

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NovoThirteen 2500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje katridekakog (rekombinantný koagulačný faktor XIII) (rDNA): 2500 IU na 3 ml, čo po rekonštitúcii zodpovedá koncentrácii 833 IU/ml. Špecifická aktivita lieku NovoThirteen je približne 165 IU/mg proteínu.

Liečivo sa produkuje v bunkách kvasiniek (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely a rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dlhodobá profylaxia krvácania u pacientov s vrodenou deficienciou faktora XIII A-podjednotky. Liečba epizód neočakávaného krvácania počas pravidelnej profylaxie. NovoThirteen môžu používať všetky vekové skupiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou zriedkavých krvácaných porúch. Vrodená deficiencia faktora XIII A-podjednotky sa má potvrdiť vhodnými diagnostickými postupmi, ktoré zahŕňajú aktivitu faktora XIII a imunologický test a prípadne genotypizáciu.

Dávkovanie

Sila tohto lieku sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU).

Hoci je vyjadrená v rovnakých jednotkách (IU), dávkovanie lieku NovoThirteen sa líši od dávkovacej schémy iných liekov obsahujúcich FXIII (pozri časť 4.4).

Profylaxia

Odporúčaná dávka na profylaktickú liečbu je 35 IU/kg telesnej hmotnosti jedenkrát mesačne (každých 28 dní $\pm$ 2 dni), podávaná ako intravenózna bolusová injekcia.

Liečba krvácania

Ak sa počas pravidelnej profylaxie vyskytne neočakávané krvácanie, odporúča sa liečba jednorazovou dávkou 35 IU/kg telesnej hmotnosti podanou ako intravenózna bolusová injekcia.

Ak sa krvácanie vyskytne u pacienta, ktorý nepodstupuje pravidelnú profylaxiu, môže sa na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára za účelom kontroly krvácania podať jednorazová dávka 35 IU/kg telesnej hmotnosti ako intravenózna bolusová injekcia. (pozri časť 4.4 „Liečba v prípade potreby“).

Na základe skutočnej koncentrácie lieku NovoThirteen, objem (v mililitroch), ktorý sa má podať pacientovi, ktorý váži aspoň 24 kg, je možné vypočítať z nižšie uvedeného vzorca:

Objem dávky v ml = 0,042 x telesná hmotnosť pacienta (kg)

Nutnosť úpravy dávky má lekár zvažovať v určitých situáciách, kedy prevencia krvácania nie je dostatočne zabezpečená odporúčanou dávkou 35 IU/kg/mesiac.

Toto nastavenie dávky, má byť stanovené na základe úrovne aktivity FXIII.

Odporúča sa monitorovanie úrovne aktivity lieku NovoThirteen pomocou štandardného testu aktivity faktora XIII.

Malý chirurgický zákrok

Odporúča sa, aby sa malé chirurgické zákroky, vrátane extrakcie zubov, vykonávali s použitím profylaktického dávkovania. Inak sa v prípade potreby môže podať dodatočná dávka. Dávka sa má stanoviť na základe úrovne aktivity FXIII.

Pediatrická populácia

Ak NovoThirteen používajú pediatrickí pacienti, nevyžaduje sa žiadna úprava dávky a má sa použiť dávka 35 IU/kg telesnej hmotnosti pri profylaxii aj pri liečbe krvácania (pozri časť 5.2 „Pediatrická populácia“).

Ak však pediatrický pacient váži menej ako 24 kg, rekonstituovaný NovoThirteen sa má ďalej zriediť so 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného, aby bolo možné zvládnuť dávkovanie u malých detí (pozri časť 6.6 „Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom – Použitie v pediatrickej populácii“).

Objem dávky pre malé deti sa potom môže vypočítať podľa nižšie uvedeného vzorca:

Objem dávky v ml = 0,117 x telesná hmotnosť v kilogramoch.

Výpočet korekčného faktora 0,117 sa vzťahuje na presné množstvo lieku a nie menovitú hodnotu lieku.

V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Liek sa má podávať ihneď po rekonštitúcii ako pomalá bolusová intravenózna injekcia, rýchlosťou nie vyššou ako 2 ml/minútu, pozri časť 4.4.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vzhľadom na to, že dávkovanie a koncentrácia FXIII v lieku NovoThirteen sa líši od iných liekov obsahujúcich FXIII, má sa venovať veľká pozornosť výpočtu príslušnej dávky pre konkrétneho pacienta (pozri vzorec na výpočet objemu dávky v časti 4.2).

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Vrodená deficiencia FXIII B-podjednotky

NovoThirteen nie je účinný u pacientov s deficitom FXIII, ak sa používa raz mesačne na profylaktickú liečbu krvácania u pacientov s vrodennou deficienciou FXIII B-podjednotky. Deficiencia FXIII B-podjednotky je spojená s veľmi skráteným polčasom podanej farmakologicky aktívnej A-podjednotky. Deficit podjednotky má byť u pacientov stanovený pred liečbou vhodnými diagnostickými postupmi, ktoré zahŕňajú test aktivity faktora XIII a imunologický test a prípadne genotypizáciu.

Liečba v prípade potreby

Liečba v prípade potreby u pacientov, ktorí nepodstupujú profylaktickú liečbu nebola skúmaná v programe klinického vývoja.

Alergické reakcie

Keďže NovoThirteen obsahuje rekombinantný proteín, môže spôsobovať alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií. Pacienti majú byť informovaní o charaktere skorých príznakov alergických reakcií (vrátane žihľavky, generalizovanej urtikárie, tlaku na hrudi, sipavého dýchania, hypotenzie) a anafylaxie. Ak dôjde k alergickým reakciám alebo reakciám anafylaktického typu, podávanie je nutné ihneď ukončiť a už neposkytovať ďalšiu liečbu liekom NovoThirteen.

Tvorba inhibítora:

V klinických štúdiách nebola zistená tvorba inhibítorov na liečbu liekom NovoThirteen. V prípade nedostatočnej terapeuticko-odpovede, v podobe krvácania alebo preukázaným laboratórnym nálezom, vrátane aktivity FXIII, ktorá nedosahuje očakávanú úroveň, je potrebné myslieť na možnosť vzniku inhibítorov. Ak je podozrenie na prítomnosť inhibítorov, je potrebné vykonať analýzu na protilátky.

