

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoThirteen 2500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera katrydekakog (rekombinowany czynnik krzepnięcia XIII) (rDNA) 2500 j.m. w 3 ml, po rekonstytucji odpowiadający stężeniu 833 j.m./ml. Aktywność swoista NovoThirteen wynosi około 165 j.m./mg białka.

Substancja czynna wytwarzana jest w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwała profilaktyka mająca na celu zapobieganie krwawieniom u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII, podjednostki A.

Leczenie epizodów krwawień występujących w trakcie prowadzonej profilaktyki.

NovoThirteen może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu rzadkich skaz krwotocznych. Wrodzony niedobór czynnika XIII, podjednostki A powinien być potwierdzony odpowiednimi procedurami diagnostycznymi obejmującymi badanie aktywności czynnika XIII, badania immunologiczne oraz, jeżeli dotyczy, genotypowanie.

Dawkowanie

Aktywność tego produktu leczniczego wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). Dawkowanie produktu NovoThirteen różni się od schematu dawkowania innych produktów zawierających czynnik XIII (patrz punkt 4.4) mimo, iż wyrażone jest w tych samych jednostkach (j.m.).

Profilaktyka

Zalecana dawka profilaktyczna wynosi 35 j.m./kg masy ciała podanych w bolusie dożylnym raz w miesiącu (co 28 dni $\pm$ 2 dni).

Leczenie krwawień

Jeśli podczas regularnej profilaktyki wystąpi krwawienie, zaleca się podanie pojedynczej dawki 35 j.m./kg masy ciała w bolusie dożylnym.

Jeśli krwawienia wystąpią u pacjenta, u którego nie jest stosowana profilaktyka, lekarz prowadzący może rozważyć podanie pojedynczej dawki 35 j.m./kg masy ciała w bolusie dożylnym, w celu opanowania krwawienia (patrz punkt 4.4 „Leczenie na żądanie”).

Na podstawie rzeczywistego stężenia NovoThirteen, objętość do podania (w mililitrach) pacjentom ważącym co najmniej 24 kg, można obliczyć korzystając z poniższego wzoru:

objętość dawki w ml = $0,042 \times \text{masa ciała pacjenta (kg)}$.

Gdy zalecana dawka 35 j.m./kg/miesiąc nie zapobiega krwawieniom w sposób właściwy, lekarz może rozważyć dostosowanie dawki w określonych sytuacjach. Dostosowania dawki należy dokonać w oparciu o badanie aktywności czynnika XIII.

Zaleca się monitorowanie aktywności NovoThirteen z wykorzystaniem standardowej metody oznaczania aktywności czynnika XIII.

Małe zabiegi chirurgiczne

Podczas wykonywania małych zabiegów chirurgicznych, w tym ekstrakcji zęba, zalecane są dawki profilaktyczne. W razie potrzeby można podać dodatkową dawkę. Dostosowania dawki należy dokonać w oparciu o badanie aktywności czynnika XIII.

Dzieci i młodzież

Nie ma potrzeby dostosowania dawki podczas stosowania produktu NovoThirteen u dzieci i młodzieży. Zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu krwawień powinna być stosowana dawka 35 j.m./kg masy ciała (patrz punkt 5.2 „Dzieci i młodzież”).

Jeżeli jednak pacjent z grupy wiekowej dzieci i młodzież waży poniżej 24 kg, przygotowany roztwór NovoThirteen powinien być dodatkowo rozcieńczony przy użyciu 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aby umożliwić dawkowanie u małych dzieci (patrz punkt 6.6 „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania – Stosowanie u dzieci i młodzieży”).

Objętość dawki dla małych dzieci można zatem obliczyć korzystając z poniższego wzoru:

objętość dawki w ml = $0,117 \times \text{masa ciała w kilogramach}$.

Obliczenie współczynnika korygującego 0,117 jest związane z dokładną ilością produktu, a nie z jego wartością nominalną.

Aktualnie dostępne dane zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt należy podawać natychmiast po rekonstytucji w powolnym bolusie dożylnym z szybkością nie większą niż 2 ml/min, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biorąc pod uwagę to, że dawkowanie i stężenie czynnika XIII w produkcie NovoThirteen różni się od innych produktów zawierających czynnik XIII, należy zwrócić szczególną uwagę na obliczanie właściwej dawki dla indywidualnego pacjenta (patrz wzór w punkcie 4.2).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Wrodzony niedobór czynnika XIII, podjednostki B

Produkt NovoThirteen nie jest skuteczny u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII, jeśli jest stosowany do comiesięcznego profilaktycznego leczenia krwawień u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII, podjednostki B. Niedobór czynnika XIII, podjednostki B wiąże się ze znacznie skróconym okresem półtrwania podanej aktywnej farmakologicznie podjednostki A. Typ niedoboru czynnika krzepnięcia krwi należy określić u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, wykorzystując odpowiednie procedury diagnostyczne obejmujące badanie aktywności czynnika XIII i badania immunologiczne oraz, jeżeli dotyczy, genotypowanie.

Leczenie na żądanie

Leczenie w modelu na żądanie pacjentów nie stosujących profilaktyki nie było badane w programie badań klinicznych.

Reakcje alergiczne

NovoThirteen może wywoływać reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, ponieważ zawiera rekombinowane białko. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości (objęmujących pokrzywkę, w tym pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie) oraz reakcji anafilaktycznej. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast zaprzestać podawania produktu i dalszego leczenia przy użyciu NovoThirteen.

Wytwarzanie inhibitorów

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano wytwarzania inhibitorów w odpowiedzi na leczenie produktem NovoThirteen. Obecność inhibitorów można podejrzewać w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, co objawia się krwawieniem lub jest udokumentowane wynikami badań laboratoryjnych, w których aktywność czynnika XIII nie osiąga spodziewanych poziomów. Jeżeli podejrzewa się obecność inhibitorów, należy przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał.

