od 35 IU/kg tjelesne težine i za profilaksu i za liječenje krvarenja (vidjeti dio 5.2 'Pedijatrijska populacija').

Međutim, ako pedijatrijski bolesnik ima manje od 24 kg, rekonstituirani NovoThirteen treba dodatno razrijediti sa 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida kako bi se provelo doziranje u male djece (vidjeti dio 6.6 'Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom – Primjena u pedijatrijskoj populaciji').

Volumen doze za malu djecu se tada može izračunati pomoću dolje navedene formule:

Volumen doze u ml = $0,117 \times \text{tjelesna težina u kilogramima}$.

Izračun faktora korekcije od 0,117 povezan je s točnom količinom lijeka, a ne s nominalnom vrijednosti lijeka.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Intravenska primjena.

Pripravak se primjenjuje odmah nakon rekonstitucije polaganom intravenskom bolus injekcijom brzinom injiciranja ne većom od 2 ml/minuti, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uzimajući u obzir da se doziranje i koncentracija FXIII u lijeku NovoThirteen razlikuju u odnosu na druge lijekove koji sadrže FXIII potrebno je pažljivo izračunati odgovarajuću dozu za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti formulu za volumen doze u dijelu 4.2).

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prirođeni nedostatak B-podjedinice FXIII

U bolesnika s nedostatkom FXIII, NovoThirteen nije učinkovit ako se koristi za mjesečnu profilaksu krvarenja u bolesnika s prirođenim nedostatkom B-podjedinice FXIII. Nedostatak B-podjedinice FXIII povezan je sa znatno kraćim poluvijekom primijenjene farmakološki aktivne A-podjedinice. Nedostatak podjedinice u bolesnika mora se potvrditi prije započinjanja liječenja odgovarajućim dijagnostičkim postupcima uključujući određivanje aktivnosti faktora XIII, imunoesejom i, ako je primjenjivo, genotipizacijom.

Liječenje po potrebi

U kliničkom razvojnom programu nije ispitivano liječenje po potrebi u bolesnika koji nisu na profilaktičkom liječenju.

Alergijske reakcije

Budući da NovoThirteen sadrži rekombinantni protein, može uzrokovati alergijske reakcije uključujući anafilaktičke reakcije. Bolesnike je potrebno informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti (uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju) i anafilaksije. Ako nastupi alergijska ili anafilaktička reakcija, davanje lijeka treba odmah prekinuti i ne nastavljati s daljnjom terapijom lijekom NovoThirteen.

Stvaranje inhibitora:

U kliničkim ispitivanjima nije zapaženo stvaranje inhibitora tijekom terapije lijekom NovoThirteen. Na inhibitore se može sumnjati u slučaju nedostatnog terapijskog odgovora što se očituje krvarenjima ili potvrđenim laboratorijskim nalazima, uključujući aktivnost FXIII koja nije dosegla očekivanu razinu. U slučaju sumnje na inhibitore potrebno je odrediti prisutnost protutijela.

Bolesnici za koje se zna da imaju neutralizirajuća protutijela na FXIII ne smiju biti liječeni lijekom NovoThirteen bez pomnog nadzora.

Rizik od tromboembolija:

Rekonstituiranim lijekom mora se rukovati u skladu s uputama u dijelu 6.3. Nepravilno čuvanje lijeka nakon rekonstitucije mora se izbjegavati jer to može rezultirati gubitkom sterilnosti i povišenjem razina neproteolitički aktiviranog lijeka NovoThirteen. Povišene razine aktiviranog lijeka NovoThirteen mogu povećati rizik od tromboze.

U slučaju povećane sklonosti za trombozu potreban je oprez zbog učinka lijeka NovoThirteen na stabilizaciju fibrina. Može doći do stabilizacije tromba što povećava rizik od okluzija krvne žile.

Oštećenje jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre. NovoThirteen možda neće biti učinkovit u bolesnika s oštećenjem jetre ako je ono dovoljno teško da rezultira sniženim razinama B-podjedinice FXIII. Razine aktivnosti FXIII moraju se nadzirati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Stariji bolesnici

Kliničko iskustvo primjene lijeka NovoThirteen u starijih bolesnika s prirođenim nedostatkom FXIII je ograničeno.

Bubrežna insuficijencija

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom koji se liječe dijalizom.

Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema dostupnih kliničkih podataka o interakciji između lijeka NovoThirteen i drugih lijekova.

Na temelju nekliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.3) ne preporučuje se kombiniranje lijeka NovoThirteen i rekombinantnog aktiviranog FVII (rFVIIa).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja u trudnica koja ispituju rizik povezan s lijekom. Podaci iz kliničke primjene lijeka NovoThirteen u trudnica su ograničeni, a dostupni podaci ne ukazuju na negativne učinke na zdravlje ploda/norovrođenog djeteta ili na trudnicu. Primjena lijeka NovoThirteen tijekom trudnoće može se razmotriti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s lijekom NovoThirteen (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rFXIII u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje rFXIII u mlijeko nije bilo ispitivano na životinjama. Potrebno je odlučiti da li nastaviti/prekinuti dojenje, odnosno da li nastaviti/prekinuti terapiju lijekom NovoThirteen uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom NovoThirteen za majku.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu zapaženi nikakvi učinci na reproduktivne organe. Nema podataka u ljudi o mogućim učincima na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

NovoThirteen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava je glavobolja koja je prijavljena u 37% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

U kliničkim ispitivanjima, NovoThirteen je bio primijenjen u 82 bolesnika s prirođenim nedostatkom A-podjedinice faktora XIII (31 12 doze lijeka NovoThirteen).