Pacienti s preukázanými neutralizujúcimi protilátkami proti FXIII sa nemajú liečiť liekom NovoThirteen bez prísneho monitorovania.

Riziko tromboembólie:

S rekonštituovaným liekom je potrebné zaobchádzať v súlade s časťou 6.3.

Vyvarujte sa nesprávneho uchovávaného lieku po rekonštitúcii, keďže môže dôjsť k strate sterility a zvýšeniu hladiny ne-proteolyticky aktivovaného lieku NovoThirteen. Zvýšené hladiny aktivovaného lieku NovoThirteen môžu zvýšiť riziko trombózy.

V prípade predispozície na trombotické stavy, je potrebné postupovať opatrne kvôli stabilizačnému efektu lieku NovoThirteen na fibrín. Môže dôjsť k stabilizácii trombu s následným zvýšením rizika cievnej oklúzie.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene. NovoThirteen nemusí byť účinný u pacientov s poruchou funkcie pečene, ak je táto porucha dosť závažná na to, aby viedla k zníženiu hladiny FXIII B-podjednotiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má monitorovať úroveň aktivity FXIII.

Starší pacienti

S podávaním lieku NovoThirteen u starších pacientov s vrodennou deficienciou FXIII sú obmedzené klinické skúsenosti.

Renálna insuficiencia

U pacientov s renálnou insuficienciou vyžadujúcich dialýzu neboli uskutočnené žiadne klinické štúdie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekcii, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o interakcii medzi liekom NovoThirteen a inými liekmi.

Na základe predklinickej štúdie (pozri časť 5.3) sa neodporúča kombinovať NovoThirteen a rekombinantný aktivovaný FVII (rFVIIa).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne štúdie s gravidnými ženami, ktoré skúmali riziká spojené s liekom. Existuje len obmedzené množstvo údajov z klinického použitia lieku NovoThirteen u gravidných žien a dostupné údaje nepreukazujú žiadne negatívne účinky na zdravie plodu/novonarodeného dieťaťa alebo na gravidnú ženu. O použití lieku NovoThirteen počas gravidity sa má uvažovať iba ak je to jednoznačne indikované.

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s liekom NovoThirteen neuskutočnili (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa rFXIII vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie rFXIII do mlieka nebolo u zvierat skúmané. Rozhodnutie, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu liekom NovoThirteen, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby liekom NovoThirteen pre matku.

Fertilita

V predklinických štúdiách nebol pozorovaný žiadny vplyv na reprodukčné orgány. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o potenciálnych účinkoch na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NovoThirteen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou je „bolesť hlavy“, hlásená u 37 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách bol NovoThirteen podávaný 82 pacientom s vrodenuou deficienciou faktora XIII A-podjednotky (3112 dávok lieku NovoThirteen).

Popis frekvencie všetkých nežiaducich reakcií identifikovaných u 82 pacientov s vrodenuou deficienciou FXIII, ktorí sa zúčastnili klinickej štúdie, je uvedený v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov.

Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). Pre každú skupinu frekvencie, sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Leukopénia a závažná neutropénia
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolesť hlavy
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolesť v končatine
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolesť v mieste podania injekcie
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Ne-neutralizujúce protilátky
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Zvýšené fibrínové D-diméry

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U jedného pacienta s už prítomnou neutropéniou sa počas liečby liekom NovoThirteen objavilo mierne zhoršenie neutropénie a leukopénie. Po prerušení liečby liekom NovoThirteen sa počet neutrofilov pacienta vrátil na podobné hodnoty ako pred liečbou liekom NovoThirteen.

Ne-neutralizujúce protilátky sa objavili u 4 z 82 exponovaných pacientov s vrodenou deficienciou FXIII. Tieto štyri prípady ne-neutralizujúcich protilátok sa prejavili u pacientov vo veku menej ako 18 rokov (vek 8, 8, 14 a 16). Tieto protilátky boli pozorované na začiatku liečby liekom NovoThirteen. Všetci 4 pacienti dostali minimálne 2 dávky lieku NovoThirteen. 3 pacienti ukončili štúdiu a vrátili sa k svojej predchádzajúcej liečbe. Jeden ukončil používanie rFXIII a protilátky poklesli pod detegovateľnú hranicu. Protilátky nevykazovali inhibičnú aktivitu a u pacientov sa neobjavili žiadne nežiaduce účinky alebo krvácanie v spojení s týmito protilátkami. Prítomnosť protilátok bola u všetkých pacientov prechodná.

U jedného zdravého subjektu vznikli po podaní prvej dávky lieku NovoThirteen prechodné ne-neutralizujúce protilátky v nízkom titri. Protilátky nevykazovali inhibičnú aktivitu a u subjektu sa neobjavili žiadne nežiaduce účinky alebo krvácanie v spojitosti s týmito protilátkami. Protilátky vymizli v priebehu následného 6-mesačného sledovania.

Vo všetkých prípadoch bolo zistené, že ne-neutralizujúce protilátky nemajú žiadny klinický význam.

V štúdií bezpečnosti po registrácii lieku sa u dieťaťa s vrodeným deficitom FXIII objavili po niekoľkých rokoch liečby liekom NovoThirteen prechodné ne-neutralizujúce protilátky. Žiadne klinické nálezy v súvislosti s týmito protilátkami sa nevyskytli.

Pediatrická populácia

21 pacientov bolo vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov a 6 pacientov bolo mladších ako 6 rokov (celkovo 986 podaní lieku NovoThirteen pediatrickým pacientom (menej ako 18 rokov).

Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách boli u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov, častejšie hlásené, ako u dospelých. 3 pacienti (14 %) vo veku medzi 6 až 18 rokov mali závažné nežiaduce reakcie, v porovnaní s 0 pacientmi staršími ako 18 rokov, ktorí mali závažné nežiaduce reakcie. Štyri prípady ne-neutralizujúcich protilátok boli hlásené na začiatku liečby u pacientov od 6 do 18 rokov. 3 z týchto pacientov ukončili štúdiu kvôli tejto nežiaducej reakcii.