Pacjenci, u których wykryto przeciwciała neutralizujące przeciwko czynnikowi XIII, nie powinni być leczeni produktem NovoThirteen bez ścisłej obserwacji.

Ryzyko zakrzepowo-zatorowe

Postępowanie z produktem po rekonstytucji musi być zgodne z informacjami zawartymi w punkcie 6.3.

Należy unikać niewłaściwego przechowywania produktu po rekonstytucji, gdyż może to doprowadzić do utraty jałowości i podwyższenia stężeń aktywowanej pozaproteolitycznej postaci produktu NovoThirteen, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy.

W przypadku skłonności do występowania zakrzepicy, należy zachować ostrożność, gdyż produkt NovoThirteen działa stabilizująco na fibrynę. Może dojść do stabilizacji zakrzepu prowadzącej do zwiększonego ryzyka niedrożności naczyń krwionośnych.

Niewydolność wątroby

Nie prowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby. Produkt NovoThirteen może nie być skuteczny u pacjentów z niewydolnością wątroby na tyle ciężką, by spowodować zmniejszenie aktywności czynnika XIII, podjednostki B. Należy ściśle monitorować aktywność czynnika XIII u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu klinicznym produktu NovoThirteen u pacjentów w podeszłym wieku z wrodzonym niedoborem czynnika XIII jest ograniczone.

Niewydolność nerek

Nie prowadzono badań klinicznych u pacjentów z niewydolnością nerek wymagających dializy.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera w jednym wstrzyknięciu mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), co oznacza, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących interakcji produktu NovoThirteen z innymi produktami leczniczymi.

W oparciu o wyniki badań nieklinicznych (patrz punkt 5.3) nie zaleca się łączenia produktu NovoThirteen z rekombinowanym aktywowanym czynnikiem VII (rFVIIa).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania kliniczne oceniające ryzyko związane ze stosowaniem tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie były prowadzone. Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu NovoThirteen u kobiet w ciąży są ograniczone, a dostępne dane nie wykazują negatywnego wpływu na zdrowie płodu/norodka lub kobiety w ciąży. Stosowanie produktu NovoThirteen w czasie ciąży można rozważyć tylko w razie wyraźnych wskazań.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu NovoThirteen na reprodukcję nie były prowadzone (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rekombinowany czynnik XIII przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania rekombinowanego czynnika XIII do mleka zwierząt. Decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu NovoThirteen, należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na narządy rozrodcze. Brak jest danych dotyczących potencjalnego wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

NovoThirteen nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym jest ból głowy występujący u 37% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych produkt NovoThirteen podawano 82 pacjentom z wrodzonym niedoborem czynnika XIII podjednostki A (3112 dawek produktu NovoThirteen).

W poniższej tabeli zawarto opis wszystkich działań niepożądanych wraz z częstością ich występowania stwierdzonych u 82 pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII przyjmujących produkt w czasie badań klinicznych. Działania niepożądane zebrane w tabeli podzielono wg klasyfikacji układowo-narządowej.

Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane przedstawione są według zmniejszającej się ciężkości

tych zdarzeń.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Leukopenia i nasilona neutropenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból głowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból kończyny
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Przeciwciała nieneutralizujące
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Podwyższone stężenie D-dimerów fibryny

Opis wybranych reakcji niepożądanych

U jednego pacjenta ze stwierdzoną wcześniej neutropenią w czasie leczenia produktem NovoThirteen wystąpiło niewielkie nasilenie neutropenii oraz leukopenia. Po odstawieniu produktu NovoThirteen liczba neutrofili we krwi pacjenta powróciła do poziomu podobnego do obserwowanego przed leczeniem produktem NovoThirteen.

Występowanie przeciwciał nieneutralizujących stwierdzono u 4 z 82 pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII, u których zastosowano produkt leczniczy. Stwierdzono cztery przypadki powstania przeciwciał nieneutralizujących u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (w wieku 8, 8, 14 i 16 lat). Obecność przeciwciał stwierdzono na początku leczenia produktem NovoThirteen. Wszyscy 4 pacjenci otrzymali co najmniej 2 dawki produktu NovoThirteen. Trzech pacjentów zakończyło udział w badaniu i powróciło do poprzedniego leczenia. Jeden pacjent kontynuował przyjmowanie rekombinowanego czynnika XIII i ilość przeciwciał zmniejszyła się poniżej poziomu wykrywalności. Przeciwciała nie wykazywały działania hamującego, a pacjenci nie doświadczyli żadnych zdarzeń niepożądanych lub krwawień związanych z występowaniem tych przeciwciał. Występowanie przeciwciał u wszystkich pacjentów było przejściowe.

U jednego zdrowego uczestnika badania po podaniu pierwszej dawki produktu NovoThirteen stwierdzono przejściowe wystąpienie przeciwciał nieneutralizujących o niskim mianie. Przeciwciała nie wykazywały działania hamującego, a uczestnik badania nie doświadczył żadnych zdarzeń niepożądanych lub krwawień związanych z występowaniem tych przeciwciał. Przeciwciała zaniknęły w ciągu 6 miesięcznego okresu kontrolnego.

We wszystkich przypadkach uznano, że pojawienie się przeciwciał nieneutralizujących nie miało znaczenia klinicznego.

W badaniu bezpieczeństwa po dopuszczeniu produktu do obrotu stwierdzono przemijające wystąpienie przeciwciał nieneutralizujących u dziecka z wrodzonym niedoborem czynnika XIII przyjmującego od kilku lat produkt NovoThirteen. Żadne objawy kliniczne nie były związane z tymi przeciwciałami.