Opis učestalosti svih nuspojava, utvrđenih kod 82 bolesnika s prirođenim nedostatkom FXIII koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, prikazana je u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava.

Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Leukopenija i pogoršana neutropenija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Glavobolja
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Bol u ekstremitetima
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Bol na mjestu injiciranja
<i>Pretrage</i>	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ne-neutralizirajuća protutijela
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povišeni fibrinski D-dimeri

Opis odabranih nuspojava

Jedan bolesnik s postojećom neutropenijom imao je blago pogoršanje neutropenije i leukopenije tijekom liječenja lijekom NovoThirteen. Nakon prekida primjene lijeka NovoThirteen broj neutrofila u bolesnika vratio se na razine slične onima prije liječenja lijekom NovoThirteen.

Ne-neutralizirajuća protutijela primijećena su kod 4 od 82 izložena bolesnika s prirođenim nedostatkom FXIII. Četiri slučaja pojave ne-neutralizirajućih protutijela primijećena su u bolesnika mlađih od 18 godina (8, 8, 14 i 16 godina). Protutijela su primijećena na početku terapije lijekom NovoThirteen. Sva 4 bolesnika primila su najmanje 2 doze lijeka NovoThirteen. 3 bolesnika su prekinula sudjelovanje u ispitivanju te su vraćeni na prethodnu terapiju. Jedan bolesnik je nastavio s primjenom rFXIII i titar protutijela se smanjio ispod granice detekcije. Protutijela nisu imala inhibitorno djelovanje, a u bolesnika se nisu pojavili nikakvi štetni događaji ili krvarenja povezana s tim protutijelima. Pojava protutijela je u svih bolesnika bila prolazna.

Jedan zdravi ispitanik razvio je prolazna ne-neutralizirajuća protutijela niskog titra nakon primanja prve doze lijeka NovoThirteen. Protutijela nisu imala inhibitorno djelovanje, a u ispitanika se nisu pojavili nikakvi štetni događaji ili krvarenja povezana s tim protutijelima. Protutijela su nestala u šestomjesečnom periodu praćenja.

U svim slučajevima, ne-neutralizirajuća protutijela nisu bila klinički značajna.

U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja uočena su prolazna ne-neutralizirajuća protutijela u djeteta s prirođenim nedostatkom FXIII nakon nekoliko godina liječenja lijekom NovoThirteen. Nije bilo kliničkih nalaza povezanih s tim protutijelima.

Pedijatrijska populacija

21 bolesnik bio je u dobi između 6 do manje od 18 godina, a 6 bolesnika bilo je mlađe od 6 godina (ukupno 986 izlaganja lijeku NovoThirteen u pedijatrijskih ispitanika (mlađih od 18 godina)). U kliničkim ispitivanjima nuspojave su bile češće prijavljivane u bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina, nego u odraslih. U 3 bolesnika (14%) u dobi od 6 do 18 godina javile su se ozbiljne nuspojave u usporedbi sa 0 bolesnika starijih od 18 godina u kojih su se javile ozbiljne nuspojave. Na početku liječenja prijavljena su četiri slučaja pojave ne-neutralizirajućih protutijela u bolesnika od 6 do 18 godina. 3 bolesnika su prekinula sudjelovanje u ispitivanju zbog prethodno navedene nuspojave. U bolesnika mlađih od 6 godina nije bio prijavljen razvoj protutijela na rFXIII, niti tromboemolijski štetni događaji ili drugi sigurnosni događaji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U prijavljenim slučajevima predoziranja lijekom NovoThirteen u kojima je doza bila 2,3 puta veća, nisu primijećeni nikakvi klinički simptomi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici, faktor zgrušavanja krvi, ATK oznaka: B02BD11.

Mehanizam djelovanja

U plazmi FXIII cirkulira kao heterotetramer $[A_2B_2]$ sastavljen od 2 A-podjedinice FXIII i 2 B-podjedinice FXIII koje su čvrsto povezane nekovalentnim vezama. B-podjedinica FXIII djeluje kao molekula nosač za A-podjedinicu FXIII u cirkulaciji i prisutna je u većoj količini u plazmi. Kad se A-podjedinica FXIII veže uz B-podjedinicu FXIII $[A_2B_2]$, poluvijek A-podjedinice FXIII $[A_2]$ se produljuje. FXIII je proenzim (pro-transglutaminaza), kojeg aktivira trombin u prisutnosti Ca^{2+} . Enzimatsko djelovanje svojstveno je za A-podjedinicu FXIII. Nakon aktiviranja, A-podjedinica FXIII odvaja se od B-podjedinice FXIII te se izlaže aktivno mjesto A-podjedinice FXIII. Aktivna transglutaminaza križnim vezama povezuje fibrin i druge proteine što rezultira povećanom mehaničkom čvrstoćom i otpornošću ugruška fibrina na fibrinolizu i pridonosi poboljšanju prijanjanja trombocita i ugruška uz ozlijeđeno tkivo.