U pacientov do 6 rokov neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky v súvislosti s tvorbou protilátok proti faktoru XIII, žiadne tromboembolické nežiaduce účinky alebo iné problémy týkajúce sa bezpečnosti lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V hlásených prípadoch až 2,3-násobného predávkovania liekom NovoThirteen neboli pozorované žiadne klinické príznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, krvný koagulačný faktor, ATC kód: B02BD11.

Mechanizmus účinku

V plazme cirkuluje FXIII ako heterotetramér [A₂B₂] zložený z 2 FXIII A-podjednotiek a 2 FXIII B-podjednotiek, ktoré sú viazané silnými nekovalentnými väzbami. FXIII B-podjednotka funguje v obehu ako nosná molekula pre FXIII A-podjednotku, v plazme je prítomná v nadbytku. Keď sa FXIII A-podjednotka naviaže na FXIII B-podjednotku [A₂B₂], počas FXIII A-podjednotky [A₂] sa predĺži. Faktor XIII je proenzým (protransglutamináza) aktivovaný trombínom v prítomnosti iónov Ca²⁺. Enzymatická aktivita je viazaná na FXIII A-podjednotku. Po aktivácii sa FXIII A-podjednotka disociuje od FXIII B-podjednotky a tým exponuje aktívnu oblasť FXIII A-podjednotky. Aktívna transglutamináza krížovo naviaže fibrín a iné proteíny, čím dochádza k zvýšeniu mechanickej sily a rezistencie fibrínovej zrazeniny proti fibrinolýze a prispieva k zvýšeniu adhézie doštičiek a zrazeniny k poškodenému tkanivu.

NovoThirteen je rekombinantný koagulačný faktor XIII A-podjednotka produkovaná rekombinantnou technológiou v bunkách kvasiniek (*Saccharomyces cerevisiae*). Je štrukturálne identická s ľudskou FXIII A-podjednotkou [A₂]. NovoThirteen (A-podjednotka) viaže voľnú ľudskú FXIII B-podjednotku, čím vzniká heterotetramér [rA₂B₂] s podobným počasom ako endogénny [A₂B₂].

Farmakodynamické účinky

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne metódy, pomocou ktorých by bolo možné kvantitatívne vyhodnotiť farmakodynamiku FXIII *in vivo*. Výsledky štandardných koagulačných testov sú normálne, keďže dochádza k ovplyvneniu kvality zrazeniny. Test rozpustnosti zrazeniny je bežne používaný ako indikátor deficiencie FXIII. Jedná sa však o test kvalitatívneho charakteru a keď je vykonaný správne, je pozitívny iba pri takmer nulovej aktivite FXIII vo vzorke.

NovoThirteen vykazoval v plazme rovnaké farmakodynamické vlastnosti ako endogénny FXIII.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnila sa pilotná prospektívna otvorená jednoramenná štúdia fázy 3 (F13CD-1725) so 41 pacientmi s deficienciou FXIII A-podjednotky za účelom vyhodnotenia hemostatickej efektivity rekombinantného faktora XIII u pacientov s vrodennou deficienciou FXIII na základe frekvencie epizód krvácania vyžadujúcich liečbu produktom obsahujúcim FXIII. Použitá dávkovacia schéma bola 35 IU/kg/mesiac (každých 28 dní ± 2 dni).

V priebehu liečby s rFXIII v tejto štúdii sa vyskytlo päť epizód krvácania vyžadujúcich liečbu produktom obsahujúcim FXIII u štyroch pacientov.

Priemerná frekvencia krvácaní vyžadujúcich liečbu bola stanovená na 0,138 na rok života pacienta. V analýze primárnych cieľov počas zodpovedajúceho obdobia, liečba krvácaní prispôbená veku (počet na vek života pacienta) v priebehu liečby s rFXIII bola 0,048/rok (95 % CI: 0,009 - 0,250; odhad na základe modelu odpovedajúci priemernému veku 26,4 roka u 41 pacientov).

V F13CD-1725 rozšírenej štúdii F13CD-3720, vekom upravený počet krvácaní, ktoré vyžadovali liečbu liekom obsahujúcim FXIII bola odhadnutá na 0,021 krvácaní na pacientorok s 95 % CI [0,0062; 0,073] (odhad na základe modelu zodpovedá priemernému veku populácie v štúdii 31,0 rokov).

Hrubá miera krvácaní v dvoch štúdiách, F13CD-1725 a F13CD-3720, neupravená k veku, bola 0,138 a 0,043 v uvedenom poradí, čo zodpovedá celkovo 13 krvácaniam na 223 pacientorokov a poolovanému pomeru 0,058.

Na preskúmanie dlhodobej bezpečnosti lieku NovoThirteen bola vykonaná 6-ročná postregistračná štúdia bezpečnosti NN1841-3868, do ktorej bolo zaradených 30 pacientov s deficienciou FXIII A-podjednotky. Neboli identifikované žiadne problémy týkajúce sa bezpečnosti. Počas profylaxie bolo pomocou rFXIII liečených päť epizód traumatického krvácania u štyroch pacientov.

Priemerná miera epizód krvácania vyžadujúcich liečbu pomocou FXIII bola 0,066 krvácaní na pacienta za rok (95 % CI: 0,029 – 0,150).

Malé chirurgické zákroky

Počas postregistračnej štúdie bezpečnosti NN1841-3868 malo šesť pacientov celkovo 9 malých chirurgických zákrokov. Sedem z 9 malých chirurgických zákrokov sa uskutočnilo 0 – 3 dni po poslednej profylaktickej dávke rFXIII a v jednom prípade sa po chirurgickom zákroku podal rFXIII. V posledných 2 prípadoch z 9 bola profylaktická dávka podaná 12 – 15 dní pred chirurgickým zákrokom a ďalšia jednorazová dávka 23,2 IU/kg rFXIII a 21,4 IU/kg rFXIII bola podaná pred chirurgickým zákrokom. V 8 z 9 prípadov bola hemostatická odpoveď hlásená ako dobrá alebo vynikajúca. V poslednom prípade výsledok nebol hlásený.