Dzieci i młodzież

Dwudziestu jeden (21) pacjentów było w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat, a 6 pacjentów w wieku poniżej 6 lat [w sumie podano 986 dawek produktu NovoThirteen w grupie wiekowej dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)].

W badaniach klinicznych częściej odnotowywano działania niepożądane u pacjentów w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat niż u dorosłych. U 3 pacjentów (14%) w wieku od 6 do 18 lat stwierdzono ciężkie działania niepożądane w porównaniu do 0 pacjentów w wieku powyżej 18 lat. U pacjentów w wieku od 6 do 18 lat stwierdzono cztery przypadki występowania przeciwciał nieneutralizujących na początku leczenia. Trzech spośród tych pacjentów zakończyło udział w badaniu w związku z wystąpieniem działania niepożądanego.

U pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie odnotowano przypadków występowania przeciwciał przeciwko rekombinowanemu czynnikowi XIII, niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ani innych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W zgłoszonych przypadkach przedawkowania produktu NovoThirteen do 2,3 raza nie obserwowano żadnych objawów klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD11.

Mechanizm działania

Czynnik XIII występuje w osoczu w postaci heterotetrameru $[A_2B_2]$, składającego się z dwóch podjednostek A oraz dwóch podjednostek B utrzymywanych razem za pomocą silnych oddziaływań niekowalencyjnych. Podjednostka B pełni rolę białka nośnikowego dla podjednostki A w osoczu i jest w nim obecna w nadmiarze. Po związaniu podjednostki A z podjednostką B $[A_2B_2]$ okres półtrwania podjednostki A $[A_2]$ wydłuża się. Czynnikiem XIII jest proenzym (protransglutaminaza), aktywowany przez trombinę w obecności jonów Ca^{2+} . Za aktywność enzymatyczną odpowiedzialna jest podjednostka A. Po aktywacji podjednostka A odłącza się od podjednostki B, przez co następuje odsłonięcie miejsca aktywnego podjednostki A. Aktywna transglutaminaza tworzy wiązania między fibryną i innymi białkami, co powoduje zwiększoną wytrzymałość mechaniczną skrzepu fibrynowego i jego oporność na fibrolizę, oraz sprzyja adhezji płytek krwi i skrzepu do uszkodzonej tkanki.

NovoThirteen jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia XIII, podjednostką A, produkowanym w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*) metodą rekombinacji DNA. Jest strukturalnie identyczny z ludzkim czynnikiem XIII, podjednostką A $[A_2]$. Produkt NovoThirteen (podjednostka A) wiąże się z wolnym ludzkim czynnikiem XIII, podjednostką B, tworząc heterotetramer $[rA_2B_2]$ o podobnym okresie półtrwania do endogennego heterotetrameru $[A_2B_2]$.

Działanie farmakodynamiczne

Obecnie nie są dostępne markery służące do ilościowego oznaczania farmakodynamiki czynnika XIII *in vivo*. Wyniki standardowych badań krzepnięcia krwi są prawidłowe, podczas gdy upośledzona jest jakość uzyskanego skrzepu. Oznaczenie rozpuszczalności skrzepu jest szeroko wykorzystywane jako

wskaźnik niedoboru czynnika XIII, jednak jest to oznaczenie jakościowe i w przypadku prawidłowego wykonania, badanie ma wynik dodatni wyłącznie, jeśli aktywność czynnika XIII w próbce jest bliska zeru.

NovoThirteen ma takie same właściwości farmakodynamiczne w osoczu jak endogenny czynnik XIII.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono kluczowe, prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie III fazy (F13CD-1725) obejmujące 41 pacjentów z niedoborem czynnika XIII, podjednostki A w celu zbadania skuteczności hemostatycznej rekombinowanego czynnika XIII u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII, której miarą była częstość występowania epizodów krwawienia wymagających leczenia z zastosowaniem produktu zawierającego czynnik XIII. Stosowany schemat dawkowania to 35 j.m./kg/miesiąc (co 28 dni $\pm$ 2 dni).

W badaniu tym u czterech pacjentów leczonych rekombinowanym czynnikiem XIII zaobserwowano pięć epizodów krwawienia wymagających leczenia produktem zawierającym czynnik XIII.

Częstość krwawień wymagających leczenia wyniosła 0,138 na uczestnika na rok. W wyniku analizy pierwszorzędowego punktu końcowego z odpowiedniego okresu, zależna od wieku częstość (liczba na uczestnika na rok) występowania krwawień wymagających leczenia w okresie leczenia z użyciem rekombinowanego czynnika XIII wyniosła 0,048/rok (przedział ufności 95%: 0,009 - 0,250; szacunkowe obliczenia oparte na modelu odpowiadającym średniemu wiekowi 41 pacjentów wynoszącemu 26,4 lat).

W badaniu F13CD-1725 będącym przedłużeniem badania F13CD-3720, zależną od wieku częstość występowania krwawień wymagających leczenia produktem zawierającym czynnik XIII oszacowano na 0,021 krwawienia na uczestnika na rok, z przedziałem ufności 95% [0,0062; 0,073] (obliczenia oparto na modelu odpowiadającym średniemu wiekowi pacjentów wynoszącemu 31 lat).

Bezwzględne wskaźniki krwawienia w dwóch badaniach, F13CD-1725 and F13CD-3720, bez uwzględnienia dostosowania do wieku, wynosiły odpowiednio 0,138 i 0,043, odpowiadając 13 krwawieniom na ponad 223 pacjentolat oraz wskaźnikowi zbiorczemu 0,058.

W celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika XIII przeprowadzono trwające 6 lat badanie NN1841-3868 dotyczące bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia, obejmujące 30 pacjentów z niedoborem czynnika XIII podjednostki A. W badaniu tym nie stwierdzono żadnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa. Pięć krwawień pourazowych u czterech pacjentów wymagało leczenia czynnikiem XIII podczas profilaktyki.