NovoThirteen je rekombinantni koagulacijski faktor A-podjedinice FXIII proizvedene u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNK. Po strukturi je identičan humanoj A-podjedinici FXIII $[A_2]$. NovoThirteen (A-podjedinica) veže se na slobodnu B-podjedinicu humanog FXIII stvarajući heterotetramer $[rA_2B_2]$ s poluvijekom sličnim endogenom $[A_2B_2]$.

Farmakodinamički učinci

Trenutno ne postoje testovi koji mogu kvantitativno procijeniti farmakodinamiku FXIII *in vivo*. Rezultati standardnih testova zgrušavanja su normalni kao i kvaliteta ugruška. Ispitivanje topivosti ugruška uvelike se koristi kao indikator nedostatka FXIII, ali analiza je kvalitativna, a ako se ispravno provede test je pozitivan samo ako je aktivnost FXIII u uzorku blizu nule.

NovoThirteen je pokazao da ima ista farmakodinamička svojstva u plazmi kao endogeni FXIII.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Pivotalno, prospektivno, otvoreno, ispitivanje faze 3 na jednoj skupini (F13CD-1725) obuhvatilo je 41 bolesnika s nedostatkom A-podjedinice FXIII, a provedeno je kako bi se ispitala hemostatska djelotvornost rFXIII u bolesnika s prirođenim nedostatkom FXIII s obzirom na stopu epizoda krvarenja koje je potrebno liječiti lijekovima koji sadrže FXIII. Korištena je shema doziranja od 35 IU/kg/mjesec (svakih 28 ± 2 dana). Pet epizoda krvarenja koje je potrebno liječiti lijekovima koji sadrže FXIII javilo se tijekom ispitivanja u četiri bolesnika tijekom terapije s rFXIII.

Utvrđena prosječna stopa krvarenja za koje je potrebno liječenje iznosila je 0,138 ispitanika-godina. Analizom primarne mjere ishoda za navedeno razdoblje, stopa prilagođena dobi (broj ispitanika-godina) krvarenja za koje je potrebno liječenje tijekom terapije rFXIII bila je 0,048/godini (95% CI: 0,009 - 0,250; procjena na temelju modela odgovara srednjoj dobi od 26,4 godine za 41 bolesnika).

U F13CD-1725 nastavku ispitivanja F13CD-3720, stopa krvarenja prilagođena dobi za koju je potrebno liječenje lijekovima koji sadrže FXIII procijenjeno je da iznosi 0,021 krvarenja ispitanik-godina sa 95% CI od [0,0062; 0,073] (procjena na temelju modela koji odgovara srednjoj dobi ispitivane populacije od 31,0 godine).

Grube stope krvarenja u dva ispitivanja, koje nisu bile prilagođene dobi, iznosile su 0,138 za ispitivanje F13CD-1725, a 0,043 za ispitivanje F13CD-3720, što odgovara ukupno 13 krvarenja tijekom 223 ispitanik-godina, a objedinjena stopa iznosi 0,058.

Šestogodišnje ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet NN1841-3868 uključivalo je 30 bolesnika s nedostatkom A-podjedinice FXIII, a provedeno je kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost rFXIII. Nisu utvrđeni sigurnosni rizici. Tijekom profilakse s rFXIII liječeno je pet traumatskih epizoda krvarenja u četiri bolesnika.

Prosječna stopa epizoda krvarenja za krvarenja koja zahtijevaju liječenje s FXIII bila je 0,066 krvarenja po bolesnik-godina (95% CI: 0,029 – 0,150).

Manji kirurški zahvati

Šest bolesnika imalo je ukupno 9 manjih kirurških zahvata tijekom ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet NN1841-3868. Sedam od 9 slučajeva manjih kirurških zahvata dogodilo se 0-3 dana nakon zadnje profilaktičke doze rFXIII, a u jednom slučaju rFXIII je primijenjen nakon kirurškog zahvata. U preostala 2 od 9 slučaja, zadnja profilaktička doza primijenjena je 12-15 dana prije kirurškog zahvata, a dodatna jednokratna doza rFXIII od 23,2 IU/kg odnosno 21,4 IU/kg primijenjena je prije kirurškog zahvata. U 8 od 9 slučajeva hemostatski odgovor prijavljen je kao „dobar“ ili „odličan“, dok za preostali jedan slučaj ishod nije prijavljen.

U ispitivanju F13CD-3720, nastavku ispitivanja pivotalnog ispitivanja faze 3 F13CD-1725, provedeno je 12 manjih kirurških zahvata u 9 bolesnika. Svi kirurški zahvati dogodili su se unutar 1-21 dana nakon zadnje profilaktičke doze rFXIII. Nisu se davale dodatne doze. Ishod je bio povoljan u svih 12 slučajeva.

Pedijatrijska populacija

Analize podataka iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala pedijatrijske bolesnike nisu pokazale razlike u terapijskom odgovoru s obzirom na godine.

Dvadeset i jedno dijete u dobi između 6 do manje od 18 godina i šestero djece mlađih od 6 godina liječeno je lijekom NovoThirteen za ukupno 986 izlaganja.

Djeca starija od 6 godina sudjelovala su u pivotalnom ispitivanju faze 3 (F13CD-1725) te u nastavku ispitivanja (F13CD-3720) kako bi se procijenila sigurnost mjesečnog nadomjesnog liječenja lijekom NovoThirteen.