V skúšaní F13CD-3720, rozšírené skúšanie k pivotnému skúšaní F13CD-1725 fázy 3, bolo vykonaných 12 malých chirurgických zákrokov u 9 pacientov. Všetky chirurgické zákroky sa uskutočnili 1 – 21 dní po poslednej profylaktickej dávke rFXIII. Žiadne ďalšie dávky neboli podané. Výsledok bol vo všetkých 12 prípadoch priaznivý.

Pediatrická populácia

Analýzou údajov o pediatrických pacientoch zaradených do klinických štúdií sa nezistili rozdiely v odpovedi na liečbu v súvislosti s vekom.

Dvadsaťjeden detí vo veku medzi 6 rokmi do menej ako 18 rokov a šesť detí mladších ako 6 rokov bolo liečených liekom NovoThirteen celkovo 986 dávkami.

Deti staršie ako 6 rokov boli vyšetrené počas pivotnej fázy 3 klinickej štúdie (F13CD-1725) a počas predĺženej intenzifikačnej štúdie (F13CD-3720) hodnotiacej bezpečnosť substituenej liečby liekom NovoThirteen po mesiaci.

6 pacientov mladších ako 6 rokov bolo vyšetrovaných počas jednodávkovej farmakokinetickej fázy 3b klinickej štúdie (F13CD-3760) a boli zaradení do nadväzujúcej dlhodobej klinickej štúdie (F13CD-3835) hodnotiacej bezpečnosť a účinnosť substituenej liečby liekom NovoThirteen po mesiaci. U pacientov mladších ako 6 rokov nebol zaznamenaný krvávací stav vyžadujúci liečbu počas 17 rokov kumulatívneho sledovania, čo predstavuje celkovo 214 dávok. Odporúčaná dávka 35 IU/kg sa ukázala ako vhodná na zabezpečenie hemostatickej rovnováhy v tejto mladej populácii.

Do postregistračnej štúdie bezpečnosti NN1841-3868 bolo zaradených 13 detí mladších ako 18 rokov. Celkovo sa v pediatrickej populácii nezistili žiadne rozdiely v odpovedi na liečbu alebo v bezpečnostnom profile v porovnaní s dospelou populáciou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK, pharmacokinetics) lieku NovoThirteen v rovnovážnom stave sa hodnotila u pacientov s vrodennou deficienciou FXIII A-podjednotky po podaní 35 IU/kg tohto lieku intravenózne každý 4. týždeň. PK parametre sú založené na aktivite FXIII meranej testom Berichrom. PK parametre sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

PK parametre v rovnovážnom stave Geometrický priemer (rozsah)	Skúšanie F13CD-3720
Počet pacientov	23
Vek (roky)	30,7 (7-58)
Pohlavie	5 ženy+18 muži

$C_{\max}$ (IU/ml)	0,87 (0,57-1,24)
$C_{28\text{dny}}$ (IU/ml)	0,16 (0,03-0,32)
$AUC_{0-\infty}$ (IU*h/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V_{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
$t_{1/2}$ (dni)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (h)	478 (344-1028)

$C_{\max}$: maximálna plazmatická koncentrácia

$C_{28\text{dny}}$: plazmatická koncentrácia 28 dní po podaní

$AUC_{0-\infty}$: plocha pod krivkou koncentrácia-čas od času podania do nekonečna

CL: klírens

V_{ss} : zdánlivý distribučný objem

$t_{1/2}$: terminálny polčas eliminácie

MRT: stredný čas pretrvávania.

Pediatrická populácia

PK jednorazovej dávky lieku NovoThirteen bola skúmaná u 6 detí mladších ako 6 rokov s vrodenou deficienciou FXIII A-podjednotky po podaní jednorazovej dávky 35 IU/kg intravenózne. PK parametre sú uvedené v tabuľke nižšie.

PK parametre jednorazovej dávky Geometrický priemer (rozsah)	Skúšanie F13CD-3760 Pediatrickí pacienti
Počet pacientov	6
Vek (roky)	2,7 (1-4)
Pohlavie	3 ženy+3 muži
$C_{\max}$ (IU/ml)	0,67 (0,49-0,91)
$C_{30\text{dny}}$ (IU/ml)	0,21 (0,05)#
$AUC_{0-\infty}$ (IU*h/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V_{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
$t_{1/2}$ (dni)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (h)	575 (383-871)

Priemer (SD)

C_{max} : maximálna plazmatická koncentrácia
 C_{28days} : plazmatická koncentrácia 28 dní po podaní
 AUC_{0-inf} : plocha pod krivkou koncentrácia-čas od času podania do nekonečna
CL: klírens
 V_{ss} : zdanlivý distribučný objem
 $t_{1/2}$: terminálny polčas eliminácie
MRT: stredný čas pretrvávania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Všetky zistenia v predklinickom bezpečnostnom programe boli spojené s očakávaným zvýrazneným farmakologickým efektom (všeobecná trombóza, ischemická nekróza a nakoniec mortalita) rFXIII a ne-proteolytický aktivovaného rekombinantného FXIII pri nadmerných hladinách dávok (> 48 násobných) maximálnej odporúčenej klinickej dávky 35 IU/kg.

Potenciálny synergický efekt kombinovanej liečby s rFXIII a rFVIIa na zdokonalenom kardiovaskulárnom modeli makaka, viedol k zvýrazneniu farmakologických efektov (trombóza a smrť) pri nižších dávkach ako pri podaní jednotlivých zložiek.

Štúdie na zvieratách zamerané na reprodukčnú a vývinovú toxicitu sa nevykonali. V štúdiách toxicity opakovanej dávky nebol pozorovaný žiadny vplyv na reprodukčné orgány. Genotoxický potenciál ani karcinogenita neboli skúmané, keďže rFXIII je endogénny proteín.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

chlorid sodný
sacharóza
polysorbát 20
L-histidín
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo:

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Po rekonštitúcii sa má liek podávať samostatne a nemá sa miešať s infúznymi roztokmi a tiež sa nemá podávať infúziou po kvapkách.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Tento liek sa má použiť ihneď po rekonštitúcii, kvôli riziku mikrobiologickej kontaminácie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok (2500 IU) v injekčnej liekovke (sklo typ I) s gumenou zátkou (chlórbutyl) a 3,2 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typ I) s gumenou zátkou (brómbutyl) a adaptér injekčnej liekovky na rekonštitúciu.

Veľkosť balenia 1.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny pre používateľa lieku NovoThirteen

Na rekonštitúciu a podanie tohto lieku sú potrebné nasledujúce pomôcky: injekčná striekačka s objemom 10 ml alebo injekčná striekačka s vhodnou veľkosťou, vzhľadom na injekčne podávaný objem, liehové tampóny, priložený adaptér injekčnej liekovky a infúzna súprava (hadičky, motýliková ihla).

Príprava roztoku

Postupujte vždy v súlade so zásadami asepsie. Predtým ako začnete, si musíte umyť ruky. Injekčné liekovky s práškom a rozpúšťadlom nechajte zahriať na izbovú teplotu neprevyšujúcu 25 °C tak, že ich podržíte v rukách. Pomocou liehových tampónov vyčistíte gumové zátky na injekčných liekovkách a nechajte ich pred použitím vyschnúť.

Liek sa rekonštituuje pomocou adaptéra injekčnej liekovky, ktorý je súčasťou balenia.

Pripojte adaptér injekčnej liekovky k injekčnej liekovke s rozpúšťadlom (voda na injekciu). Dávajte pozor, aby ste sa nedotkli hrota na adaptéri injekčnej liekovky.

Potiahnite piest a naberte do injekčnej striekačky objem vzduchu zodpovedajúci celkovému množstvu rozpúšťadla v injekčnej liekovke s rozpúšťadlom.

Injekčnú striekačku pevne priskrutkujte k adaptéru injekčnej liekovky na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom. Do injekčnej liekovky vstreknite vzduch stlačením piestu do polohy, až kým pocítite jasný odpor.

Injekčnú striekačku s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom držte hore dnom. Potiahnite piest, aby ste nabrali rozpúšťadlo do injekčnej striekačky.

Odstráňte prázdnu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom sklonením injekčnej striekačky s adaptérom injekčnej liekovky.

Pripojte adaptér injekčnej liekovky, stále pripojený na injekčnú striekačku, k injekčnej liekovke s práškom. Pomaly stlačte piest a vstreknite rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom. Presvedčte sa, že prúd rozpúšťadla nesmeruje priamo do prášku, pretože to by spôsobilo spenenie.

Injekčnou liekovkou jemne krúžte, kým sa všetok prášok nerozpustí. Injekčnou liekovkou netrepte, vznikala by pena. NovoThirteen je potrebné vizuálne skontrolovať pred podaním, či neobsahuje cudzorodé (akékoľvek cudzie) častice a či nie je sfarbený. V prípade, že nevyhovuje, zlikvidujte produkt.

Rekonstituovaný NovoThirteen je číry, bezfarebný roztok.

Ak je potrebná väčšia dávka, postup zopakujte v ďalšej injekčnej striekačke, kým nezískate požadovanú dávku.

Ak pacient váži menej ako 24 kg, rekonštituovaný NovoThirteen sa má zriediť so 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného (pre ďalšie informácie týkajúce sa riedenia pozri časť Použitie u pediatrickej populácie).

Dôležité informácie

Keď NovoThirteen nachystáte na injekčné podanie, má sa ihneď použiť.

Injekčné podanie roztoku

Uistite sa, že piest je úplne zatlačený a otočte injekčnú striekačku hore dnom (mohol byť vytlačený tlakom v injekčnej liekovke). Držte injekčnú striekačku s injekčnou liekovkou hore dnom a potiahnutím piestu naberte množstvo vypočítané na injekčné podanie.

Odskrutkujte adaptér injekčnej liekovky s injekčnou liekovkou.

Liek je teraz pripravený na injekčné podanie.

Injekčnú striekačku, adaptér injekčnej liekovky, infúznú súpravu a injekčnú liekovku zlikvidujte bezpečným spôsobom. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne v súlade s národnými požiadavkami.

Použitie v pediatrickej populácii

Riedenie rekonštituovaného lieku injekčným roztokom 0,9% chloridu sodného

Ak pediatrický pacient váži menej ako 24 kg, rekonštituovaný NovoThirteen sa má zriediť so 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného, aby bolo možné zvládnuť dávkovanie u malých detí (pozri časť 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania – Pediatrická populácia”).

Na riedenie rekonštituovaného lieku NovoThirteen sú potrebné nasledujúce pomôcky: injekčná liekovka obsahujúca injekčný roztok 0,9% chloridu sodného, injekčný roztok, 10 ml injekčná striekačka a alkoholové tampóny.

Všeobecné pokyny na riedenie

Riedenie treba urobiť v súlade s aseptickými pravidlami.

Opatrne naberte presne 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného do 10 ml injekčnej striekačky.

Pomaly vstreknite 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného do rekonštituovaného lieku

NovoThirteen v injekčnej liekovke.

Jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky miešajte roztok.

Zriedený roztok je číry, bezfarebný roztok. Skontrolujte, či injekčný roztok neobsahuje pevné častice alebo nie je sfarbený. Ak si niečo také všimnete, zlikvidujte ho prosím.

Po zriedení pokračujte krokmi „Injekčné podanie roztoku“.