Średnia częstość krwawień wymagających leczenia czynnikiem XIII, wynosiła 0,066 krwawienia na pacjenta na rok (95% CI: 0,029 - 0,150).

Małe zabiegi chirurgiczne

W czasie trwania badania NN1841-3868 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia, sześciu pacjentów miało w sumie 9 małych zabiegów chirurgicznych. Siedem z 9 małych zabiegów chirurgicznych przeprowadzono 0-3 dni po podaniu ostatniej profilaktycznej dawki rekombinowanego czynnika XIII, a w 1 przypadku rekombinowany czynnik XIII podano po zabiegu. W pozostałych 2 z 9 przypadków ostatnią dawkę profilaktyczną podano 12-15 dni przed zabiegiem, a dodatkową pojedynczą dawkę rekombinowanego czynnika XIII, odpowiednio 23,2 j.m./kg i 21,4 j.m./kg podano tuż przed zabiegiem. W 8 z 9 przypadków odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako dobra lub doskonała. W ostatnim przypadku wynik nie został oceniony.

W badaniu F13CD-3720, będącym kontynuacją kluczowego badania fazy III F13CD-1725, przeprowadzono 12 małych zabiegów chirurgicznych u 9 pacjentów. Wszystkie zabiegi odbyły się w czasie 1-21 dni po podaniu ostatniej profilaktycznej dawki rekombinowanego czynnika XIII. Nie podano żadnych dodatkowych dawek. Wynik we wszystkich 12 przypadkach był pozytywny.

Dzieci i młodzież

Analizy danych pochodzących z badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży nie wykazały różnic w odpowiedzi na leczenie w zależności od wieku.

Dwadzieścioro jeden dzieci w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat i sześcioro dzieci w wieku poniżej 6 lat było leczonych produktem NovoThirteen, w sumie podano 986 dawek.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat były badane w kluczowym badaniu fazy III (F13CD-1725) oraz w kontynuacji badania (F13CD-3720), oceniających bezpieczeństwo terapii substytucyjnej produktem NovoThirteen, podawanym raz w miesiącu.

Sześcioro dzieci w wieku poniżej 6 lat uczestniczyło w badaniu fazy IIIb (F13CD-3760) oceniającym farmakokinetykę po podaniu pojedynczej dawki, a następnie zostało włączonych do długoterminowej obserwacji (F13CD-3835) oceniającej bezpieczeństwo i skuteczność terapii substytucyjnej produktem NovoThirteen, podawanym raz w miesiącu. Nie obserwowano krwawień wymagających leczenia u dzieci w wieku poniżej 6 lat w czasie 17-letniej skumulowanej obserwacji, odpowiadającej podaniu 214 dawek. Sugerowana dawka 35 j.m./kg była odpowiednia do zapewnienia osłony hemostatycznej w tej populacji.

Do badania NN1841-3868 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia włączono 13 dzieci w wieku poniżej 18 lat. Ogólnie, nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi na leczenie, ani w profilu bezpieczeństwa u dzieci w porównaniu do dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi oceniono u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII podjednostki A po podaniu dożylnym dawki 35 j.m/kg NovoThirteen co 4 tygodnie. Parametry farmakokinetyczne oparte są na aktywności czynnika XIII mierzonej testem Berichrom. Parametry farmakokinetyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi Średnia geometryczna (zakres)	Badanie F13CD-3720
Liczba pacjentów	23
Wiek (lata)	30,7 (7-58)
Płeć	5K+18M
C_{max} (j.m./ml)	0,87 (0,57-1,24)
C_{28dni} (j.m./ml)	0,16 (0,03-0,32)
AUC_{0-inf} (j.m.*godz./ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/godz./kg)	0,15 (0,10-0,21)
V_{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
$t_{1/2}$ (dni)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (godz.)	478 (344-1028)

C_{max} : maksymalne stężenie w osoczu

C_{28dni} : stężenie w osoczu 28 dni po podaniu dawki

AUC_{0-inf}: pole powierzchni pod krzywą aktywności czynnika w zależności od czasu podania do nieskończoności

CL: klirens

V_{ss}: pozorna objętość dystrybucji

t_½: końcowy okres półtrwania

MRT: średni czas obecności w organizmie

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 35 j.m./kg produktu NovoThirteen oceniono u 6 dzieci w wieku poniżej 6 lat z wrodzonym niedoborem czynnika XIII podjednostki A. Parametry farmakokinetyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki Średnia geometryczna (zakres)	Badanie F13CD-3760 Dzieci
Liczba pacjentów	6
Wiek (lata)	2,7 (1-4)
Płeć	3K+3M
C _{max} (j.m./ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{30dni} (j.m./ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (j.m.*godz./ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/godz./kg)	0,15 (0,13-0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t _½ (dni)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (godz.)	575 (383-871)

Mediana (odchylenie standardowe)

C_{max}: maksymalne stężenie w osoczu

C_{30dni}: stężenie w osoczu 30 dni po podaniu dawki

AUC_{0-inf}: pole powierzchni pod krzywą aktywności czynnika w zależności od czasu podania do nieskończoności

CL: klirens

V_{ss}: pozorna objętość dystrybucji

t_½: końcowy okres półtrwania

MRT: średni czas obecności w organizmie

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa były związane ze spodziewanym nadmiernym działaniem farmakologicznym (uogólniona zakrzepica, martwica niedokrwienna i w konsekwencji zgon) w wyniku stosowania rekombinowanego czynnika XIII oraz

aktywowanego pozaproteolitycznie rekombinowanego czynnika XIII w dawkach przekraczających (> 48-krotnie) maksymalną dawkę zalecaną do stosowania u ludzi, wynoszącą 35 j.m./kg.