6 bolesnika mlađih od 6 godina sudjelovalo je u ispitivanju faze 3b farmakokinetike pojedinačne doze (F13CD-3760), a potom su uključeni u dugotrajni nastavak ispitivanja (F13CD-3835) kako bi se procijenila sigurnost i djelotvornost mjesečnog nadomjesnog liječenja lijekom NovoThirteen. Nije bilo epizoda krvarenja koje su zahtijevale liječenje u bolesnika mlađih od 6 godina tijekom 17 godina kumulativnog praćenja, što je bilo ukupno 214 doza. Predložena doza od 35 IU/kg pokazala se odgovarajućom za postizanje hemostaze u ovoj mladoj populaciji.

U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet NN1841-3868, uključeno je 13 djece mlađe od 18 godina. Sveukupno, nisu primijećene razlike u odgovoru na liječenje ili sigurnosnom profilu između pedijatrijske i odrasle populacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika (PK) lijeka NovoThirteen u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je u bolesnika s prirođenim nedostatkom A-podjedinice FXIII, nakon primjene i.v. doze lijeka NovoThirteen od 35 IU/kg svaka 4 tjedna. PK parametri temelje se na aktivnosti FXIII, mjerene *Berichrom* testom. PK parametri sažeti su u tablici niže.

PK parametri u stanju dinamičke ravnoteže Geometrijska srednja vrijednost (raspon)	Ispitivanje F13CD-3720
Broj ispitanika	23
Dob (godine)	30,7 (7-58)
Spol	5Ž+18M
C _{max} (IU/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C _{28dana} (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 _½ (dani)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (h)	478 (344-1028)

C_{max}: maksimalna koncentracija u plazmi

C_{28dana}: koncentracija u plazmi 28 dana nakon primjene

AUC_{0-inf}: površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od vremena primjene do beskonačno

CL: klirens

V_{ss}: prividni volumen distribucije

t_½: terminalni poluvijek eliminacije

MRT (engl. *mean residence time*): srednja vrijednost vremena zadržavanja

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika jednokratne doze lijeka NovoThirteen ispitivana je u 6 djece mlađe od 6 godina s prirođenim nedostatkom A-podjedinice FXIII nakon primjene jednokratne i.v. doze od 35 IU/kg.

Farmakokinetički parametri prikazani su u tablici niže.

PK parametri jednokratne doze Geometrijska srednja vrijednost (raspon)	Ispitivanje F13CD-3760 Pedijatrijski bolesnici
Broj ispitanika	6
Dob (godine)	2,7 (1-4)
Spol	3Ž+3M
C _{max} (IU/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{30dana} (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} (days)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (h)	575 (383-871)

Srednja vrijednost (SD)

C_{max}: maksimalna koncentracija u plazmi

C_{30dana}: koncentracija u plazmi 30 dana nakon primjene

AUC_{0-inf}: površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od vremena primjene do beskonačno

CL: klirens

V_{ss}: prividni volumen distribucije

t_{1/2}: terminalni poluvijek eliminacije

MRT: srednja vrijednost vremena zadržavanja

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Svi nalazi u nekliničkom programu sigurnosti odnosili su se na očekivanu pretjeranu farmakološku aktivnost (tromboze, ishemijska nekroza i u krajnjem slučaju smrtnost) rFXIII i neproteolitičkog aktiviranog rekombinantnog FXIII pri razinama doza koje prelaze (>48 puta) maksimalnu preporučenu kliničku dozu od 35 IU/kg.

Mogući sinergijski učinak kombiniranog liječenja s rFXIII i rFVIIa u uznapredovanom kardiovaskularnom modelu u makaki majmuna rezultirao je pretjeranom farmakološkom reakcijom (tromboza i smrt) pri nižoj razini doze od one koja se primjenjuje za svaku komponentu pojedinačno.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinja nisu provedena. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nisu zabilježeni učinci na reproduktivne organe.

Genotoksičnost ili kancerogeni potencijal nisu ispitivani budući je rFXIII endogeni protein.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

Natrijev klorid

Saharoza

Polisorbat 20

L-histidin

Kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo:

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Nakon rekonstitucije, lijek treba primijeniti zasebno i ne smije se miješati s infuzijskim otopinama niti davati u dripu.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije, lijek treba primijeniti odmah zbog rizika od mikrobiološke kontaminacije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak (2500 IU) u bočici (staklo tipa I) s gumenim čepom (klorbutil) i 3,2 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s gumenim čepom (brombutil) i nastavak za bočicu za rekonstituciju.

Pojedinačno pakiranje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu lijeka NovoThirteen

Za rekonstituciju i primjenu ovog lijeka potreban je sljedeći pribor: štrcaljka od 10 ml ili štrcaljka prikladne veličine u skladu s volumenom injiciranja, alkoholni tupferi, priloženi nastavak za bočicu i infuzijski set (cjevčica, leptirasta igla).

Priprema otopine

Uvijek primjenjujte aseptičku tehniku. Prije početka, potrebno je oprati ruke. Držeći bočice u rukama, pustite da temperatura bočica s praškom i otapalom dosegne temperaturu ne višu od 25°C. Očistite gumene čepove na bočicama alkoholnim tupferima i pričekajte da se osuše prije uporabe.

Lijek se rekonstituira pomoću priloženog nastavka za bočicu.

Pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu s otapalom (voda za injekcije). Pazite da ne dotaknete šiljak nastavka za bočicu.

Povucite klip kako biste uvukli volumen zraka jednak ukupnoj količini otapala u bočici s otapalom.

