

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NovoThirteen 2500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 2500 TV katridekakogo (*catridecacogum*)* (rekombinantinio XIII koaguliacijos faktoriaus) (rDNR), kurį ištirpinus 3 ml, koncentracija atitinka 833 TV/ml. NovoThirteen specifinis aktyvumas apytikriai yra 165 TV/mg baltymo.

*Veiklioji medžiaga gaminama mielių ląstelėse (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Balti milteliai ir skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ilgalaikis profilaktinis kraujavimo gydymas pacientams, kuriems yra įgimtas XIII faktoriaus A-subvieneto trūkumas.

Kraujavimo protrūkių epizodų gydymas reguliaraus profilaktinio gydymo metu.

NovoThirteen gali būti vartojamas visoms amžiaus grupėms.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam retų kraujavimo ligų gydymo patirties. Įgimto XIII faktoriaus A-subvieneto trūkumas turi būti patvirtintas atitinkamomis diagnostinėmis procedūromis, įskaitant XIII faktoriaus aktyvumo tyrimą bei imunoanalizę ir, jeigu taikytina, genotipavimą.

Dozavimas

Šis vaistinio preparato stiprumas yra išreikštas tarptautiniais vienetais (TV).

Nors ir išreiškiamas tais pačiais vienetais (TV), NovoThirteen dozavimas skiriasi nuo kitų preparatų, kurių sudėtyje yra FXIII, dozių skyrimo grafiko (žr. 4.4 skyrių).

Profilaktinis gydymas

Rekomenduojama profilaktinio gydymo dozė, suleidžiama kartą per mėnesį (kas 28 dienas $\pm$ 2 dienos) kaip boliuso injekcija į veną, yra 35 TV/kg kūno masės.

Kraujavimo gydymas

Pasireiškus kraujavimo protrūkiui reguliaraus profilaktinio gydymo metu, rekomenduojama jį gydyti vienkartinė doze 35 TV/kg kūno masės suleidžiant boliuso injekciją į veną.

Jei kraujavimas pasireiškia pacientui, kuriam netaikomas reguliarus profilaktinis gydymas, gydymą prižiūrinčio gydytojo nuožiūra kraujavimo suvaldymui gali būti paskirta vienkartinė dozė 35 TV/kg kūno masės kaip boliuso injekcija į veną (žr. 4.4 skyrių „Gydymas pagal pareikalavimą“).

Remiantis faktine NovoThirteen koncentracija, pacientams sveriantiems bent 24 kg paskirtą tūrį (mililitrais) galima apskaičiuoti pagal toliau pateiktą formulę:

Dozės tūris ml = 0,042 x paciento kūno masės (kg)

Tam tikrais atvejais, kai kraujavimo nepavyksta sustabdyti vartojant rekomenduojamą 35 TV/kg/mėn. dozę, gydytojas gali nuspręsti, kad dozę būtina koreguoti. Dozės koregavimą reikia atlikti remiantis FXIII aktyvumo lygiu.

NovoThirteen aktyvumo lygį rekomenduojama stebėti naudojant standartinį FXIII aktyvumo tyrimą.

Nedidelė operacija

Rekomenduojama, kad nedidelė operacija, įskaitant danties traukimą, būtų atliekama kartu su profilaktiniu dozavimu. Priešingu atveju prireikus gali būti skiriama papildoma dozė. Dozė turi būti pagrįsta FXIII aktyvumo lygiais.

Vaikų populiacija

Skiriant NovoThirteen vaikams, šio vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Tiek profilaktiniam, tiek kraujavimo gydymui skiriama 35 TV/kg kūno masės (žr. 5.2 skyrių „Vaikų populiacija”).

Tačiau, jeigu vaikas sveria mažiau nei 24 kg, ištirpintą NovoThirteen reikia papildomai praskiesti 6 ml 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad būtų galima paruošti dozę mažiems vaikams (žr. 6.6. skyriuje „Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti – Vartojimas vaikų populiacijai“).

Dozės tūrį mažiems vaikams galima apskaičiuoti pagal žemiau pateiktą formulę:

Dozės tūris mililitrais = 0,117 x kūno svoris kilogramais

Pataisos koeficientas 0,117 apskaičiuotas pagal tikslų preparato kiekį, o ne pagal nominalią preparato vertę.

Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas po ištirpinimo turi būti nedelsiant suleistas kaip lėta boliuso injekcija į veną ne didesniu kaip 2 ml per minutę greičiu (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsižvelgiant į tai, kad NovoThirteen dozavimas ir FXIII koncentracija skiriasi nuo kitų preparatų, kurių sudėtyje yra FXIII, turi būti ypatingai kruopščiai ir atidžiai apskaičiuojama tinkama dozė kiekvienam pacientui (žr. dozės tūrio formulę, pateiktą 4.2 skyriuje).

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Igimtas FXIII B-subvieneto trūkumas

Pacientams, kuriems nustatytas FXIII trūkumas, NovoThirteen neveiksmingas, jeigu naudojamas kas mėnesį profilaktiniam kraujavimo gydymui pacientams, kuriems nustatytas įgimtas FXIII B-subvieneto trūkumas. FXIII B-subvieneto trūkumas yra susijęs su smarkiai sutrumpėjusiu suleisto farmakologiškai aktyvaus A-subvieneto pusperiodžiu. Prieš pradedant gydymą, subvieneto trūkumą būtina nustatyti atliekant atitinkamas diagnostines procedūras, įskaitant XIII faktoriaus aktyvumo tyrimą bei imunoanalizę ir, jeigu taikytina, genotipavimą.

Gydymas pagal poreikį

Pacientų gydymas pagal poreikį ne profilaktinio gydymo metu klinikinio vystymo programoje netirtas.

Alerginė reakcija

Kadangi NovoThirteen sudėtyje yra rekombinantinio baltymo, jis gali sukelti alerginę reakciją, įskaitant anafilaksinę reakciją. Pacientai turi būti informuoti apie pirmuosius padidėjusio jautrumo požymius (įskaitant dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, sunkumą krūtinėje, švokštimą, hipotenziją) ir anafilaksinės reakcijos požymius. Pastebėjus alergines ar anafilaksinio tipo reakcijas, reikia iš karto nutraukti preparato leidimą ir nebegydyti paciento naudojant NovoThirteen.

Inhibitorių susidarymas:

Inhibitorių susidarymas taikant NovoThirteen terapiją klinikinio tyrimuose nepastebėtas.