Potencjalnie synergistyczny efekt skojarzonego leczenia rekombinowanym czynnikiem XIII i rekombinowanym czynnikiem VIIa w zaawansowanym modelu sercowo-naczyniowym u małp makaków powodował nadmierne działanie farmakologiczne (zakrzepica i śmierć) po łącznym podaniu dawek mniejszych niż dawki podawane pojedynczo.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie stwierdzono wpływu produktu na narządy rozrodcze.

Nie badano właściwości genotoksycznych i rakotwórczych produktu, ponieważ rekombinowany czynnik XIII jest białkiem endogennym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Chlorek sodu

Sacharoza

Polisorbat 20

L-histydyna

Kwas solny (do dostosowania pH)

Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Po rekonstytucji produkt należy podać oddzielnie, nie mieszać z płynami do wlewów i nie stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Produkt należy podać natychmiast po rekonstytucji ze względu na ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek (2500 j.m.) w fiolce (szkło typu I) z gumowym korkiem (chlorobutyl) i 3,2 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I) z gumowym korkiem (bromobutyl) oraz łącznik fiolki do rekonstytucji.

Wielkość opakowania: 1.

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

Instrukcja stosowania produktu NovoThirteen

Do rekonstytucji i podania tego produktu potrzebne są: strzykawka o pojemności 10 ml lub strzykawka w rozmiarze odpowiednim do podania wstrzykiwanej objętości, gaziki nasączone alkoholem, dołączony do zestawu łącznik fiolki oraz zestaw do wlewu (przewód, igła motylkowa).

Sporządzanie roztworu

Należy zawsze postępować zgodnie z zasadami aseptyki. Przed rozpoczęciem należy umyć ręce. Trzymając w dłoniach fiolki z proszkiem i z rozpuszczalnikiem doprowadzić je do temperatury nie wyższej niż 25°C. Przetrzeć gumowe korki fiolek za pomocą gazików nasączonych alkoholem i poczekać, aż wyschną.

Rekonstytucji produktu dokonuje się za pomocą dołączonego łącznika fiolki. Przymocować łącznik fiolki do fiolki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań). Należy uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza na łączniku fiolki.

Odciągnąć tłok na objętość powietrza równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem.

Mocno przykręcić strzykawkę do łącznika fiolki na fiolce z rozpuszczalnikiem. Wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.

Trzymając do góry dnem strzykawkę połączoną z fiolką z rozpuszczalnikiem, odciągnąć tłok i nabrać rozpuszczalnik do strzykawki.

Usunąć pustą fiolkę po rozpuszczalniku, przechylając strzykawkę razem z łącznikiem fiolki.

Nałożyć łącznik fiolki, z przymocowaną przez cały czas strzykawką na fiolkę z proszkiem. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest kierowany bezpośrednio na proszek ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu. Przed podaniem ocenić wzrokowo, czy NovoThirteen nie zawiera zewnętrznych (obcych) cząstek stałych lub nie zmienił barwy. Jeżeli zostało to zaobserwowane, produkt należy wyrzucić.

NovoThirteen po rekonstytucji jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

Jeżeli wymagana jest większa dawka, powtarzać procedurę z użyciem oddzielnej strzykawki aż do osiągnięcia wymaganej dawki.

Jeżeli pacjent waży poniżej 24 kg, przygotowany roztwór NovoThirteen powinien być rozcieńczony przy użyciu 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt: Stosowanie u dzieci i młodzieży, w celu szczegółowych instrukcji dotyczących etapu rozcieńczania).

Ważne informacje

NovoThirteen roztwór do wstrzykiwań należy podać natychmiast po przygotowaniu.

Wstrzyknięcie roztworu

Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może zostać wypchnięty przez powietrze pod wpływem ciśnienia w fiolce). Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać obliczoną objętość roztworu do wstrzyknięcia.

Odkręcić łącznik fiolki razem z fiolką.

Produkt jest teraz gotowy do wstrzyknięcia.

Wyrzucić strzykawkę, łącznik fiolki, zestaw do wlewu oraz fiolki w bezpieczny sposób. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Rozcieńczanie przygotowanego produktu przy użyciu 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań

Jeżeli dziecko waży poniżej 24 kg, przygotowany roztwór NovoThirteen powinien być rozcieńczony przy użyciu 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aby umożliwić dawkowanie u małych dzieci (patrz punkt 4.2 “Dawkowanie i sposób podawania – Dzieci i młodzież”).

Aby rozcieńczyć przygotowany roztwór NovoThirteen potrzebne są następujące materiały: fiolka zawierająca 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, strzykawka o pojemności 10 ml i gaziki nasączone alkoholem.

Ogólna instrukcja rozcieńczania

Rozcieńczanie powinno być wykonywane zgodnie z zasadami aseptyki.

Do strzykawki o pojemności 10 ml ostrożnie pobrać dokładnie 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Powoli wstrzyknąć 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki z przygotowanym roztworem NovoThirteen.

Delikatnie obracać fiolkę, aby wymieszać roztwór.

Rozcieńczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Roztwór należy sprawdzić, czy nie zawiera stałych cząstek lub czy nie zmienił barwy, w przeciwnym razie, należy go wyrzucić.

Po rozcieńczeniu należy przystąpić do etapu „Wstrzyknięcie roztworu”.

Wszelkie resztki rozcieńczonego produktu należy natychmiast wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/775/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 września 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 maja 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko kartonowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoThirteen 2500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
katrydekakog (rDNA czynnik XIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera katrydekakog (rekombinowany czynnik krzepnięcia XIII) (rDNA)
2500 j.m. w 3 ml, po rekonstytucji odpowiadający stężeniu 833 j.m./ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: chlorek sodu, sacharoza, polisorbit 20, L-histydyna, kwas solny, wodorotlenek sodu.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z 2500 j.m. proszku
1 fiolka z 3,2 ml rozpuszczalnika
1 łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Produkt leczniczy należy podać natychmiast po rekonstytucji ze względu na ryzyko zanieczyszczenia
mikrobiologicznego.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/775/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

NovoThirteen

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolce z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoThirteen 2500 j.m.
proszek do wstrzykiwań
katrydekakog
Podanie iv. po rekonstytucji.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2500 j.m.