Čvrsto navijte štrcaljku na nastavak za bočicu na bočici s otapalom. Ubrizgajte zrak u bočicu potiskujući klip sve dok ne osjetite otpor.

Držite štrcaljku s bočicom s otapalom okrenutom naopako. Povucite klip kako biste otapalo uvukli u štrcaljku.

Uklonite praznu bočicu s otapalom naginjanjem štrcaljke s nastavkom za bočicu.

Pričvrstite nastavak za bočicu, koji je još uvijek pričvršćen na štrcaljku, na bočicu s praškom. Potisnite lagano klip kako biste otapalo ubrizgali u bočicu s praškom. Nemojte usmjeriti mlaz otapala izravno u prašak jer će to izazvati pjenjenje.

Nježno vrtite bočicu, dok se sav prašak ne otopi. Ne tresite bočicu jer će to izazvati pjenjenje.

NovoThirteen treba prije primjene vizualno ispitati na prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Ako zapazite bilo što od navedenog, lijek bacite u otpad.

Rekonstituirani lijek NovoThirteen je bistra, bezbojna otopina.

Ako je potrebna veća doza, postupak treba ponoviti s drugom štrcaljkom dok se ne dobije potrebna doza.

Ako bolesnik ima tjelesnu težinu manju od 24 kg, rekonstituirani NovoThirteen treba biti razrijeđen sa 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida (za detaljne upute o postupku razrjeđivanja vidjeti dio Primjena u pedijatrijskoj populaciji).

Važna informacija

Nakon što je NovoThirteen pripremljen za injiciranje, mora se odmah primijeniti.

Injiciranje otopine

Prije okretanja štrcaljke naopako, provjerite da li je klip potisnut do kraja (može se dogoditi da ga tlak u štrcaljki pogura prema van). Držite štrcaljku s bočicom okrenutom naopako i povucite klip kako biste uvukli količinu izračunatu za injekciju.

Odvijte nastavak za bočicu s bočicom.

Lijek je sada spreman za injiciranje.

Oprezno zbrinite štrcaljku, nastavak za bočicu, infuzijski set i bočice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Razrjeđivanje rekonstituiranog lijeka sa 0,9% otopinom za injekciju natrijeva klorida

Ako pedijatrijski bolesnik ima manje od 24 kg, rekonstituirani NovoThirteen treba razrijediti sa 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida kako bi se provelo doziranje u male djece (vidjeti dio 4.2 'Doziranje i način primjene – Pedijatrijska populacija').

Za razrjeđivanje rekonstituiranog lijeka NovoThirteen potreban je sljedeći pribor: bočica koja sadrži 0,9% otopinu za injekciju natrijeva klorida, štrcaljka od 10 ml i alkoholni tupferi.

Opće upute za razrjeđivanje

Razrjeđivanje treba provesti u skladu s aseptičkim pravilima.

Pažljivo uvucite točno 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida u štrcaljku od 10 ml.

Polako ubrizgajte 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida u bočicu rekonstituiranog lijeka NovoThirteen.

Nježno vrtite bočicu kako biste izmiješali otopinu.

Razrijeđena otopina je bistra, bezbojna otopina. Provjerite otopinu za injekciju na prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Ako zapazite bilo što od navedenog, lijek bacite u otpad.

Nakon razrjeđivanja prijedite na korak 'Injiciranje otopine'.

Sav otpadni materijal od razrijeđenog lijeka mora se odmah baciti u otpad.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/775/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. rujna 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno u roku od 60 dana kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

NovoThirteen 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
katridekakog (rDNK faktor XIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna bočica sadrži 2500 IU katridekakoga (rekombinantni koagulacijski faktor XIII) (rDNK) u 3 ml, što nakon pripreme za primjenu odgovara koncentraciji od 833 IU/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, saharoza, polisorbit 20, L-histidin, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
2500 IU praška u bočici,
3,2 ml otapala u bočici,
1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon pripreme za primjenu, lijek primijenite odmah zbog rizika od mikrobiološke kontaminacije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/775/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

NovoThirteen

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica za bočicu s praškom

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

NovoThirteen 2500 IU
prašak za injekciju
katridekalog
i.v. primjena, nakon pripreme za primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2500 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica za bočicu s otapalom

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za NovoThirteen
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3,2 ml

6. DRUGO

Za pripremu otopine za primjenu.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

NovoThirteen 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

katridekakog (rekombinantni koagulacijski faktor XIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NovoThirteen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NovoThirteen
3. Kako primjenjivati NovoThirteen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NovoThirteen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NovoThirteen i za što se koristi

Što je NovoThirteen

NovoThirteen sadrži djelatnu tvar katridekakog, koji je istovjetan humanom koagulacijskom faktoru XIII, enzimu neophodnom za zgrušavanje krvi. NovoThirteen zamjenjuje faktor XIII koji nedostaje i tako pomaže u stabilizaciji inicijalnog krvnog ugruška stvaranjem mreže oko ugruška.

Za što se NovoThirteen koristi

NovoThirteen se koristi za sprječavanje krvarenja u bolesnika koji nemaju dovoljno faktora XIII ili im nedostaje dio faktora XIII (koji se naziva A-podjedinica).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NovoThirteen

Važno je da NovoThirteen otopinu za injekciju primijenite odmah nakon pripreme.