Akýkoľvek zvyšný materiál zo zriedeného lieku sa musí ihneď zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/775/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03 september 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. máj 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

NovoThirteen 2500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
katridekakog (rDNA faktor XIII)

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje katridekakog (rekombinantný koagulačný faktor XIII) (rDNA) 2500 IU na 3 ml, čo po rekonštitúcii zodpovedá koncentrácii 833 IU/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 20, L-histidín, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný
Rozpúšťadlo: voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
2500 IU prášok v injekčnej liekovke,
3,2 ml rozpúšťadlo v injekčnej liekovke,
1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Tento liek sa má použiť ihneď po rekonštitúcii kvôli riziku mikrobiologickej kontaminácie.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/775/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NovoThirteen

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke s práškom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

NovoThirteen 2500 IU
prášok na injekciu
katridekakog
i. v. použitie po rekonštitúcii

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2500 IU

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo na liek NovoThirteen
voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3,2 ml

6. INÉ

Na rekonštitúciu

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NovoThirteen 2500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

katridekakog (rekombinantný koagulačný faktor XIII)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je NovoThirteen a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NovoThirteen
3. Ako používať NovoThirteen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NovoThirteen
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NovoThirteen a na čo sa používa

Čo je NovoThirteen

NovoThirteen obsahuje liečivo katridekakog, ktorý je identický s ľudským koagulačným faktorom XIII, enzýmom potrebným na zrážanie krvi. NovoThirteen nahrádza chýbajúci faktor XIII a pomáha stabilizovať prvotnú krvnú zrazeninu, tým že vytvorí okolo nej sieť.

Na čo sa NovoThirteen používa

NovoThirteen sa používa ako prevencia krvácania u pacientov, ktorí nemajú dostatok faktora XIII alebo im chýba časť faktora XIII (ktorý sa nazýva A-podjednotka).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NovoThirteen

Je dôležité, aby ste injekciu lieku NovoThirteen použili ihneď po príprave.

Nepoužívajte NovoThirteen

- ak ste alergický na katridekakog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať NovoThirteen:

- Ak je u vás v súčasnosti alebo v minulosti bolo zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín (trombóza), keďže NovoThirteen môže zvyšovať závažnosť už existujúcej krvnej zrazeniny
- Ak máte alebo ste niekedy mali poruchu funkcie pečene

Obráťte sa ihneď na lekára:

- Ak sa u vás v priebehu liečby liekom NovoThirteen objaví neočakávané krvácanie a/alebo krvácanie vyžadujúce liečbu.

- Ak dôjde k alergickej reakcii na NovoThirteen. Tieto príznaky môžu zahŕňať: žihľavku, svrbenie, opuch, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak (príznaky zahŕňajú bledú a studenú pokožku, rýchly pulz), pocit závratu a potenie.

Iné lieky a NovoThirteen

Ak používate alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Neodporúča sa súčasne používať NovoThirteen a rekombinantný koagulačný faktor VIIa (ďalší krvný faktor zrážania).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

NovoThirteen obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekcii, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať NovoThirteen

Liečba liekom NovoThirteen sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou zriedkavých krvácaných porúch.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Predtým, ako budete môcť použiť NovoThirteen v injekcii, je potrebné liek rekonštituovať (zriediť). Pozrite si prosím Pokyny pre používateľa.

NovoThirteen sa podáva ako injekcia do žily. Dávka bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti. Bežná dávka na prevenciu krvácania je 35 IU na každý kilogram telesnej hmotnosti. Injekcie sa podávajú raz za mesiac (každých 28 ± 2 dni).

Ak sa u vás vyskytne krvácanie, obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne, či potrebujete injekciu. NovoThirteen sa má podávať injekčne, rýchlosťou nie vyššou ako 2 ml/minútu.

Na základe koncentrácie roztoku lieku NovoThirteen, objem dávky, ktorú si treba podať (v mililitroch), je možné vypočítať z tohto vzorca:

Objem dávky v mililitroch = $0,042 \times$ vaša telesná hmotnosť v kilogramoch.

Používajte iba predpísanú dávku, ktorú vypočítal lekár podľa tohto vzorca, berúc do úvahy, že bežná dávka a koncentrácia lieku NovoThirteen sa líšia od iných liekov obsahujúcich faktor XIII.

Lekár môže upraviť dávku, ak to považuje za potrebné.

Použitie u malých detí

Ak sa NovoThirteen podáva injekčne deťom vážiacim menej ako 24 kg, rekonštituovaný NovoThirteen sa má ďalej zriediť so 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného, aby bolo možné zvládnuť dávkovanie u malých detí. Pre viac informácií pozri časť „Pokyny pre používateľa lieku NovoThirteen – Pokyny na riedenie rekonštituovaného lieku NovoThirteen“.

Objem dávky rekonštituovaného lieku NovoThirteen zriedeného so 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného, sa môže vypočítať podľa tohto vzorca:

Objem dávky v mililitroch = $0,117 \times$ telesná hmotnosť v kilogramoch.

Použitie u detí a dospievajúcich (vážiacich viac ako 24 kg)

NovoThirteen môžu používať deti a dospievajúci takým istým spôsobom ako dospelí na prevenciu krvácania aj v prípade výskytu krvácania.

Ak použijete viac lieku NovoThirteen, ako máte

K dispozícii sú iba obmedzené informácie o predávkovaní liekom NovoThirteen. U žiadneho z hlásených prípadov sa neprejavili príznaky ochorenia. Obráťte sa na svojho lekára, ak ste si injekčne podali viac lieku NovoThirteen, než vám bolo odporúčené.

Ak zabudnete použiť NovoThirteen

Ak si zabudnete podať NovoThirteen, obráťte sa na svojho lekára. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať NovoThirteen

Ak prestanete používať NovoThirteen, nie ste chránený proti krvácaniu. Neprestaňte používať NovoThirteen bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Lekár vám vysvetlí, čo sa môže stať, ak ukončíte liečbu, a vysvetlí vám ďalšie možnosti.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky zahŕňajú:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy (najčastejší vedľajší účinok)
- Bolesť v mieste podania injekcie
- Bolesť v nohách a ramenách
- Zvýšené množstvo malých proteínových častíc spôsobené rozpadom krvných zrazenín
- Pokles počtu niektorých druhov bielych krviniek. Znamená to, že telo môže byť náchylnejšie na infekcie
- Vznik protilátok proti faktoru XIII, ktoré nemajú vplyv na účinok tohto lieku.

Vedľajšie účinky u detí:

Vedľajšie účinky pozorované u detí sú rovnaké, ako boli pozorované u dospelých, ale vedľajšie účinky u detí môžu byť častejšie ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať NovoThirteen

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a vonkajšej škatuli po „EXP“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Keď NovoThirteen nachystáte na injekčné podanie, má sa ihneď použiť.

Roztok je číry a bezfarebný. Nepoužívajte tento liek, ak sa v ňom nachádzajú nejaké čiastočky alebo ak je po rekonštitúcii sfarbený.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NovoThirteen obsahuje

- Liečivo je katridekalog (rekombinantný koagulačný faktor XIII 2500 IU/3 ml, čo po rekonštitúcii zodpovedá koncentrácii 833 IU/ml.
- Ďalšie zložky prášku sú chlorid sodný, sacharóza a polysorbát 20, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH) a v rozpúšťadle voda na injekciu.

Ako vyzerá NovoThirteen a obsah balenia

NovoThirteen sa dodáva ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (2500 IU prášku v injekčnej liekovke a 3,2 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke s adaptérom injekčnej liekovky). Veľkosť balenia balenia 1.

Prášok je biely a rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

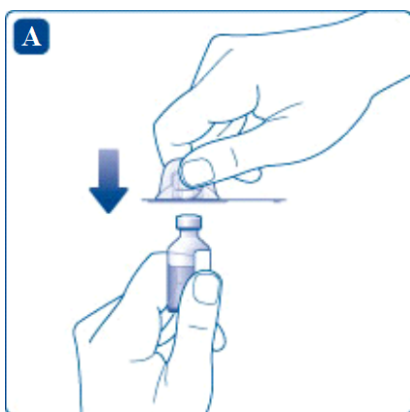
Pokyny pre používateľa lieku NovoThirteen

Na rekonštitúciu (riedenie) a podanie tohto lieku sú potrebné nasledujúce pomôcky: injekčná striekačka s objemom 10 ml alebo injekčná striekačka s vhodnou veľkosťou, vzhľadom na injekčne podávaný objem, liehové tampóny, priložený adaptér injekčnej liekovky a infúzna súprava (hadičky, motýliková ihla).



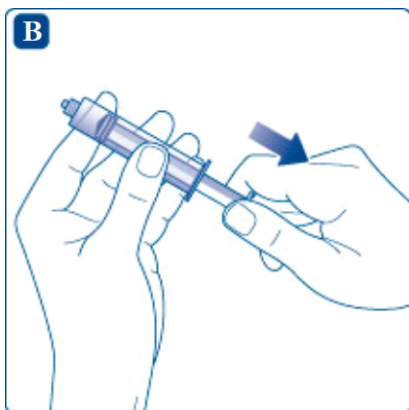
Príprava roztoku

Postupujte vždy v súlade so zásadami asepsie. Predtým ako začnete, si musíte umyť ruky. Injekčné liekovky s práškom a rozpúšťadlom nechajte zahriať na teplotu neprevyšujúcu 25°C tak, že ich podržíte v rukách, až kým nepocítite, že sú tak teplé ako vaše ruky. Odstráňte z týchto 2 injekčných liekoviek plastové viečka. Ak sú viečka uvoľnené alebo chýbajú, injekčné liekovky nepoužite. Pomocou liehových tampónov vyčistite gumové zátky na injekčných liekovkách a nechajte ich pred použitím vyschnúť.

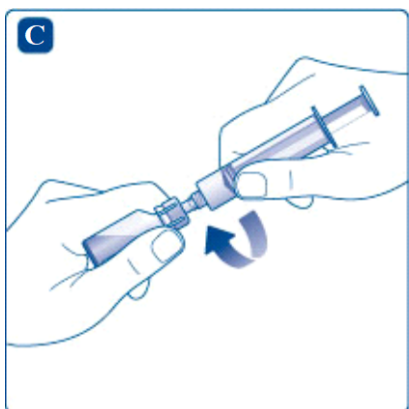


Liek sa rekonštituuje pomocou adaptéra injekčnej liekovky, ktorý je súčasťou balenia. Z adaptéra injekčnej liekovky odstráňte ochranný papier bez toho, aby ste adaptér injekčnej liekovky vybrali z ochranného krytu. Pripojte adaptér injekčnej liekovky k injekčnej liekovke s rozpúšťadlom (voda na injekciu). Dávajte pozor, aby ste sa nedotkli hrota na adaptéri injekčnej liekovky.

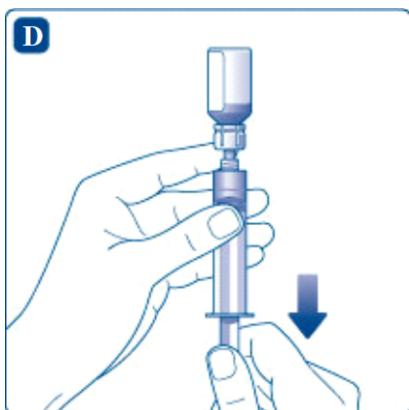
Po pripojení odstráňte z adaptéra injekčnej liekovky ochranný kryt.



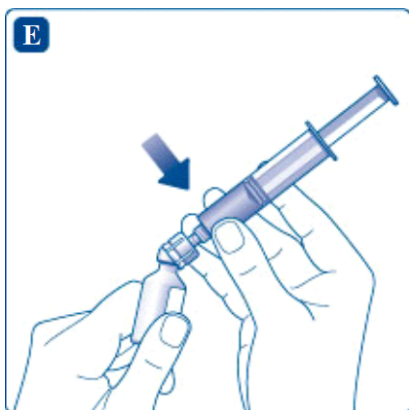
Potiahnite piest a naberte do injekčnej striekačky objem vzduchu zodpovedajúci celkovému množstvu rozpúšťadla v injekčnej liekovke s rozpúšťadlom.