6. INNE

Novo Nordisk A/S

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolce z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla NovoThirteen

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3,2 ml

6. INNE

Do rekonstytucji.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NovoThirteen 2500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

katrydekakog (rekombinowany czynnik krzepnięcia XIII)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek NovoThirteen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NovoThirteen
3. Jak stosować lek NovoThirteen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NovoThirteen
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NovoThirteen i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek NovoThirteen

Lek NovoThirteen zawiera substancję czynną katrydekakog, która jest identyczna z ludzkim czynnikiem krzepnięcia XIII, enzymem niezbędnym do krzepnięcia krwi. Lek NovoThirteen zastępuje brakujący czynnik XIII i ułatwia stabilizację pierwotnego skrzepu krwi, wytwarzając splot wokół skrzepu.

W jakim celu stosuje się lek NovoThirteen

Lek NovoThirteen stosuje się w celu zapobiegania krwawieniom u pacjentów, którzy nie mają wystarczającej ilości czynnika XIII lub jego części (zwanej podjednostką A).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NovoThirteen

Ważne jest, aby stosować NovoThirteen do wstrzykiwań natychmiast po przygotowaniu.

Kiedy nie stosować leku NovoThirteen

- Jeśli pacjent ma uczulenie na katrydekakog lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza przed zastosowaniem leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku NovoThirteen należy omówić z lekarzem:

- jeżeli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowało zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów (zakrzepicy), gdyż lek NovoThirteen może zwiększać nasilenie istniejącej wcześniej zakrzepicy;
- jeżeli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowało uszkodzenie wątroby.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeżeli u pacjenta wystąpi spontaniczne krwawienie w trakcie stosowania leku NovoThirteen i (lub) jest konieczne jego leczenie;

- jeżeli u pacjenta wystąpi alergia na lek NovoThirteen. Objawy to: pokrzywka, swędzenie, obrzęk, trudności z oddychaniem, niskie ciśnienie krwi (objawami są: błąd i zimna skóra, przespieszone bicie serca), zawroty głowy i pocenie.

Lek NovoThirteen a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie zaleca się stosowania leku NovoThirteen łącznie z rekombinowanym czynnikiem VIIa (innym czynnikiem krzepnięcia krwi).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek NovoThirteen zawiera sól

Ten lek zawiera w jednym wstrzyknięciu mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), co oznacza, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek NovoThirteen

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu rzadkich skaz krwotocznych.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Przed wstrzyknięciem leku NovoThirteen należy przygotować roztwór. Patrz Instrukcja stosowania leku NovoThirteen.

Lek NovoThirteen podawany jest dożylnie. Dawka zależy od masy ciała. Dawka zapobiegająca krwawieniom wynosi zwykle 35 j.m. na każdy kilogram masy ciała. Wstrzyknięcia wykonuje się raz w miesiącu (co 28 dni $\pm$ 2 dni).

Jeśli wystąpi krwawienie, należy skontaktować się z lekarzem, który zdecyduje, czy konieczne jest wstrzyknięcie leku.

NovoThirteen powinien być wstrzyknięty z szybkością nie większą niż 2 ml/min.

Na podstawie stężenia roztworu NovoThirteen można obliczyć objętość dawki do wstrzyknięcia (w mililitrach), korzystając z poniższego wzoru:
 $\text{objętość dawki (ml)} = 0,042 \times \text{masa ciała pacjenta w kilogramach}.$

Należy stosować tylko przepisaną dawkę, obliczoną przez lekarza według powyższego wzoru, biorąc pod uwagę to, że typowa dawka i stężenie leku NovoThirteen różni się od innych produktów zawierających czynnik XIII.

Lekarz może dostosować dawkę, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Stosowanie u małych dzieci

U dzieci, które ważą poniżej 24 kg, przygotowany roztwór NovoThirteen powinien być dodatkowo rozcieńczony przy użyciu 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aby umożliwić dawkowanie u małych dzieci. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt „Instrukcja stosowania leku NovoThirteen - Instrukcja rozcieńczania przygotowanego leku NovoThirteen”.

Objętość dawki przygotowanego roztworu NovoThirteen rozcieńczonego przy użyciu 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań można obliczyć korzystając z wzoru:

$\text{objętość dawki w mililitrach} = 0,117 \times \text{masa ciała w kilogramach}.$

Stosowanie u dzieci i młodzieży (wających powyżej 24 kg)

Lek NovoThirteen może być stosowany u dzieci i młodzieży w taki sam sposób jak u dorosłych, zarówno w zapobieganiu krwawieniom, jak i w leczeniu krwawień.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku NovoThirteen

Dane na temat przedawkowania leku NovoThirteen są ograniczone. W żadnym ze zgłoszonych przypadków nie odnotowano żadnych objawów chorobowych. W przypadku wstrzyknięcia większej niż zalecana dawki leku NovoThirteen należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku NovoThirteen

W razie pominięcia wstrzyknięcia leku NovoThirteen należy zwrócić się do lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku NovoThirteen

W przypadku przerwania stosowania leku NovoThirteen pacjent nie jest chroniony przed krwawieniami. Nie należy przerywać stosowania leku NovoThirteen bez konsultacji z lekarzem. Lekarz wyjaśni, co może się zdarzyć w przypadku przerwania leczenia i omówi inne możliwości leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane:

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- ból głowy (najczęstsze działanie niepożądane);
- ból w miejscu wykonania wstrzyknięcia;
- ból nóg i rąk;
- zwiększona ilość małych fragmentów białek powstających w wyniku rozkładania skrzepów krwi;
- zmniejszenie liczby niektórych rodzajów białych krwinek. Oznacza to, że organizm może być bardziej podatny na zakażenia;
- powstanie przeciwciał przeciwko czynnikowi XIII. Przeciwciała te nie mają wpływu na działanie leku.