Nemojte primjenjivati NovoThirteen

- Ako ste alergični na katridekakog ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako niste sigurni, prije primjene ovog lijeka pitajte svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite NovoThirteen:

- Ako imate ili ste ikada imali povećan rizik od stvaranja krvnih ugrušaka (tromboze) jer NovoThirteen može pogoršati ozbiljnost postojećeg krvnog ugruška.
- Ako imate ili ste ikada imali oštećenje jetre.

Odmah se obratite svom liječniku:

- Ako tijekom terapije lijekom NovoThirteen dođe do krvarenja koje se javilo spontano i/ili koje zahtijeva liječenje.
- Ako dobijete alergijsku reakciju na NovoThirteen. Znakovi mogu biti: koprivnjača, svrbež, oticanje, otežano disanje, niski krvni tlak (znakovi uključuju blijedu i hladnu kožu, ubrzane otkucaje srca), osjećaj omaglice i znojenje.

Drugi lijekovi i NovoThirteen

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka NovoThirteen i rekombinantnog koagulacijskog faktora VIIa (drugi faktor zgrušavanja krvi).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

NovoThirteen sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati NovoThirteen

Liječenje lijekom NovoThirteen treba provoditi liječnik s iskustvom u liječenju rijetkih poremećaja krvarenja.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Prije nego što možete primijeniti NovoThirteen injekcijom, potrebno ga je pripremiti za primjenu. Molimo pogledajte Upute za uporabu lijeka NovoThirteen.

NovoThirteen se daje kao injekcija u venu (intravenski). Doza lijeka ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini. Uobičajena doza za sprečavanje krvarenja je 35 IU po kilogramu tjelesne težine. Injekcije se daju jednom mjesečno (svakih 28 dana $\pm$ 2 dana).

U slučaju krvarenja, obratite se svom liječniku koji će odlučiti treba li Vam injekcija lijeka

NovoThirteen.

NovoThirteen treba injicirati brzinom ne većom od 2 ml/minuti.

Na temelju koncentracije otopine lijeka NovoThirteen, volumen doze (u mililitrima) koju treba injicirati može se izračunati iz ove formule:

Volumen doze u mililitrima = $0,042 \times$ Vaša tjelesna težina u kilogramima.

Smijete primijeniti samo propisanu dozu koju je Vaš liječnik izračunao na temelju ove formule, imajući u vidu da su uobičajena doza i koncentracija lijeka NovoThirteen različiti od drugih lijekova koji sadrže faktor XIII.

Liječnik Vam može promijeniti dozu ako smatra da je to neophodno.

Primjena u male djece

U djece koja imaju manje od 24 kg, NovoThirteen pripremljen za primjenu dodatno treba razrijediti sa 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida kako bi se provelo doziranje u male djece. Za više informacija pogledajte dio 'Upute za uporabu lijeka NovoThirteen – upute kako razrijediti lijek NovoThirteen pripremljen za primjenu.

Volumen doze lijeka NovoThirteen pripremljenog za primjenu i razrijeđenog sa 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida može se izračunati pomoću ove formule:

Volumen doze u mililitrima = $0,117 \times$ tjelesna težina u kilogramima.

Primjena u djece i adolescenata (tjelesne težine veće od 24 kg)

NovoThirteen se u djece i adolescenata može primjenjivati na isti način kao i u odraslih, i za sprečavanje krvarenja i u slučaju pojave krvarenja.

Ako primijenite više lijeka NovoThirteen nego što ste trebali

Postoje ograničeni podaci o predoziranju lijekom NovoThirteen. Niti u jednom od prijavljenih slučajeva nije bilo nikakvih komplikacija. Ako ste injicirali više lijeka NovoThirteen nego što Vam je propisano, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti NovoThirteen

Ako zaboravite injekciju lijeka NovoThirteen, obratite se svom liječniku. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati NovoThirteen

Ako prestanete primjenjivati NovoThirteen, niste zaštićeni od krvarenja. Ne prekidajte s primjenom lijeka NovoThirteen bez razgovora sa svojim liječnikom. Liječnik će Vam objasniti što bi se moglo dogoditi ako prestanete s liječenjem te s Vama razgovarati o drugim mogućnostima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su sljedeće:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Glavobolja (najčešća nuspojava)
- Bol na mjestu davanja injekcije
- Bol u nogama i rukama
- Povećana količina malih fragmenata proteina uzrokovana razbijanjem krvnih ugrušaka
- Pad broja nekih vrsta bijelih krvnih stanica. To znači da ćete možda biti osjetljiviji na infekcije.
- Razvoj protutijela na faktor XIII, bez utjecaja na učinak lijeka.

Nuspojave u djece:

Nuspojave u djece iste su kao i nuspojave zabilježene u odraslih, ali se u djece mogu javiti češće nego u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati NovoThirteen

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što je NovoThirteen pripremljen za injiciranje, mora se odmah primijeniti.

Otopina je bistra i bezbojna. Ovaj lijek se ne smije koristiti ako su u njemu čestice ili ako je nakon pripreme za primjenu promijenio boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NovoThirteen sadrži

- Djelatna tvar je katriidekalog (rekombinantni koagulacijski faktor XIII: 2500 IU/3 ml, nakon pripreme za primjenu, što odgovara koncentraciji od 833 IU/ml).
- Drugi sastojci u prašku su natrijev klorid, saharoza i polisorbat 20, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), a u otapalu je voda za injekcije.