Inhibitorius galima įtarti, jei nėra terapinės reakcijos - pacientas kraujuoja arba iš laboratorinių tyrimų matyti, jog FXIII aktyvumas nepasiekia norimo lygio. Jei įtariami inhibitoriai, reikia atlikti antikūnų analizę.

Jei žinoma, kad pacientas turi neutralizuojančių FXIII antikūnų, gydyti FXIII reikia tik atidžiai stebint.

Tromboembolijos rizika:

Ištirpintą preparatą naudoti kaip aprašyta 6.3 skyriuje.

Paruoštą preparatą būtina laikyti tinkamai, nes priešingu atveju gali būti prarastas sterilumas arba padidėti neproteoliziškai aktyvinto NovoThirteen lygis. Padidėjęs aktyvinto NovoThirteen lygis gali padidinti trombozės riziką.

Esant polinkiui į trombozę, reikia laikytis atsargumo priemonių dėl NovoThirteen fibriną-stabilizuojančio poveikio. Gali būti stabilizuotas trombas, dėl to padidėja kraujagyslių okliuzijų rizika.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientai, kurių pažeistos kepenys, neištirti. NovoThirteen gali būti neveiksmingas pacientams, kurių kepenys pažeistos, jei kepenų pažeidimai pakankamai sunkūs, kad dėl jų gali sumažėti FXIII B subvienetų lygis. Būtina stebėti pacientų, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, FXIII aktyvumo lygį.

Senyvo amžiaus pacientai

Pagyvenusius pacientų, kuriems yra įgimtas FXIII trūkumas, gydymo NovoThirteen preparatu patirtis ribota.

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Klinikinių tyrimų pacientams, kuriems pasireiškė inkstų nepakankamumas ir kuriems reikia atlikti dializę, neatlikta.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato injekcijoje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nėra jokių klinikinių duomenų apie NovoThirteen ir kitų vaistinių preparatų sąveiką.

Pagal ikiklinikinius tyrimus (žr. 5.3 skyrių) NovoThirteen maišyti su rekombinantiniu aktyvintu FVII (rFVIIa) nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su vaistiniu preparatu susijusios rizikos tyrimų nėščiosioms neatlikta. Yra nedaug duomenų apie NovoThirteen klinikinį vartojimą nėštumo metu. Prieinami duomenys nerodo jokio nepalankaus poveikio vaisiaus ir (arba) naujagimio ar nėščiosios sveikatai. NovoThirteen vartojimas nėštumo metu gali būti apsvarstytas tik neabejotinai būtinu atveju.

NovoThirteen poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar rFXIII išsiskiria į motinos pieną. rFXIII išsiskyrimas į pieną nebuvo ištirtas su gyvūnais. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą NovoThirteen.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu nepastebėta jokio poveikio reprodukciniams organams. Dėl galimo poveikio vaisingumui nėra duomenų apie žmones.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

NovoThirteen gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasitaikanti nepageidaujama reakcija į vaistą yra „galvos skausmas“, pasireiškęs 37% pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu NovoThirteen buvo skirta 82 pacientams, kuriems yra paveldėtas XIII faktoriaus A-subvieneto trūkumas (3112 NovoThirteen dozių).

Visų nepageidaujamų reakcijų, klinikiniais tyrimais nustatytų 82 pacientams su paveldėtoju FXIII trūkumu, dažniai pagal organų sistemų klases išvardyti lentelėje žemiau.

Dažniai yra apibūdinami taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>	Leukopenija ir sunki neutropenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>	Galvos skausmas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>	Galūnių skausmai
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	

<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>	Skausmas injekcijos vietoje
<i>Tyrimai</i>	
Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Neneutralizuojantys antikūnai
<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>	Padidėjęs fibrino D-dimerų kiekis

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Vienas pacientas, kuris jau sirgo neutropenija, patyrė lengvą neutropenijos pasunkėjimą ir leukopeniją gydymo NovoThirteen metu. Nutraukus NovoThirteen vartojimą, paciento neutrofilų kiekis pasiekė lygį, panašų į buvusį prieš gydymą NovoThirteen.

Neneutralizuojantys antikūnai nustatyti 4 iš 82 pacientų su paveldėtoju FXIII trūkumu. Neneutralizuojančių antikūnų buvo nustatyta 4 pacientams, jaunesniems negu 18 metų amžiaus (amžius 8, 8, 14 ir 16). Šie antikūnai buvo pastebėti pradedant gydymą NovoThirteen preparatu. Visiems 4 pacientams buvo suleistos mažiausiai 2 dozės NovoThirteen. 3 iš šių pacientų nutraukė tyrimą ir grįžo prie anksčiau taikyto gydymo. Vienas toliau tęsė gydymą rFXIII ir antikūnų kiekis sumažėjo iki lygmens, kai jų kiekio nustatyti neįmanoma. Antikūnai nepasižymėjo inhibiciniu poveikiu ir pacientai nepatyrė jokių nepageidaujamų reiškinių ar kraujavimo dėl šių antikūnų. Antikūnai buvo laikini visiems pacientams.

Vienam sveikam pacientui po pirmos NovoThirteen dozės susidarė mažos koncentracijos laikini neneutralizuojantys antikūnai. Antikūnai nepasižymėjo inhibiciniu poveikiu ir pacientas nepatyrė jokių nepageidaujamų reiškinių ar kraujavimo dėl šių antikūnų. Antikūnai per 6 stebėjimo mėnesius išnyko.

Visais atvejais buvo nustatyta, kad neneutralizuojantys antikūnai nėra kliniškai reikšmingi.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikto saugumo tyrimo metu buvo nustatyti laikini ne—neutralizuojantys antikūnai vaikams su įgimtu FXIII trūkumu, kurie keletą metų buvo gydomi NovoThirteen. Nėra klinikinių duomenų susijusių su šiais antikūnais.

Vaikų populiacija

21 paciento amžius buvo nuo 6 iki 18 metų ir 6 pacientai buvo jaunesni nei 6 metų amžiaus (viso 986 NovoThirteen vartojimo atvejai vaikų, jaunesnių nei 18 metų amžiaus, populiacijoje).

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos pacientams nuo 6 metų amžiaus iki 18 metų pasireiškė dažniau, negu suaugusiesiems. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 3 pacientams (14%) nuo 6 iki 18 metų amžiaus palyginus su 0 pacientų vyresnių negu 18 metų amžiaus grupėje, kuriems pasireiškė sunkūs nepageidaujami reiškiniai. Buvo pranešta apie keturis neneutralizuojančių antikūnų susidarymo atvejus gydymo pradžioje pacientams nuo 6 iki 18 metų amžiaus. 3 iš šių pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų.

Apie antikūnų prieš rFXIII susidarymą, tromboembolinius nepageidaujamus reiškinius ar kitus su saugumu susijusius įvykius, nutikusius jaunesniems nei 6 metų amžiaus vaikams, nepranešta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

NovoThirteen perdozavimo atvejais, kai dozė buvo viršyta iki 2,3 karto, nebuvo pastebėta jokių klinikinių simptomų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Antihemoraginių vaistų grupė: krešėjimo faktorius, ATC kodas: B02BD11.

Veikimo mechanizmas

Kraujo plazmoje FXIII cirkuliuoja kaip heterotetrameras $[A_2B_2]$, sudarytas iš 2 FXIII A-subvienetų ir 2 FXIII B-subvienetų, surištų stipriais nekovalentiniais ryšiais. FXIII B-subvienetas kraujo apytakoje atlieka FXIII A-subvieneto molekulinio nešėjo funkciją ir kraujo plazmoje yra šio subvieneto perteklius. Kai FXIII A-subvienetas surištas su FXIII B-subvienetu $[A_2B_2]$, FXIII A-subvieneto $[A_2]$ pusinės eliminacijos laiko trukmė pailgėja. FXIII yra profermentas (protransgliutaminazė), aktyvinamas trombino esant Ca^{2+} . Fermento aktyvumas priklauso nuo FXIII A-subvieneto. Aktyvinimo metu FXIII A-subvienetas atsiskiria nuo FXIII B-subvieneto ir taip FXIII A-subvieneto aktyvusis centras tampa atviras. Aktyvi transgliutaminazė kryžmiškai rišasi su fibrinu ir kitais baltymais, dėl to padidėja fibrino trombo mechaninis stiprumas ir atsparumas fibrinolizei bei pagerinama trombocitų bei trombo adhezija prie pažeisto audinio.

NovoThirteen yra rekombinantinis XIII koaguliacijos faktoriaus A-subvienetas, gaminamas mielių (*Saccharomyces cerevisiae*) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. Jo struktūra yra identiška žmogaus FXIII A-subvienetui $[A_2]$. NovoThirteen (A-subvienetas) jungiasi su laisvu FXIII B-subvienetu sudarydamas heterotetramerą $[rA_2B_2]$, kurio pusinės eliminacijos laikas yra panašus į endogeninio $[A_2B_2]$.

Farmakodinaminis poveikis

Šiuo metu nėra žymenų, pagal kuriuos gyvame organizme (*in vivo*) būtų galima kiekybiškai įvertinti FXIII farmakodinamiką. Standartinių krešėjimo tyrimų rezultatai yra normalūs, kadangi paveikiama trombo kokybė. Trombo tirpumo tyrimas plačiai naudojamas kaip indikatorius, parodantis FXIII trūkumą, bet analizė yra kokybinė ir, teisingai atlikus tyrimą, rezultatas teigiamas tik tuomet, kai FXIII aktyvumas mėginyje artimas nuliui.

Nustatyta, kad plazmoje NovoThirteen pasižymi tomis pačiomis farmakodinaminėmis savybėmis kaip ir endogeninis FXIII.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas pagrindinis perspektyvinis, atviras vienos grupės III fazės tyrimas (F13CD-1725), kuriame dalyvavo 41 pacientas, kuriam yra FXIII A-subvieneto trūkumas, siekiant ištirti hemostatinį rFXIII veiksmingumą pacientams, kuriems yra įgimtas FXIII trūkumas, kaip rodo kraujavimo epizodų, kuriuos reikia gydyti FXIII turinčiu preparatu, dažnis. Naudota dozavimo schema buvo 35 TV/kg/per mėnesį (kas 28 dienas $\pm$ 2 dienos).

Tyrimo metu pacientus gydant rFXIII buvo stebėti penki keturių pacientų kraujavimo, kuriuos reikia gydyti FXIII turinčiu preparatu, epizodai.

Nustatytas vidutinis gydymo reikalaujančių kraujavimų dažnis buvo 0,138 per paciento metus. Atlikus svarbiausio galutinio tyrimo tikslo analizę nurodytu laikotarpiu, pagal amžių nustatytas gydymo reikalaujančių kraujavimų dažnis (skaičius per paciento metus) gydymo rFXIII metu buvo 0,048/per metus (95% PI: 0,009–0,250; įvertinimas pagrįstas modeliu, kai vidutinis 41 paciento amžiaus vidurkis yra 26,4 metų).

F13CD-1725 tyrimo pratęsimе F13CD-3720 pagal amžių nustatytas kraujavimo, reikalaujančio gydymo FXIII, dažnis yra 0,021 kraujavimo atvejo per paciento metus (95% PI: 0,0063; 0,073; įvertinimas pagrįstas modeliu, kai vidutinis tiriamos populiacijos amžius yra 31,0 metai).

Pagal amžių nepakoreguotų nestiprių kraujavimų dažnis abiejuose tyrimuose (F13CD-1725 ir F13CD-3720) yra atitinkamai 0,138 ir 0,043, kas atitinka 13 kraujavimo atvejų per 223 paciento metus ir 0,058 bendrą dažnį.

Siekiant ištirti ilgalaikį rFXIII saugumą, atliktas 6 metų poregistracinis saugumo tyrimas NN1841-3868 įtraukiant 30 pacientų, kuriems yra FXIII A-subvieneto trūkumas. Jokių saugumo problemų

nenustatyta. Profilaktinio gydymo metu rFXIII buvo gydomi penki keturių pacientų trauminio kraujavimo epizodai.

Vidutinis gydymo FXIII reikalaujančių kraujavimo epizodų dažnis buvo 0,066 kraujavimo pacientui per metus (95 % PI: 0,029–0,150).

Nedidelės operacijos

Poregistracinio saugumo tyrimo NN1841-3868 metu 6 pacientams iš viso atliktos 9 nedidelės operacijos. Septynios iš 9 nedidelių operacijų atliktos iki 3 dienų laikotarpiu nuo paskutinės profilaktinės rFXIII dozės. rFXIII skirtas po operacijos 1 atveju. Pastaraisiais 2 iš 9 atvejų paskutinė profilaktinė dozė skirta likus 12–15 dienų iki operacijos, o papildoma vienkartinė rFXIII dozė – atitinkamai 23,2 TV/kg ir 21,4 TV/kg – skirta prieš operaciją. Aštuoniais iš devynių atvejų pranešta apie gerą arba puikų hemostazės atsaką. Apie paskutinio atvejo baigtį nepranešta.

F13CD-3720 tyrimo, kuris yra pagrindinio 3-iosios fazės tyrimo F13CD-1725 tyrimo pratęsimas, metu 9 pacientams atlikta 12 nedidelių operacijų. Visos operacijos atliktos 1–21 dienos laikotarpiu nuo paskutinės profilaktinės rFXIII dozės. Jokių papildomų dozių neskirta. Rezultatai visais 12 atvejų buvo palankūs.

Vaikų populiacija

Išanalizavus duomenis, gautus iš klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai, nepastebėta skirtingo atsako į gydymą priklausomai nuo vaiko amžiaus.

NovoThirteen buvo gydyti dvidešimt vienas vaikas, kurių amžius buvo nuo 6 iki 18 metų, ir šeši vaikai iki 6 metų amžiaus, ir viso 986 NovoThirteen vartojimo atvejų.

Vyresni nei 6 metų amžiaus vaikai buvo tirti pagrindiniame 3 fazės tyrime (F13CD-1725) ir tęstiniame tyrime (F13CD-3720), kuomet buvo vertinamas pakaitinio NovoThirteen gydymo, skiriamo kas mėnesį, saugumas.

6 jaunesni nei 6 metų amžiaus pacientai tirti vienkartinės dozės farmakokinetikos 3b fazės tyrime (F13CD-3760) ir vėliau, jie buvo įtraukti į tęstinę ilgalaikę studiją (F13CD-3835), kuomet buvo vertinamas pakaitinio NovoThirteen gydymo, skiriamo kas mėnesį, saugumas ir veiksmingumas. Nenustatyta nė vieno gydymo reikalaujančio kraujavimo epizodo nė vienam vaikui iki 6 metų amžiaus per 17 studijos metus, kuomet buvo suvartota viso 214 dozių. Rekomenduojama dozė - 35 TV/kg – buvo pakankama, kad būtų pasiekta pakankama hemostazė jauno amžiaus populiacijai.

Poregistraciniame saugumo tyrime NN1841-3868 dalyvavo 13 vaikų iki 18 metų amžiaus. Apskritai, vaikų populiacijoje, palyginti su suaugusiųjų populiacija, nepastebėta jokių gydymo atsako arba saugumo charakteristikos skirtumų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Skyrus 35 TV/kg NovoThirteen leisti į veną kas 4 savaites, po to, kai nusistovėjo pusiausvyrinė apykaita, įvertinta pacientų su įgimtu FXIII A-subvieneto trūkumu NovoThirteen farmakokinetika. Farmakokinetikos parametrai grindžiami FXIII aktyvumu, išmatuotu Berichrom tyrimu. Farmakokinetikos parametrai apibendrinti toliau pateiktoje lentelėje.

Nuostoviosios būsenos farmakokinetikos parametrai Geometrinis vidurkis (intervalas)	F13CD-3720 tyrimas
Tiriamųjų asmenų skaičius	23
Amžius (metai)	30,7 (7–58)

Lytis	5F+18M
C _{max} (TV/ml)	0,87 (0,57–1,24)
C _{28dienos} (TV/ml)	0,16 (0,03–0,32)
AUC _{0-inf} (TV*val./ml)	318,1 (223,1–515,1)
CL (ml/val./kg)	0,15 (0,10–0,21)
V _{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0–150,3)
t _½ (dienos)	13,7 (10,1–24,6)
MRT (val.)	478 (344–1028)

C_{max} – didžiausia plazmos koncentracija

C_{28dienos} – plazmos koncentracija praėjus 28 dienoms po vartojimo

AUC_{0-inf} – plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo vartojimo momento iki begalybės

CL – klirensas

V_{ss} – tariamasis pasiskirstymo tūris

t_½ – galutinis pusinės eliminacijos periodas

MRT – vidutinis išlikimo laikas.

Vaikų populiacija

Šešiems vaikams iki 6 metų amžiaus su įgimtu XIII faktoriaus A-subvieneto trūkumu skyrus vienkartinę 35 TV/kg NovoThirteen dozę į veną, tirta vienkartinė NovoThirteen dozės farmakokinetika. Toliau pateiktoje lentelėje nurodyti farmakokinetikos parametrai.

Vienkartinės dozės farmakokinetikos parametrai Geometrinis vidurkis (intervalas)	F13CD-3760 tyrimas Pacientai vaikai
Tiriamųjų asmenų skaičius	6
Amžius (metai)	2,7 (1–4)
Lytis	3F+3M
C _{max} (TV/ml)	0,67 (0,49–0,91)
C _{30dienių} (TV/ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (IU*val./ml)	355,1 (285,3–425,6)
CL (ml/val./kg)	0,15 (0,13–0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3–143,0)
t _½ (dienos)	15,0 (9,8–24,8)

MRT (val.)	575 (383–871)
------------	------------------

Vidurkis (SP)

$C_{\max}$ – didžiausia plazmos koncentracija

$C_{30\text{dienų}}$ – plazmos koncentracija praėjus 30 dienų po vartojimo

$AUC_{0-\infty}$ – plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo vartojimo momento iki begalybės

CL – klirensas

V_{ss} – tariamasis pasiskirstymo tūris

$t_{1/2}$ – pusinės eliminacijos periodas

MRT – vidutinis išlikimo laikas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis įprastų farmakologinio saugumo bei kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui nėra. Visi radiniai, nustatyti ikiklinikinių saugumo tyrimų metu, buvo susiję su laukta padidinta rFXIII ir ne proteolitinio būdu aktyvinto rekombinantinio FXIII farmakologija (bendroji trombozė, išeminė nekrozė ir galiausiai mirštamumas) dozės lygiams viršijus (> 48 kartų) didžiausią rekomenduojamą klinikinę 35 TV/kg dozę.

NovoThirteen ir rFVIIa sudėtinio gydymo galimo sinergistinio poveikio tyrimai, naudojant pažangų širdies ir kraujagyslių modelį cynomologus beždžionėse, baigėsi padidinta farmakologija (tromboze ir mirtimi) skiriant mažesnėmis dozėmis, negu skiriant šių junginių atskirai.

Neatlikti tyrimai su gyvūnais toksiniam poveikiui reprodukcijai ar vystymuisi įvertinti. Pakartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu nepastebėta jokio poveikio reprodukciniams organams. Netirtas genotoksinis potencialas ar karcinogeniškumas, kadangi rFXIII yra endogeninis baltymas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai:

Natrio chloridas

Sacharozė

Polisorbatas 20

L-histidinas

Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuvimui)

Natrio hidroksidas (pH sureguliuvimui)

Tirpiklis:

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Ištirpinus, preparatą reikia iš karto suvartoti dėl mikrobiologinės taršos pavojaus.

Ištirpintas preparatas turi būti vartojamas atskirai ir turi būti nemaišomas su infuziniu tirpalu ar leidžiamas lašeline infuzija.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Negalima užšaldyti.
Ištirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai (2500 TV) flakone (iš I tipo stiklo) su guminiu (chlorobutilo) kamščiu ir 3,2 ml tirpiklio flakone (iš I tipo stiklo) su guminiu kamščiu (bromobutilo) bei ištirpinimui naudojamas flakono adapteris.
Pakuotės dydis yra 1.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

NovoThirteen vartojimo instrukcija

Šiam vaistiniam preparatui ištirpinti ir suleisti prireiks šių priemonių: 10 ml švirkšto arba injekcijos tūriui patogaus dydžio švirkšto, alkoholiu sudrėkintų tamponų, rinkinio sudėtyje esančio flakono adapterio ir infuzijos rinkinio (vamzdelių, peteliškės tipo adatos).

Tirpalo paruošimas

Visada laikykitės aseptikos reikalavimų. Prieš pradedant, svarbu nusiplauti rankas. Palaikykite miltelių ir tirpiklio flakonus kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C). Flakonus galite sušildyti rankose. Nuvalykite guminius flakonų kamščius alkoholiu sudrėkintais tamponais ir, prieš vartojant, palaukite, kol nudžius.

Vaistinis preparatas tirpinamas naudojant pridėtą flakono adapterį.
Pritvirtinkite flakono adapterį prie tirpiklio flakono (injekcinis vanduo). Nelieskite flakono adapterio antgalio.

Traukdami švirkšto stūmoklį, įtraukite į švirkštą oro, kurio tūris turi atitikti tirpiklio tūrį, esantį tirpiklio flakone.

Tvirtai užsukite švirkštą ant tirpiklio flakono adapterio. Suleiskite orą į flakoną, stumdami stūmoklį, kol pajusite aiškų pasipriešinimą.

Laikykite švirkštą su tirpiklio flakonu dugnu į viršų. Traukdami stūmoklį, įtraukite visą tirpiklį į švirkštą.

Nuimkite tuščią tirpiklio flakoną, lengvai pakreipdami švirkštą su flakono adapteriu.

Įsmeikite flakono adapterį, kuris vis dar užsuktas ant švirkšto, į miltelių flakoną. Lėtai stumdami stūmoklį, suleiskite tirpiklį į miltelių flakoną. Tirpiklio srovės nenukreipkite tiesiai į miltelius, nes jie pradės putoti.

Švelniai pasukite flakoną, kol milteliai ištirps. Nekratykite flakono, nes tirpalas pradės putoti. Prieš leidžiant, NovoThirteen reikia apžiūrėti ir patikrinti ar nėra jokių pašalinių dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Pastebėję nors vieną iš šių požymių, vaistinį preparatą išmeskite.

Ištirpintas NovoThirteen yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

Jei reikia didesnės dozės, kartokite procedūrą su kitu švirkštu, kol pasieksite reikiamą dozę.
Mažiau nei 24 kg sveriantiems pacientams paruoštą NovoThirteen tirpalą reikia praskiesti 6 ml 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu (detali praskiedimo instrukcija pateikta skyriuje „Vartojimas vaikų populiacijai”).

Svarbi informacija

Injekcijai paruoštą NovoThirteen reikia vartoti nedelsiant.

Tirpalo leidimas

Patikrinkite, ar stūmoklis visiškai įstumtas (jis gali būti išstumtas dėl slėgio flakone), prieš apversdami švirkštą aukštyn. Laikydami švirkštą su į viršų nukreiptu apverstu flakonu, traukite stūmoklį, kol apskaičiuotą kiekį tirpalo įtrauksite į švirkštą.

Nusukite flakono adapterį su flakonu.

Vaistinis preparatas yra paruoštas injekcijai.

Saugiai išmeskite švirkštą, flakono adapterį, infuzinę sistemą ir flakonus. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimas vaikų populiacijai

Ištirpinto vaisto praskiedimas 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu

Jeigu vaiko svoris yra mažesnis nei 24 kg, tam, kad būtų galima suleisti reikiamą dozę, paruoštą NovoThirteen tirpalą reikia praskiesti 6 ml 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu (žr. 4.2 skyriuje „Dozavimas ir vartojimo metodas – Vaikų populiacija”).

Paruošto NovoThirteen tirpalo praskiedimui reikalingi šie reikmenys: 0,9% natrio chlorido injekcinio tirpalo flakonas, 10 ml švirkštas ir alkoholiu suvilgyti tamponai.

Bendrieji skiedimo nurodymai

Skiesti reikia laikantis aseptikos reikalavimų.

Atsargiai ištraukite 6 ml 0,9% natrio chlorido injekcinio tirpalo į 10 ml švirkštą.

Iš lėto suleiskite 6 ml 0,9% natrio chlorido injekcinio tirpalo į paruošto NovoThirteen tirpalo flakoną. Švelniai pasukiokite flakoną, kad tirpalas susimaišytų.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Patikrinkite, ar injekciniame tirpale nėra pašalinių dalelių, ar nepakito spalva. Jeigu pastebėjote daleles, ar pakitusią spalvą, tirpalą išmeskite.

Praskiedus tirpalą toliau atlikite nurodymus, pateiktus skyrelyje „Tirpalo leidimas“.

Likusį praskiesto preparato likutį reikia tuojau pat išmesti.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/12/775/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2012 m. rugsėjo 3 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2017 m. gegužės 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ
IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo: Preparato Charakteristikų Santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai nustatyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), ir vėlesniuose atnaujinimuose skelbiamuose Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba per 60 dienų pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NovoThirteen 2500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
catridecacogum (rDNR XIII faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 2500 TV katridekakogo* (rekombinantinio XIII koaguliacijos faktoriaus) (rDNR), kurį ištirpinus 3 ml, koncentracija atitinka 833 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 20, L-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas
Tirpiklis: injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
2500 TV miltelių flakone,
3,2 ml tirpiklio flakone,
1 flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Ištirpinus, vaistą reikia iš karto suvartoti dėl mikrobiologinės taršos pavojaus.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danija

12. REGISTRUOTOJO PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/12/775/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

NovoThirteen

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Etiketė ant miltelių flakono

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

NovoThirteen 2500 TV
injekciniai milteliai
catridecacogum
i.v., ištirpinus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2500 TV

6. KITA

Novo Nordisk A/S

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Tirpiklio flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Tirpiklis, skirtas NovoThirteen
injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3,2 ml

6. KITA

Tirpalui ruošti

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: Informacija vartotojui

NovoThirteen 2500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui katridekakogas (*catridecacogum*) (rekombinantinis XIII koaguliacijos faktorius)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra NovoThirteen ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NovoThirteen
3. Kaip vartoti NovoThirteen
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NovoThirteen
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra NovoThirteen ir kam jis vartojamas

Kas yra NovoThirteen

NovoThirteen sudėtyje yra veikliosios medžiagos katridekakogo, kuris yra identiškas žmogaus XIII koaguliacijos faktoriui – fermentui, kuris yra būtinas kraujo krešėjimui. NovoThirteen pakeičia trūkstamą XIII faktorių ir padeda stabilizuoti pradinį trombą, aplink jį suformuodamas tinklėlį.

Kam vartojamas NovoThirteen

NovoThirteen vartojamas siekiant išvengti kraujavimo pacientams, kuriems nepakanka ar kurie visai neturi XIII faktoriaus (taip vadinamo A-subvieneto).

2. Kas žinotina prieš vartojant NovoThirteen

Svarbu, kad NovoThirteen būtų suleistas tuoj pat po paruošimo.

NovoThirteen vartoti negalima

- jeigu yra alergija katridekakogui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti šį preparatą, kreipkitės į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti NovoThirteen:

- Jei Jums kyla ar kada nors buvo kilusi trombų formavimosi (trombozės) rizika, kadangi NovoThirteen gali pasunkinti jau esančio trombo būklę.
- Jei Jums pažeistos arba kada nors buvo pažeistos kepenys.

Nedelsiant susisiekite su gydytoju:

- Jeigu Jūs gydymo NovoThirteen metu netikėtai pradėjote kraujuoti ir /arba Jums dėl to prireikė gydymo.
- Jei pasireiškia alerginė reakcija NovoThirteen. Požymiai gali būti: dilgėlinė, niežėjimas, patinimas, kvėpavimo sunkumas, žemas kraujospūdis (simptomai yra blyški ir šalta oda, greitas širdies plakimas), galvos svaigimas ir prakaitavimas.

Kiti vaistai ir NovoThirteen

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Nerekomenduojama kartu vartoti NovoThirteen ir rekombinantinio VIIa koaguliacijosfaktoriaus (kito kraujo krešėjimo faktoriaus).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

NovoThirteen sudėtyje yra natrio

Šio vaisto injekcijoje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti NovoThirteen

Jus gydyti NovoThirteen turi pradėti gydytojas, turintis retų kraujavimo sutrikimų gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kad galėtumėte susileisti NovoThirteen, Jūs turite paruošti tirpalą. Žr. „NovoThirteen vartojimo instrukciją“.

NovoThirteen leidžiamas į veną. Jūsų dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio. Įprastinė dozė kraujavimo profilaktikai yra 35 TV kiekvienam kūno svorio kilogramui. Vaistas leidžiamas kartą per mėnesį (kas 28 ± 2 dienas).

Jeigu Jums prasidėjo kraujavimas, kreipkitės į gydytoją, kuris nuspręs, ar reikalinga injekcija. NovoThirteen turi būti leidžiamas ne greičiau nei 2 ml per minutę.

Remiantis NovoThirteen tirpalo koncentracija, dozės, kurią reikia suleisti, tūris (mililitrais) gali būti apskaičiuojamas pagal šią formulę:

Dozės tūris mililitrais = $0,042 \times$ Jūsų kūno svoris kilogramais.

Atsižvelgiant į tai, kad įprasta NovoThirteen dozė ir koncentracija skiriasi nuo kitų preparatų, kurių sudėtyje yra XIII faktoriaus, Jūs turite vartoti tik gydytojo paskirtą ir pagal šią formulę apskaičiuotą dozę.

Jeigu manoma, kad tai yra būtina, Jūsų gydytojas dozę gali keisti.

Vartojimas mažiems vaikams

Mažam vaikui, kurio svoris mažesnis nei 24 kg, paruoštą NovoThirteen tirpalą reikia papildomai skiesti 6 ml 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu, tam, kad būtų galima suleisti reikiamą dozę. Daugiau informacijos žiūrėkite „NovoThirteen vartojimo instrukcija – Instrukcija kaip praskiesti paruoštą NovoThirteen tirpalą“.

Paruošto NovoThirteen tirpalo, praskiesto 6 ml 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu, dozės tūrį galima apskaičiuoti pagal žemiau pateiktą formulę:

Dozės tūris mililitrais = $0,117 \times$ kūno svoris kilogramais

Vartojimas vaikams ir paaugliams (sveriantiems daugiau nei 24 kg)

Vaikams ir paaugliams tiek kraujavimo profilaktikai, tiek prasidėjus kraujavimui NovoThirteen gali vartoti taip, kaip ir suaugusiesiems.

Ką daryti pavartojus per didelę NovoThirteen dozę?

Nėra pakankamai informacijos apie per didelės NovoThirteen dozės pavartojimą. Apie ligos požymius tokiais atvejais nepranešta. Susisiekite su gydytoju, jei buvo suleista didesnė nei paskirta NovoThirteen dozė.

Pamiršus pavartoti NovoThirteen

Jeigu pamiršote pavartoti NovoThirteen, kreipkitės į gydytoją. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti NovoThirteen

Jeigu nustojote vartoti NovoThirteen, nesate apsaugoti nuo kraujavimo. Nenustokite vartoti NovoThirteen, nepasitarę su gydytoju. Gydytojas Jums paaiškins, kas gali nutikti nutraukus gydymą ir aptars galimus kitus variantus su Jumis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis gali būti:

Dažnas(gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas (dažniausias šalutinis poveikis)
- Skausmas injekcijos vietoje
- Skausmas kojose ir rankose
- Padidėjęs mažų baltymų dalelių kiekis dėl trombų skaidymosi
- Kai kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas. Tai reiškia, kad Jūsų kūnas tapo jautresnis infekcijoms
- Antikūnų prieš XIII faktorių susidarymas. Šie antikūnai neturi jokios įtakos ar poveikio vaistui.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams:

Vaikams pasireiškęs šalutinis poveikis yra toks pats, kaip ir suaugusiesiems, tačiau vaikams jis gali pasireikšti dažniau, negu suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti NovoThirteen

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakonų etikečių po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Injekcijai paruoštą NovoThirteen reikia vartoti nedelsiant.

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis. Nevartokite NovoThirteen, jei ištirpinus atsirado dalelių arba pakito spalva.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

NovoThirteen sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra katriidekakogas (rekombinantinis XIII koaguliacijos faktorius): 2500 TV/3 ml ištirpinus, koncentracija atitinka 833 TV/ml.
- Pagalbinės miltelių medžiagos yra natrio chloridas, sacharozė ir polisorbatas 20, L-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuvimui), natrio hidroksidas (pH sureguliuvimui) ir tirpiklis - injekcinis vanduo.

NovoThirteen išvaizda ir kiekis pakuotėje

NovoThirteen tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (2500 TV miltelių flakone ir 3,2 ml tirpiklio flakone, su flakono adapteriu).

Pakuotės dydis yra 1.

Milteliai yra balti, o tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis.

Registruotojas ir gamintojas

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danija

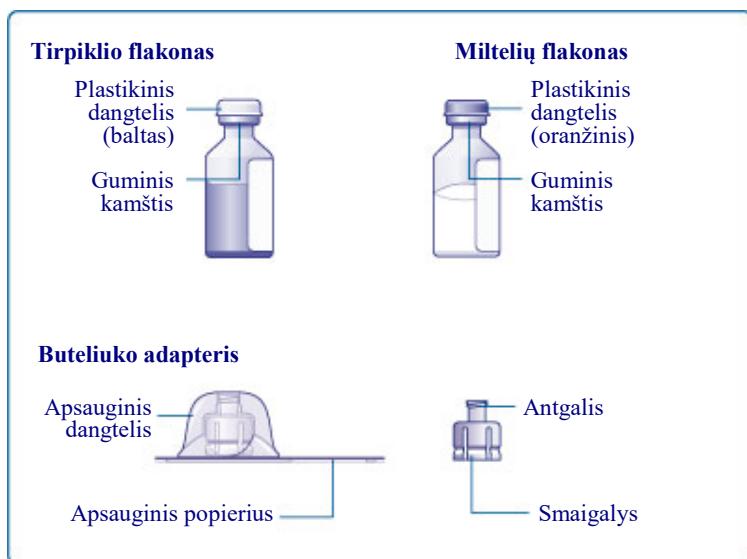
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

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

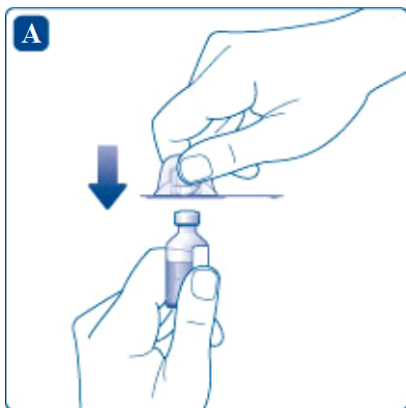
NOVOTHIRTEEN VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Norint ištirpinti ir suleisti šį preparatą, Jums prireiks šių priemonių: 10 ml švirkšto arba injekcijos tūriui patogaus dydžio švirkšto, alkoholiu sudrėkintų tamponų, pridedamo flakono adapterio ir infuzijos rinkinio (vamzdelių, peteliškės tipo adatos).



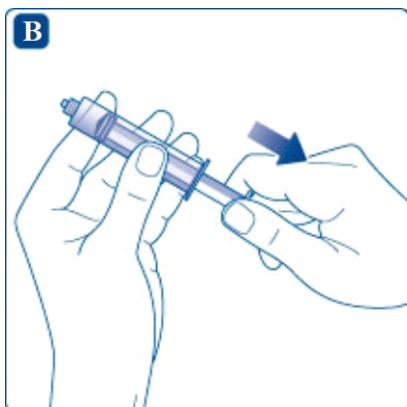
Tirpalo paruošimas

Visada laikykitės aseptikos reikalavimų. Prieš pradedant, svarbu nusiplauti rankas. Sušildykite miltelių ir tirpiklio flakonus iki kambario temperatūros (ne aukštesnės kaip 25 °C), laikydami juos rankose, kol jie taps tokie pat šilti kaip Jūsų rankos. Nuimkite plastikinius dangtelius nuo abiejų flakonų. Jei dangteliai laisvi ar jų nėra, nenaudokite flakonų. Nuvalykite guminius flakonų kamščius alkoholiu sudrėkintais tamponais ir palaukite, kol nudžius.

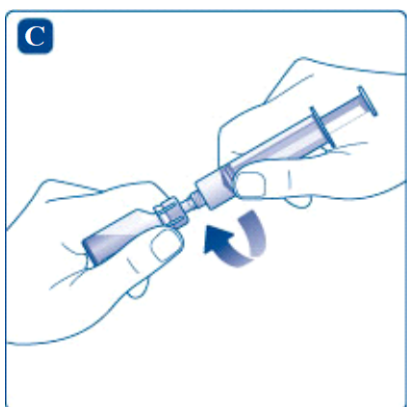


Vaistinis preparatas tirpinamas naudojant pridėtą flakono adapterį. Nuo flakono adapterio apsauginio dangtelio nuplėškite apsauginį popierių neišimdami flakono adapterio iš apsauginio dangtelio. Pritvirtinkite flakono adapterį prie tirpiklio flakono (injekcinis vanduo). Saugokitės, kad nepalietumėte flakono adapterio smaigalio.

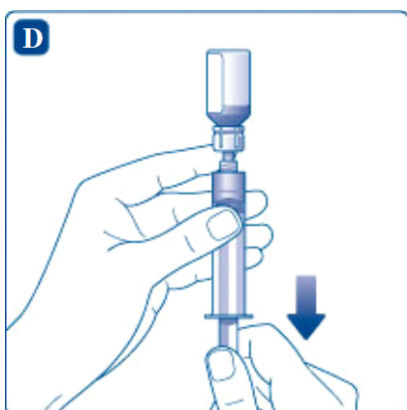
Pritvirtinę nuimkite flakono adapterio apsauginį dangtelį.



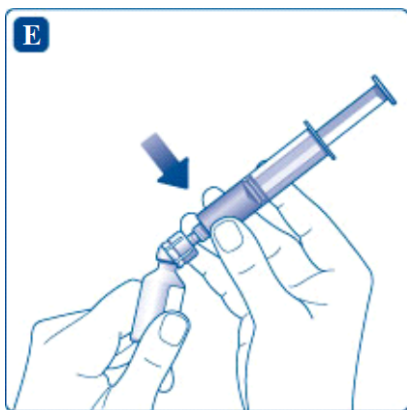
Traukdami švirkšto stūmoklį, įtraukite į švirkštą visą tirpiklio flakone esantį tirpiklio kiekį.



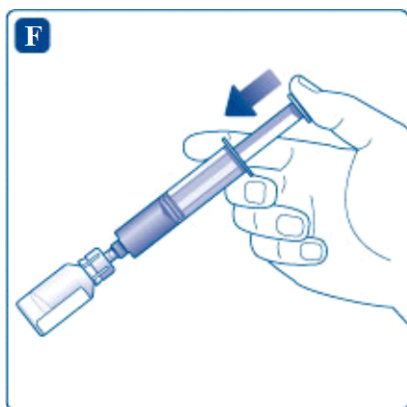
Tvirtai užsukite švirkštą ant tirpiklio flakono adapterio. Suleiskite orą į flakoną, stumdami stūmoklį, kol pajusite aiškų pasipriešinimą.



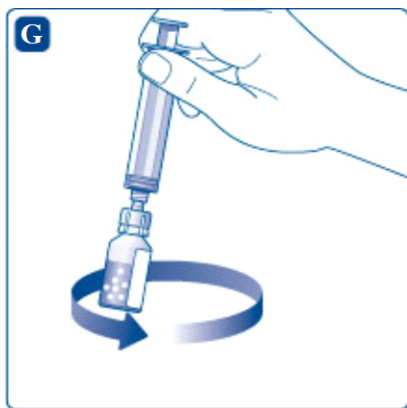
Laikykite švirkštą, tirpiklio flakono dugną nukreipę į viršų. Traukdami stūmoklį, įtraukite tirpiklį į švirkštą.



Nuimkite tuščią tirpiklio flakoną, lengvai pakreipdami švirkštą su flakono adapteriu.



Įsmeikite flakono adapterį, kuris vis dar užsuktas ant švirkšto, į miltelių flakoną. Laikykite švirkštą šiek tiek pakreiptą su flakonu nukreiptu žemyn. Lėtai stumdami stūmoklį, suleiskite tirpiklį į miltelių flakoną. Tirpiklio srovės nenukreipkite tiesiai į NovoThirteen miltelius, nes jie pradės putoti.

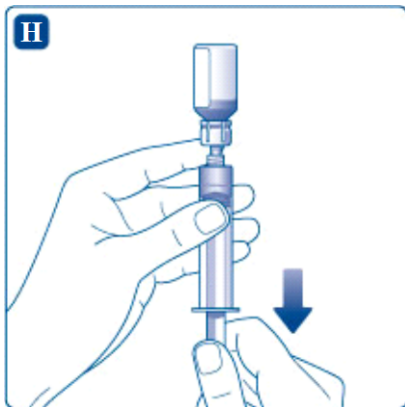


Švelniai pasukiokite flakoną, kol milteliai ištirps. Nekratykite flakono, nes tirpalas pradės putoti. Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar tirpale nėra pašalinių (bet kokių svetimų) medžiagų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Pastebėję nors vieną iš šių požymių, vaistinį preparatą išmeskite kaip nebetinkamą. Ištirpintas NovoThirteen vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas. Jei reikia didesnės dozės, kartokite procedūrą su kitu švirkštu, kol pasieksite reikiamą dozę.

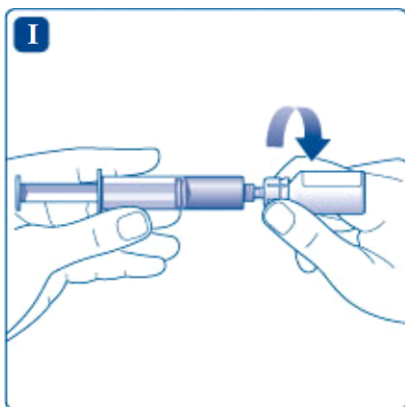
Svarbi informacija

Injekcijai paruoštą NovoThirteen reikia vartoti nedelsiant.

Jeigu ištirpintą NovoThirteen reikia skiesti, žiūrėkite skyrių, kuris vadinasi „Ištirpinto vaisto praskiedimas 0,9% natrio chlorido injekciniu tirpalu”.



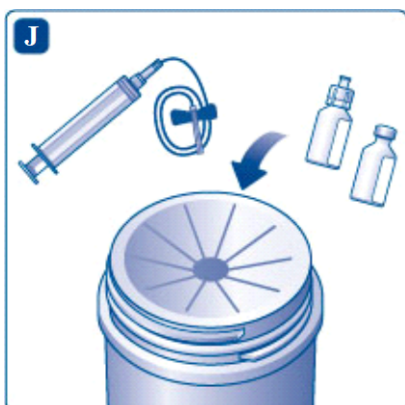
Patikrinkite, ar stūmoklis visiškai įstumtas (jis gali būti išstumtas dėl slėgio flakone), prieš apversdami švirkštą aukštyn. Laikydami švirkštą su į viršų nukreiptu apverstu flakonu, traukite stūmoklį, kol apskaičiuotą kiekį tirpalo įtrauksite į švirkštą.



Nusukite flakono adapterį su flakonu.

Preparatas yra paruoštas leisti į veną. Atlikite injekcijos procedūrą, kaip nurodė gydytojas.

Po injekcijos



Saugiai išmeskite švirkštą, flakono adapterį, infuzinę sistemą ir flakonus. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Instrukcija kaip praskiesti paruoštą NovoThirteen tirpalą

Paruošto NovoThirteen tirpalo praskiedimui reikalingi šie reikmenys: 0,9% natrio chlorido injekcinio tirpalo flakonas, 10 ml švirkštas ir alkoholiu suvilgyti tamponai.

Bendrieji skiedimo nurodymai

Skiesti reikia laikantis aseptikos reikalavimų.

Atsargiai ištraukite 6 ml 0,9% natrio chlorido injekcinio tirpalo į 10 ml švirkštą.

Iš lėto suleiskite 6 ml 0,9% natrio chlorido injekcinio tirpalo į paruošto NovoThirteen tirpalo flakoną.

Švelniai pasukite flakoną, kad tirpalas susimaišytų.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Patikrinkite, ar injekciniame tirpale nėra pašalinių dalelių, ar nepakito spalva. Jeigu pastebėjote daleles, ar pakitusią spalvą, tirpalą išmeskite.

Praskiedus tirpalą pereikite prie žingsnio H.

Likusį praskiesto vaisto likutį reikia tuojau pat išmesti.

Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.