Działania niepożądane u dzieci

Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci są takie same, jak zaobserwowane u dorosłych, lecz mogą występować u nich częściej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NovoThirteen

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Lek NovoThirteen do wstrzyknięcia należy podać natychmiast po przygotowaniu.

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Nie należy stosować tego leku, jeżeli po rozpuszczeniu w roztworze obecne są cząstki stałe lub doszło do zmiany barwy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NovoThirteen

- Substancją czynną leku jest katrydekakog (rekombinowany czynnik XIII: 2500 j.m./3 ml, po przygotowaniu roztworu odpowiadające stężeniu 833 j.m./ml).
- Pozostałe składniki proszku to: chlorek sodu, sacharoza i polisorbat 20, L-histydyna, kwas solny (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH), a rozpuszczalnika: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek NovoThirteen i co zawiera opakowanie

NovoThirteen jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (fiolka z 2500 j.m. proszku i fiolka z 3,2 ml rozpuszczalnika z łącznikiem fiolki).

Wielkość opakowania: 1.

Biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

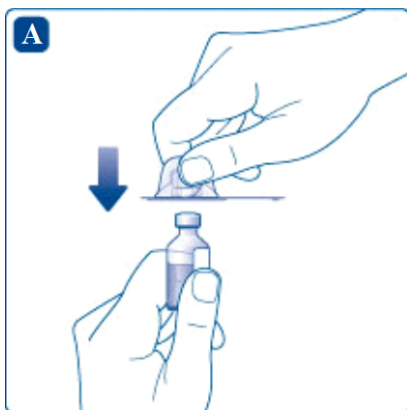
Instrukcja stosowania leku NovoThirteen

Do przygotowania i podania tego leku potrzebne są: strzykawka o pojemności 10 ml lub strzykawka w rozmiarze odpowiednim do podania wstrzykiwanej objętości, gaziki nasączone alkoholem, dołączony do zestawu łącznik fiolki oraz zestaw do wlewu (przewód, igła motylkowa).



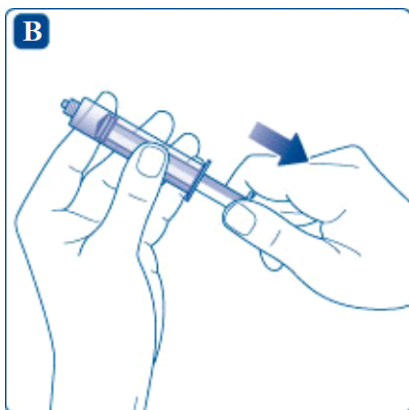
Sporządzanie roztworu

Należy zawsze postępować zgodnie z zasadami aseptyki. Przed rozpoczęciem należy umyć ręce. Fiolki z proszkiem i z rozpuszczalnikiem ogrzać do temperatury nie wyższej niż 25°C trzymając je w dłoniach do momentu aż osiągną temperaturę dłoni. Usunąć plastikowe kapsle z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie używać fiolek. Przetrzeć gumowe korki fiolek za pomocą gazików nasączonych alkoholem i poczekać, aż wyschną.

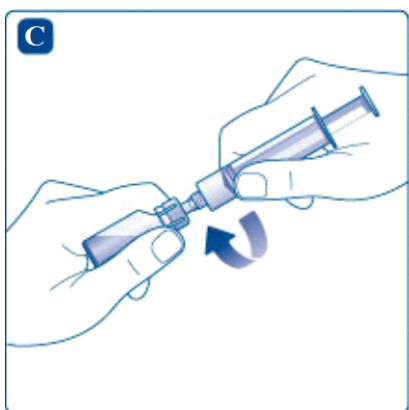


Sporządzenia roztworu dokonuje się za pomocą dołączonego łącznika fiolki. Usunąć ochronną nalepkę z łącznika fiolki bez wyjmowania go z ochronnej osłonki. Przymocować łącznik fiolki do fiolki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań). Należy uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza na łączniku fiolki.

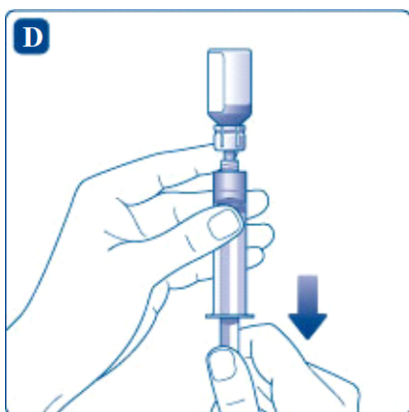
Po przymocowaniu zdjąć ochronną osłonkę z łącznika fiolki.



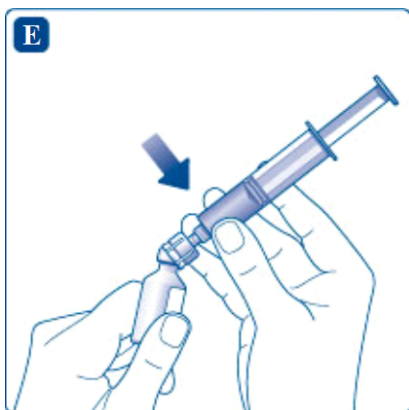
Odciągnąć tłok na objętość powietrza równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem.