Kako NovoThirteen izgleda i sadržaj pakiranja

NovoThirteen dolazi u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju (2500 IU praška u bočici i 3,2 ml otapala u bočici, s nastavkom za bočicu).
Pojedinačno pakiranje.

Prašak je bijele boje, a otapalo je bistro i bezbojno.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

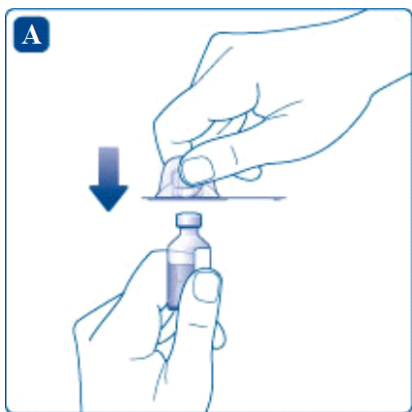
Upute za uporabu lijeka NovoThirteen

Za pripremu i primjenu ovog lijeka potreban je sljedeći pribor: štrcaljka od 10 ml ili štrcaljka prikladne veličine u skladu s volumenom injiciranja, alkoholni tupferi, priloženi nastavak za bočicu i infuzijski set (cjevčica, leptirasta igla).



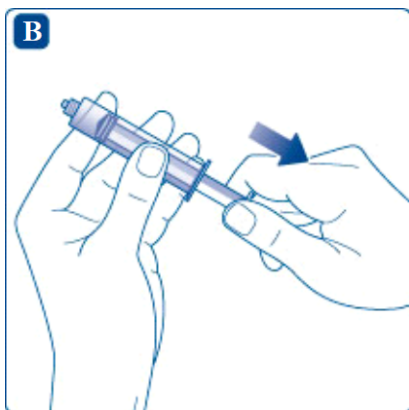
Priprema otopine

Uvijek primjenjujte aseptičku tehniku. Prije početka, potrebno je oprati ruke. Pustite da temperatura bočica s praškom i otapalom dosegne temperaturu ne višu od 25°C, držeći ih u rukama sve dok ne osjetite da su tople kao i Vaše ruke. Odstranite plastične zatvarače s obje bočice. Ako zatvarači nisu pričvršćeni ili nedostaju, bočice nemojte koristiti. Očistite gumene čepove na bočicama alkoholnim tupferima i pričekajte da se osuše prije uporabe.

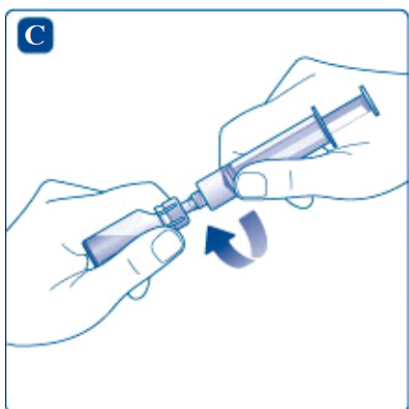


Lijek se priprema za primjenu pomoću priloženog nastavka za bočicu. Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu, ali nemojte nastavak za bočicu izvaditi iz zaštitnog omota. Pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu s otapalom (voda za injekcije). Pazite da ne dotaknete šiljak nastavka za bočicu.

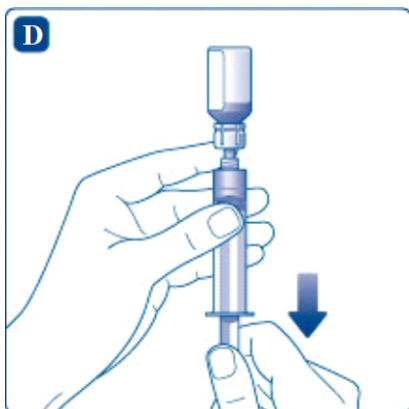
Nakon što pričvrstite nastavak za bočicu, uklonite s njega zaštitni omot.



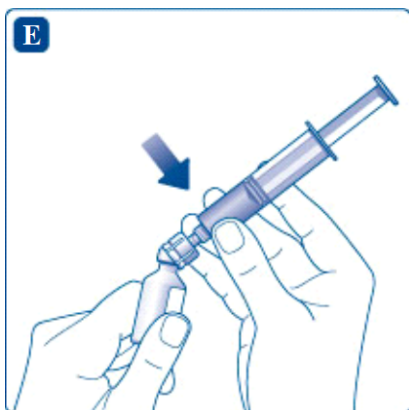
Povucite klip kako biste uvukli volumen zraka jednak ukupnom volumenu otapala u bočici s otapalom.



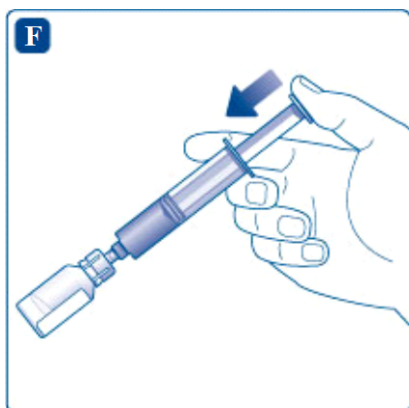
Čvrsto navijte štrcaljku na nastavak za bočicu na bočici s otapalom. Ubrizgajte zrak u bočicu potiskujući klip sve dok ne osjetite otpor.



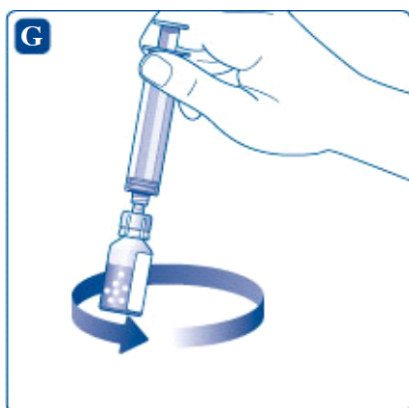
Držite štrcaljku s bočicom s otapalom okrenutom naopako. Povucite klip kako biste otapalo uvukli u štrcaljku.



Uklonite praznu bočicu s otapalom naginjanjem štrcaljke s nastavkom za bočicu.



Pričvrstite nastavak za bočicu, koji je još uvijek pričvršćen na štrcaljku, na bočicu s praškom. Držite štrcaljku lagano nagnutu s bočicom okrenutom prema dolje. Potisnite lagano klip kako biste otapalo ubrizgali u bočicu s praškom. Nemojte usmjeriti mlaz otapala izravno u prašak jer će to izazvati pjenjenje.



Nježno vrtite bočicu, dok se sav prašak ne otopi. Ne tresite bočicu jer će to izazvati pjenjenje.

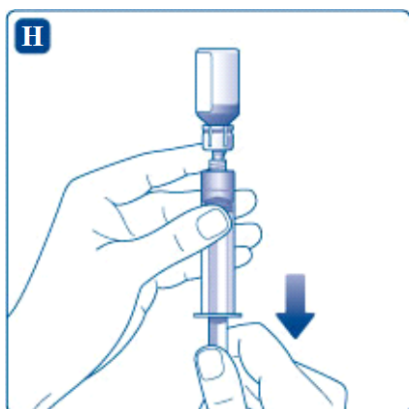
NovoThirteen treba prije primjene vizualno ispitati na prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Ako zapazite bilo što od navedenog, lijek bacite u otpad.

NovoThirteen pripremljen za primjenu je bistra i bezbojna otopina. Ako je potrebna veća doza, postupak treba ponoviti s drugom štrcaljkom dok se ne dobije potrebna doza.

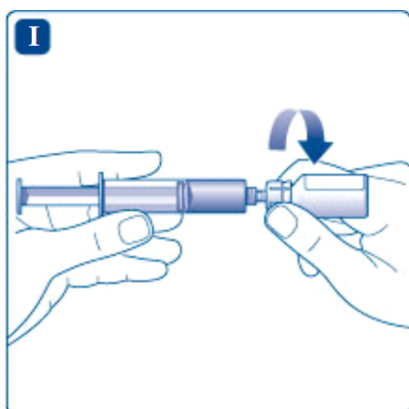
Važna informacija

Nakon što je NovoThirteen pripremljen za injiciranje, mora se odmah primijeniti.

Ako NovoThirteen pripremljen za primjenu treba razrijediti prijeđite na dio 'Razrjeđivanje lijeka pripremljenog za primjenu sa 0,9% otopinom za injekciju natrijeva klorida'.



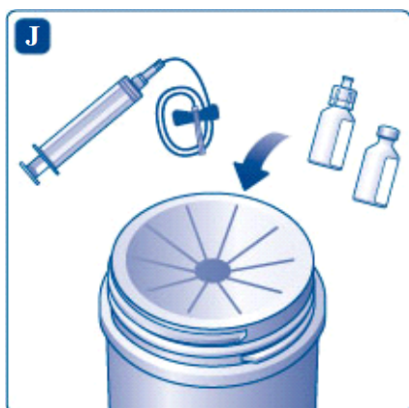
Prije okretanja štrcaljke naopako, provjerite da li je klip potisnut do kraja (može se dogoditi da ga tlak u štrcaljki pogura prema van). Držite štrcaljku s bočicom okrenutom naopako i povucite klip kako biste uvukli količinu izračunatu za injekciju.



Odvijte nastavak za bočicu s bočicom.

Lijek je sada spreman za injiciranje u venu (intravenski). Pratite upute za injiciranje koje ste dobili od svog liječnika.

Nakon injekcije



Štrcaljku, nastavak za bočicu, infuzijski set i bočice pažljivo zbrinite. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Upute kako razrijediti lijek NovoThirteen pripremljen za primjenu

Za razrjeđivanje lijeka NovoThirteen pripremljenog za primjenu potreban je sljedeći pribor: bočica koja sadrži 0,9% otopinu za injekciju natrijeva klorida, štrcaljka od 10 ml i alkoholni tupferi.

Opće upute za razrjeđivanje

Razrjeđivanje treba provesti u skladu s aseptičkim pravilima.

Pažljivo uvucite točno 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida u štrcaljku od 10 ml.

Polako ubrizgajte 6 ml 0,9% otopine za injekciju natrijeva klorida u bočicu lijeka NovoThirteen pripremljenog za primjenu.

Nježno vrtite bočicu kako biste izmiješali otopinu.

Razrijeđena otopina je bistra, bezbojna otopina. Provjerite otopinu za injekciju na prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Ako zapazite bilo što od navedenog, lijek bacite u otpad.

Nakon razrjeđivanja prijedite na korak H.

Sav otpadni materijal od razrijeđenog lijeka mora se odmah baciti u otpad.

U slučaju bilo kakvih pitanja obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.