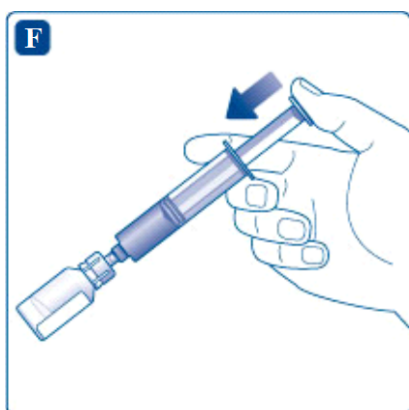
Injekčnú striekačku pevne priskrutkujte k adaptéru injekčnej liekovky na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom. Do injekčnej liekovky vstreknite vzduch stlačením piestu do polohy, až kým pocítite jasný odpor.



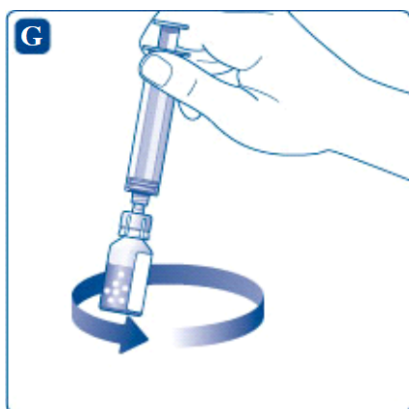
Injekčnú striekačku s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom držte hore dnom. Potiahnite piest a naberte rozpúšťadlo do injekčnej striekačky.



Odstráňte prázdnu injekčnú liekovku na rozpúšťadlo sklonením injekčnej striekačky s adaptérom injekčnej liekovky.



Pripojte adaptér injekčnej liekovky, stále pripojený na injekčnú striekačku, k injekčnej liekovke s práškom. Injekčnú striekačku držte mierne naklonenú s injekčnou liekovkou otočenou smerom dolu. Pomaly stlačte piest a vstreknite rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom. Presvedčte sa, že prúd rozpúšťadla nesmeruje priamo do prášku, pretože to by spôsobilo spenenie.



Injekčnou liekovkou jemne krúžite, kým sa všetok prášok nerozpustí. Injekčnou liekovkou netrepte, vznikala by pena.

NovoThirteen je potrebné vizuálne skontrolovať pred podaním, či neobsahuje cudzorodé (akékoľvek cudzie) častice a či nie je sfarbený. V prípade, že nevyhovuje, liek zlikvidujte.

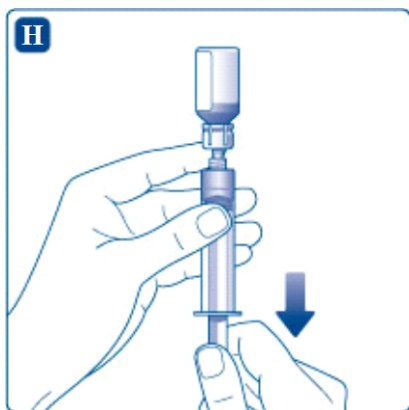
Rekonštituovaný NovoThirteen je číry, bezfarebný roztok.

Ak je potrebná väčšia dávka, postup zopakujte v ďalšej injekčnej striekačke, kým nezískate požadovanú dávku.

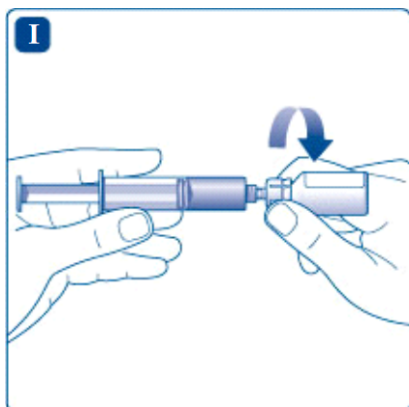
Dôležité informácie

Keď NovoThirteen nachystáte na injekčné podanie, má sa ihneď použiť.

V prípade riedenia rekonštituovaného lieku NovoThirteen je nutné postupovať podľa časti „Riedenie rekonštituovaného lieku injekčným roztokom 0,9% chloridu sodného“.



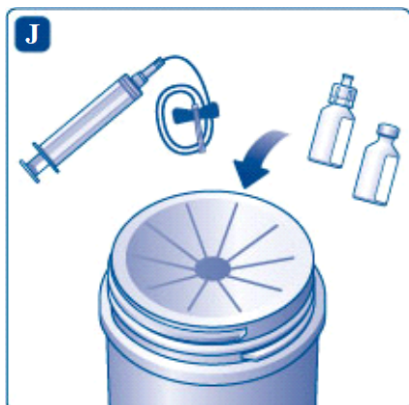
Uistite sa, že je piest úplne zatlačený (mohol byť vytlačený tlakom v injekčnej liekovke), potom otočte injekčnú striekačku hore dnom. Držte injekčnú striekačku s injekčnou liekovkou hore dnom a potiahnutím piestu naberte množstvo vypočítané na injekčné podanie.



Odskrutkujte adaptér injekčnej liekovky s injekčnou liekovkou.

Liek je teraz pripravený na injekčné podanie do žily. Postupujte pri podaní injekcie tak, ako vás naučil lekár.

Po injekcii



Injekčnú striekačku, adaptér injekčnej liekovky, infúznú súpravu a injekčné liekovky zlikvidujte bezpečným spôsobom. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vráťte do lekárne.

Pokyny na riedenie rekonštituovaného lieku NovoThirteen

Na riedenie rekonštituovaného lieku NovoThirteen sú potrebné nasledujúce pomôcky: injekčná liekovka obsahujúca injekčný roztok 0,9% chloridu sodného, 10 ml injekčná striekačka a alkoholové tampóny.

Všeobecné pokyny na riedenie

Riedenie treba urobiť v súlade s aseptickými pravidlami.

Opatrne naberte presne 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného do 10 ml injekčnej striekačky.

Pomaly vstreknite 6 ml injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného do rekonštituovaného lieku NovoThirteen v injekčnej liekovke.

Jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky miešajte roztok.

Zriedený roztok je číry, bezfarebný roztok. Skontrolujte, či injekčný roztok neobsahuje pevné častičky alebo nie je sfarbený. Ak si niečo také všimnete, zlikvidujte ho prosím.

Po zriedení pokračujte krokom H.

Akýkoľvek zvyšný materiál zo zriedeného lieku sa musí ihneď zlikvidovať.

V prípade akýchkoľvek otázok sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.