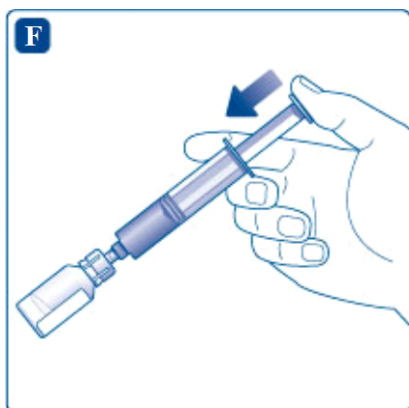
Mocno przykręcić strzykawkę do łącznika fiolki na fiolce z rozpuszczalnikiem. Wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.



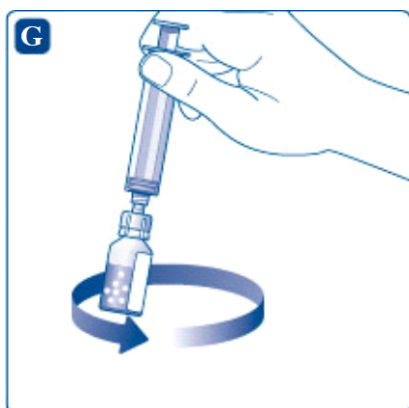
Trzymając strzykawkę połączoną z fiolką z rozpuszczalnikiem do góry dnem, odciągnąć tłok i nabrać całą objętość rozpuszczalnika do strzykawki.



Usunąć pustą fiolkę po rozpuszczalniku, przechylając strzykawkę razem z łącznikiem fiolki.



Nałożyć łącznik fiolki, z przymocowaną przez cały czas strzykawką na fiolkę z proszkiem. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną z fiolką skierowaną na dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest kierowany bezpośrednio na proszek, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.



Delikatnie obracać fiolkę do momentu, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.

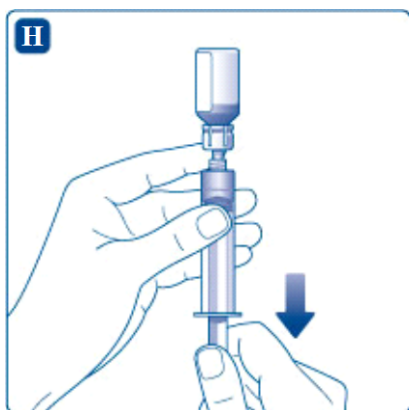
Przed podaniem ocenić wzrokowo, czy NovoThirteen nie zawiera zewnętrznych (obcych) cząstek stałych lub nie zmienił barwy. Jeżeli zostało to zaobserwowane, lek należy wyrzucić.

NovoThirteen po rozpuszczeniu jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Jeżeli wymagana jest większa dawka, powtórzyć procedurę z użyciem oddzielnej strzykawki, aż do osiągnięcia wymaganej dawki.

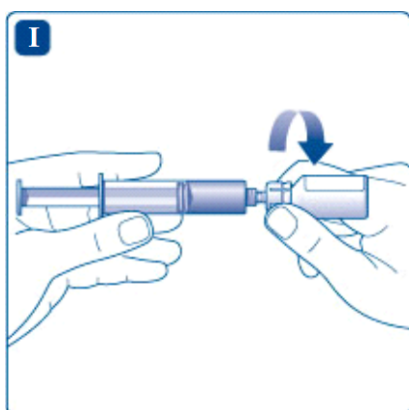
Ważne informacje

Lek NovoThirteen należy podać natychmiast po przygotowaniu roztworu do wstrzyknięcia.

Jeżeli konieczne jest rozcieńczenie przygotowanego roztworu NovoThirteen, należy postępować zgodnie z punktem „Rozcieńczanie przygotowanego roztworu przy użyciu 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań”.



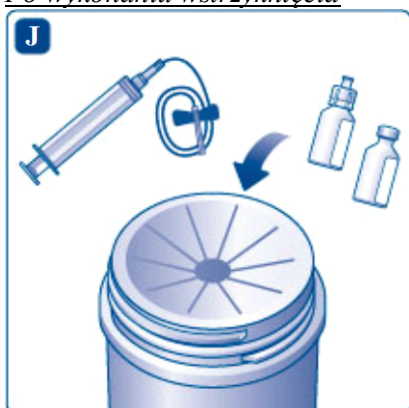
Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może zostać wypchnięty przez powietrze pod wpływem ciśnienia w fiolce). Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, pociągnąć tłok, aby nabrać obliczoną objętość roztworu do wstrzyknięcia.



Odkręcić łącznik fiolki razem z fiolką.

Lek jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Podczas wykonywania wstrzyknięcia należy stosować się do zaleceń lekarza.

Po wykonaniu wstrzyknięcia



Wyrzucić strzykawkę, łącznik fiolki, zestaw do wlewu oraz fiolki w bezpieczny sposób. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja rozcieńczania przygotowanego leku NovoThirteen

Aby rozcieńczyć przygotowany roztwór NovoThirteen potrzebne są następujące materiały: fiolka zawierająca 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, strzykawka o pojemności 10 ml i gaziki nasączone alkoholem.

Ogólna instrukcja rozcieńczania

Rozcieńczanie powinno być wykonywane zgodnie z zasadami aseptyki.

Do strzykawki o pojemności 10 ml ostrożnie pobrać dokładnie 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Powoli wstrzyknąć 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki z przygotowanym roztworem NovoThirteen.

Delikatnie obracać fiolkę, aby wymieszać roztwór.

Rozcieńczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Roztwór należy sprawdzić, czy nie zawiera stałych cząstek lub czy nie zmienił barwy, w przeciwnym razie należy go wyrzucić.

Po rozcieńczeniu przystąpić do etapu H.

Wszelkie resztki rozcieńczonego roztworu należy natychmiast wyrzucić.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki.