

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NovoThirteen 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2500 i.e. katridekakoga (rekombinantni koagulacijski faktor XIII) (rDNA) v 3 ml; po pripravi to ustreza koncentraciji 833 i.e./ml. Specifična aktivnost zdravila NovoThirteen je približno 165 i.e./mg beljakovine.

Učinkovina je pridobljena iz kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*) s tehnologijo rekombinantne DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bele barve, vehikel pa bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dolgotrajna profilaksa krvavitev pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem podenote A faktorja XIII (FXIII).

Zdravljenje vmesnih krvavitev med redno profilakso.

Zdravilo NovoThirteen se lahko uporablja pri vseh starostnih skupinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem redkih motenj strjevanja krvi. Prirojeno pomanjkanje podenote A faktorja XIII je treba potrditi z ustreznimi diagnostičnimi postopki, vključno z merjenjem aktivnosti faktorja XIII in imunološkim preizkusom ter z genotipizacijo, če pride v poštev.

Odmerjanje

Jakost tega zdravila izražamo v mednarodnih enotah (i.e.).

Čeprav se odmerki zdravila NovoThirteen izražajo z enakimi enotami (i.e.), kot so v uporabi pri odmernih shemah drugih zdravil, ki vsebujejo FXIII, je njegovo odmerjanje drugačno (glejte poglavje 4.4).

Profilaksa

Priporočeni odmerek za profilaktično zdravljenje je 35 i.e./kg telesne mase enkrat na mesec (vsakih 28 ± 2 dni) v intravenski bolusni injekciji.

Zdravljenje krvavitev

Če se med redno profilakso pojavi vmesna krvavitev, jo je priporočljivo zdraviti z enkratnim odmerkom 35 i.e./kg telesne mase v intravenski bolusni injekciji.

Če se krvavitev pojavi pri bolniku, ki ni na redni profilaksi, je mogoče po zdravnikovi presoji za nadzor krvavitve uporabiti enkratni odmerek 35 i.e./kg telesne mase v intravenski bolusni injekciji (glejte poglavje 4.4, "Zdravljenje po potrebi").

Glede na dejansko koncentracijo zdravila NovoThirteen je mogoče volumen (v mililitrih) za bolnike, ki tehtajo najmanj 24 kg, izračunati po naslednji formuli:

velikost odmerka v ml = 0,042 x bolnikova telesna masa (kg)

Zdravnik lahko v redkih primerih, če preprečevanje krvavitev ni ustrezno doseženo s priporočenim odmerkom 35 i.e./kg/mesec, presodi, da je treba odmerek prilagoditi. Prilagoditev odmerka se mora opirati na raven aktivnosti faktorja XIII.

Raven aktivnosti zdravila NovoThirteen je priporočljivo nadzorovati s standardnim preizkusom aktivnosti FXIII.

Manjši kirurški posegi

Manjše kirurške posege, vključno z ekstrakcijami zob, je priporočljivo opraviti v povezavi s profilaktično uporabo. V nasprotnem primeru je mogoče dati dodaten odmerek, če je treba. Odmerek mora temeljiti na ravni aktivnosti faktorja XIII.

Pediatrična populacija

Pediatričnim bolnikom odmerka zdravila NovoThirteen ni treba prilagoditi, uporabiti pa je treba odmerek 35 i.e./kg telesne mase tako za profilakso kot za zdravljenje krvavitev (glejte poglavje 5.2, "Pediatrična populacija").

Toda če pediatrični bolnik tehta manj kot 24 kg, je treba pripravljeno zdravilo NovoThirteen za ustrezno odmerjanje pri majhnih otrocih dodatno razredčiti s 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 6.6, "Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom - Uporaba pri pediatrični populaciji").

Velikost odmerka za majhne otroke je mogoče izračunati po naslednji formuli:

Velikost odmerka v ml = 0,117 x bolnikova telesna masa v kilogramih.

Uporaba korekcijskega faktorja 0,117 je povezana z natančno količino zdravila in ne z njegovo nominalno vrednostjo.

Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo je treba aplicirati takoj po rekonstituciji s počasno bolusno intravensko injekcijo; hitrost dajanja ne sme preseči 2 ml/minuto (glejte poglavje 4.4).

Za navodila o pripravi zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glede na to, da se odmerjanje in koncentracija FXIII v zdravilu NovoThirteen razlikujeta od tistih pri drugih zdravilih, ki vsebujejo FXIII, je treba posebno pozornost nameniti izračunu ustreznega odmerka za posameznega bolnika (glejte formulo za velikost odmerka, ki je navedena v poglavju 4.2).

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Prirojeno pomanjkanje podenote B FXIII

Zdravilo NovoThirteen ni učinkovito kot mesečno profilaktično zdravljenje pri bolnikih s pomanjkanjem FXIII, ki imajo prirojeno pomanjkanje podenote B FXIII. Pri takšnih bolnikih je razpolovni čas injicirane farmakološko aktivne podenote A močno zmanjšan. Preden se začne zdravljenje pri bolnikih, je torej treba določiti, katera podenota FXIII bolniku primanjkuje z ustreznimi diagnostičnimi postopki, vključno z merjenjem aktivnosti FXIII in imunološkim preizkusom ter z genotipizacijo, če pride v poštev.

Zdravljenje po potrebi

V programu kliničnega razvoja niso raziskali zdravljenja po potrebi pri bolnikih, ki niso prejeli profilaktičnega zdravljenja.

Alergijske reakcije

Zdravilo NovoThirteen vsebuje rekombinantno beljakovino, zato lahko povzroči alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Bolnike je treba seznaniti z zgodnimi znaki preobčutljivostnih reakcij (vključno s koprivnico, generalizirano urtikarijo, tiščanjem v prsih, piskajočim dihanjem, hipotenzijo) in anafilaksijo. Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti in zdravljenje z zdravilom NovoThirteen se ne sme nadaljevati.

Nastajanje zaviralcev

V kliničnih preskušanjih niso odkrili nastajanja zaviralcev v odziv na zdravljenje z zdravilom NovoThirteen. Na zaviralce je mogoče posumiti, če ni terapevtskega odziva, kar se kaže s krvavitvami ali z laboratorijskimi izvidi, vključno z aktivnostjo FXIII, ki ne doseže pričakovane ravni. V primeru suma na zaviralce je treba opraviti analizo glede protiteles.

Bolnikov, za katere je znano, da imajo nevtralizirajoča protitelesa proti FXIII, se ne sme zdraviti z zdravilom NovoThirteen brez natančnega spremljanja.

Tveganje za tromboembolične dogodke

S pripravljanim zdravilom je treba ravnati v skladu s poglavjem 6.3. Pripravljeno zdravilo je treba shranjevati pravilno, ker sicer lahko postane nesterilno, poleg tega pa se poveča količina neproteolitično aktiviranega zdravila NovoThirteen. Povečanje količine aktiviranega zdravila NovoThirteen lahko poveča tveganje za trombozo.

V primeru nagnjenosti k trombotičnim stanjem je potrebna previdnost, kajti zdravilo NovoThirteen stabilizira fibrin. Priče lahko do stabilizacije tromba, s čimer se poveča tveganje za zaporo žile.

Okvara jeter

Raziskave niso vključevale bolnikov z okvaro jeter. Zdravilo NovoThirteen pri bolnikih z okvaro jeter morda ne bo učinkovito, če je okvara jeter tako huda, da zmanjša koncentracijo podenot B FXIII. Bolnikom s hudo boleznijo jeter je treba spremljati raven aktivnosti FXIII.

Starejši bolniki

Z uporabo zdravila NovoThirteen pri starejših bolnikih s prirojenim pomanjkanjem FXIII je malo kliničnih izkušenj.

Insuficienca ledvic

V kliničnih preskušanjih niso raziskali uporabo zdravila pri bolnikih z insuficienco ledvic, ki potrebujejo dializno zdravljenje.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila NovoThirteen in drugih zdravil ni kliničnih podatkov.

Na podlagi neklinične študije (glejte poglavje 5.3) ni priporočljivo, da bi zdravilo NovoThirteen in rekombinantni aktivirani FVII (rFVIIa) uporabljali v kombinaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študij, v katerih bi pri nosečnicah raziskovali z zdravilom povezana tveganja, ni. O klinični uporabi zdravila NovoThirteen pri nosečnicah je podatkov malo, toda podatki, ki so na voljo, ne kažejo nobenih neugodnih učinkov na zdravje plodu/novorojenčka ali nosečnice. Uporaba zdravila NovoThirteen med nosečnostjo pride v poštev le, če je nedvomno klinično indicirana. Študij o vplivu zdravila NovoThirteen na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se rFXIII pri človeku izloča v materinem mleku. Izločanje rFXIII v mleku pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom NovoThirteen je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom NovoThirteen za mater.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso ugotovili vplivov na reproduktivne organe. O morebitnih vplivih zdravila na plodnost pri človeku ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo NovoThirteen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opisani neželeni učinek je »glavobol«, ki se je pojavil pri 37 % bolnikov.

Preglednica neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih je zdravilo NovoThirteen prejelo 82 bolnikov s prirojenim pomanjkanjem podenote A faktorja XIII (3112 odmerkov zdravila NovoThirteen).

Opis pogostnosti vseh neželenih učinkov, ugotovljenih pri 82 bolnikih s prirojenim pomanjkanjem FXIII, izpostavljenih v kliničnih preskušanjih, je naveden v spodnji preglednici po organskih sistemih.

Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Pogosti	levkopenija in poslabšanje nevtropenije
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti	glavobol
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti	bolečine v okončini
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	

Pogosti	bolečina na mestu injiciranja
<i>Preiskave</i>	
Pogosti	nenevtralizirajoča protitelesa
Pogosti	zvišanje fibrinskega D-dimera

Opis izbranih neželenih učinkov

Enemu bolniku s predhodno nevtropenijo sta se nevtropenija in levkopenija med zdravljenjem z zdravilom NovoThirteen rahlo poslabšali. Po prenehanju uporabe zdravila NovoThirteen se mu je število nevtrofilcev vmilo na raven, podobno tisti pred zdravljenjem z zdravilom NovoThirteen.

Nenevtralizirajoča protitelesa so opazili pri 4 od 82 izpostavljenih bolnikov s prirojenim pomanjkanjem FXIII. V vseh štirih primerih so se pojavila pri bolnikih, mlajših od 18 let (leta 8, 8, 14 in 16). Ta protitelesa so ugotovili na začetku zdravljenja z zdravilom NovoThirteen. Vsi 4 bolniki pa so prejeli vsaj 2 odmerka zdravila NovoThirteen. 3 od teh bolnikov so prenehali sodelovati v študiji in prešli na svojo prejšnjo terapijo. Eden pa je še naprej prejemal rFXIII in koncentracija protiteles se je znižala pod mejo detekcije. Protitelesa pri bolnikih niso delovala zaviralno. Prav tako v zvezi s temi protitelesi ni bilo neželenih učinkov ali krvavitev. Pojav protiteles je bil pri vseh bolnikih prehodni.

Enemu zdravemu preiskovancu se je po prvem odmerku zdravila NovoThirteen prehodno pojavil nizek titer nenevtralizirajočih protiteles. Ta protitelesa pri bolniku niso delovala zaviralno in preiskovanec v zvezi s temi protitelesi ni imel neželenih učinkov ali krvavitev. Protitelesa so izginila med 6-mesečnim spremljanjem.

V vseh primerih je bilo ugotovljeno, da nenevtralizirajoča protitelesa niso klinično pomembna.

V študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom so pri otroku s prirojenim pomanjkanjem FXIII po večletnem zdravljenju z zdravilom NovoThirteen poročali o prehodnem pojavu nenevtralizirajočih protiteles. Pojav teh protiteles ni bil povezan s kliničnimi ugotovitvami.

Pediatrična populacija

21 bolnikov je bilo starih več kot 6 in manj kot 18 let ter 6 bolnikov je bilo starih manj kot 6 let (skupaj 986 izpostavljenosti zdravilu NovoThirteen pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let). Neželeni učinki so se v kliničnih študijah pogosteje pojavljali pri bolnikih, starih med 6 in 18 let, kot pri odraslih bolnikih. Pri 3 bolnikih (14 %), starih med 6 in 18 let, so se pojavili resni neželeni učinki, pri bolnikih, starejših od 18 let, pa se resni neželeni učinki niso pojavili pri nobenem bolniku. Pri bolnikih, starih med 6 in 18 let, so na začetku zdravljenja opazili štiri primere pojava nenevtralizirajočih protiteles. 3 od teh bolnikov so končali študijo zaradi neželene reakcije. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, ni bilo opisanih protiteles proti rFXIII, trombemboličnih neželenih učinkov ali drugih težav z varnostjo zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V opisanih primerih prevelikega odmerjanja (do 2,3-krat) zdravila NovoThirteen niso opazili kliničnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, krvni koagulacijski faktorji, oznaka ATC: B02BD11.

Mehanizem delovanja

V plazmi FXIII kroži kot heterotetramer [A_2B_2], sestavljen iz 2 podenot A in 2 podenot B FXIII, povezanih z močnimi nekovalentnimi vezmi. Podenota B FXIII v obtoku deluje kot nosilna molekula podenote A in je v plazmi prisotna v presežku. Ko je podenota A FXIII vezana na podenoto B [A_2B_2], se razpolovni čas podenote A FXIII [A_2] podaljša. FXIII je proencim (protransglutaminaza), ki ga aktivira trombin v prisotnosti Ca^{2+} . Za encimsko delovanje je odgovorna podenota A FXIII. Po aktivaciji se podenota A FXIII loči od podenote B in tako izpostavi aktivno mesto podenote A. Aktivna transglutaminaza navzkrižno veže fibrin in druge beljakovine in tako poveča mehanično odpornost fibrinskega strdka ter njegovo odpornost proti fibrinolizi in pripomore k povečanju adhezije trombocitov in strdka na poškodovano tkivo.

Zdravilo NovoThirteen je podenota A rekombinantnega koagulacijskega faktorja XIII, pridobljenega v kvasovkah (*Saccharomyces cerevisiae*) s tehnologijo rekombinantne DNA. Po zgradbi je identična podenoti A človeškega FXIII [A_2]. Zdravilo NovoThirteen (podenota A) se veže na prosto podenoto B človeškega FXIII; nastane heterotetramer [rA_2B_2], ki ima podoben razpolovni čas kot endogeni [A_2B_2].

Farmakodinamični učinki

Trenutno ni na voljo označevalcev za kvantitativno oceno farmakodinamike FXIII *in vivo*. Rezultati standardnih koagulacijskih testov so normalni, kajti prizadeta je kakovost strdka. Kot indikator pomanjkanja FXIII se večinoma uporablja preizkus topnosti strdka. Vendar je ta preizkus kvalitativen in če je opravljen pravilno, je pozitiven le v primerih, ko je aktivnost FXIII v vzorcu skoraj nična.

Zdravilo NovoThirteen ima v plazmi enake farmakodinamične lastnosti kot endogeni FXIII.

Klinična učinkovitost in varnost

Za preučitev hemostatske učinkovitosti rFXIII pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem FXIII so izvedli ključno prospektivno odprto preskušanje 3. faze z enim krakom (F13CD-1725). Preskušanje je zajelo 41 bolnikov s pomanjkanjem podenote A FXIII, hemostatsko učinkovitost pa so ocenjevali z deležem krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje z zdravilom s FXIII. Uporabljena shema za odmerjanje je bila 35 i.e./kg/mesec (vsakih 28 dni $\pm$ 2 dni).

V preskušanju so med zdravljenjem z rFXIII pri štirih bolnikih zabeležili pet krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje z zdravilom s FXIII.

Ugotovljeni povprečni delež krvavitev, ki zahtevajo zdravljenje, je bil 0,138 na preiskovanca na leto. V analizi primarnega opazovanega dogodka, ki je zajela omenjeno obdobje, je bil za starost korigirani delež (število na preiskovanca na leto) krvavitev, ki so med obdobjem prejemanja rFXIII zahtevale zdravljenje, 0,048/leto (95 % interval zaupanja: od 0,009 do 0,250; ocene na podlagi modela ustrezajo povprečni starosti 26,4 leta za 41 bolnikov).

V F13CD-1725, podaljšanju preskušanja F13CD-3720, je bil ocenjeni za starost korigirani delež krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje z zdravili s FXIII, 0,021 krvavitve na preiskovanca na leto (95 % interval zaupanja: od 0,0062 do 0,073) (ocena na podlagi modela, ki ustreza povprečni starosti populacije v preskušanju 31,0 let).

Groba, za starost nekorrigirana deleža krvavitev v preskušanjih F13CD-1725 in F13CD-3720 sta bila 0,138 v prvem in 0,043 v drugem; to ustreza skupnemu številu 13 krvavitev v 223 preiskovanec-letih in kumulativnemu deležu 0,058.

Za proučitev dolgoročne varnosti rFXIII so po prihodu zdravila na trg izvedli 6-letno študijo varnosti NN1841-3868, v katero je bilo vključenih 30 bolnikov s pomanjkanjem podenote A FXIII. Ugotovili niso nobenih težav z varnostjo. Med profilakso so z rFXIII zdravili pet travmatskih krvavitev pri štirih bolnikih.

Povprečni delež krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje s FXIII je bil 0,066 krvavitve na bolnika na leto (95 % IZ: od 0,029 do 0,150).

Manjši kirurški posegi

Med študijo NN1841-3868, opravljeno po prihodu zdravila na trg, je imelo 6 bolnikov skupno 9 manjših kirurških posegov. Sedem od 9 manjših kirurških posegov je bilo opravljenih od 0 do 3 dni po zadnjem profilaktičnem odmerku rFXIII, v 1 primeru pa je bil rFXIII uporabljen po kirurškem posegu. V zadnjih 2 od 9 primerov je bil zadnji profilaktični odmerek uporabljen od 12 do 15 dni pred posegom, dodaten enkratni odmerek 23,2 i.e./kg oziroma 21,4 i.e./kg rFXIII pa je bil uporabljen pred posegom. V 8 od 9 primerov je bil hemostatski odziv zabeležen kot dober ali odličen. V zadnjem primeru o izidu niso poročali.

V preskušanju F13CD-3720, podaljšanem preskušanju ključnega preskušanja 3. faze F13CD-1725, je bilo opravljenih 12 manjših kirurških posegov pri 9 bolnikih. Vsi kirurški posegi so bili opravljeni v 1 do 21 dneh po zadnjem profilaktičnem odmerku rFXIII. Dodatnih odmerkov niso uporabili. Izid je bil v vseh 12 primerih ugoden.

Pediatrična populacija

Analize podatkov pediatričnih bolnikov, vključenih v klinična preskušanja, niso pokazale, da bi se odziv na zdravljenje razlikoval glede na starost.

Z zdravilom NovoThirteen je bilo zdravljenih enaindvajset otrok, starih med 6 in 18 let, in šest otrok, mlajših od 6 let, tako da je skupno število izpostavljenosti 986.

Otroke, starejše od 6 let, so preučili v ključnem preskušanju 3. faze (F13CD-1725) in v podaljšani študiji (F13CD-3720), v kateri je bila ocenjena varnost mesečnega nadomestnega zdravljenja z zdravilom NovoThirteen.

Šest bolnikov, mlajših od 6 let, so preučili v farmakokinetičnem preskušanju faze 3b s posameznim odmerkom (F13CD-3760) in so jih nato vključili v dolgoročno spremljevalno preskušanje (F13CD-3835), v katerem je bila ocenjena varnost in učinkovitost mesečnega nadomestnega zdravljenja z zdravilom NovoThirteen. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, med 17 let trajajočim kumulativnim spremljanjem (to pomeni v celoti 214 odmerkov) niso zabeležili epizod krvavitev, ki bi zahtevale zdravljenje. Ugotovljeno je, da priporočeni odmerek 35 i.e./kg v tej mladi populaciji zagotovi ustrezno hemostatsko kritje.

V študijo varnosti NN1841-3868, izvedeno po prihodu zdravila na trg, je bilo vključenih 13 otrok, mlajših od 18 let. Na splošno med pediatrično in odraslo populacijo niso opazili razlik v odzivu na zdravljenje ali v varnostnih značilnostih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko zdravila NovoThirteen v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem podenote A FXIII po uporabi 35 i.e./kg zdravila NovoThirteen intravensko vsak 4. teden. Farmakokinetični parametri temeljijo na aktivnosti FXIII, izmerjeni s preizkusom Berichrom. Farmakokinetični parametri so povzeti v spodnji preglednici.

Farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja Geometrična sredina (razpon)	Preskušanje F13CD-3720
Število preiskovancev	23
Starost (leta)	30,7 (7-58)
Spol	5 žensk in 18 moških

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

$C_{\max}$: največja koncentracija v plazmi

$C_{28\text{dni}}$: koncentracija v plazmi 28 dni po uporabi

$AUC_{0-\text{inf}}$: površina pod krivuljo koncentracije skozi čas od časa uporabe do neskončnosti

V_{ss} : navidezni volumen porazdelitve

$t_{1/2}$: končni razpolovni čas izločanja

MRT: povprečni čas zadrževanja

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko enkratnega odmerka zdravila NovoThirteen so pri 6 otrocih, mlajših od 6 let, ki so imeli prirojeno pomanjkanje podenote A FXIII, raziskali po enkratnem intravenskem odmerku 35 i.e./kg. Farmakokinetični parametri so prikazani v spodnji preglednici.

Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku Geometrična sredina (razpon)	Preskušanje F13CD-3760 Pediatrični bolniki
Število preiskovancev	6
Starost (leta)	2,7 (1-4)
Spol	3 ženske + 3 moški
$C_{\max}$ (i.e./ml)	0,67 (0,49-0,91)
$C_{30\text{dni}}$ (i.e./ml)	0,21 (0,05)#
$AUC_{0-\text{inf}}$ (i.e.*h/ml)	355,1 (285,3-425,6)
Očistek (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V_{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
$t_{1/2}$ (dnevi)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (h)	575 (383-871)

povprečje (std. odklon)

$C_{\max}$: največja koncentracija v plazmi
 $C_{30\text{dni}}$: koncentracija v plazmi 30 dni po uporabi
 $AUC_{0-\infty}$: površina pod krivuljo koncentracije skozi čas od časa uporabe do neskončnosti
 V_{ss} : navidezni volumen porazdelitve
 $t_{1/2}$: končni razpolovni čas izločanja
MRT: povprečni čas zadrževanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na osnovi študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih neklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Vsi izsledki v nekliničnem programu varnosti so bili povezani s pričakovanim čezmernim farmakološkim učinkom (splošna tromboza, ishemična nekroza in navsezadnje smrt) rFXIII in neproteolitično aktiviranega rekombinantnega FXIII pri odmerkih, ki so presegali (> 48-krat) največji priporočeni klinični odmerek 35 i.e./kg.

Možni sinergistični učinek kombiniranega zdravljenja z rFXIII in rFVIIa v naprednem srčno-žilnem modelu pri opicah *cynomolgus* je povzročil čezmerni farmakološki učinek (trombozo in smrt) pri manjših odmerkih kot v primeru uporabe vsake od učinkovin same zase.

Študij reproduktivne in razvojne toksičnosti pri živalih niso izvedli. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov niso ugotovili učinkov na reproduktivne organe. Genotoksičnosti in kancerogenosti niso raziskovali, ker je rFXIII endogena beljakovina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

natrijev klorid
saharoza
polisorbat 20
L-histidin
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Po pripravi je treba zdravilo aplicirati ločeno in se ga ne sme mešati z raztopinami za infundiranje ali dajati v kapalni infuziji.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po pripravi je treba zdravilo zaradi tveganja za mikrobiološko kontaminacijo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Zdravila ne zamrzujte.
Za pogoje shranjevanja pripravljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek (2500 i.e.) v viali (steklo tipa I) z zamaškom (klorobutil) in 3,2 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (bromobutil) in nastavek za vialo za pripravo zdravila.

Pakiranje z 1 kompletom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo zdravila NovoThirteen

Za pripravo in aplikacijo tega zdravila boste potrebovali: eno 10-ml brizgo (ali brizgo primerne velikosti glede na količino, ki jo morate injicirati), alkoholne zložence, priloženi nastavek za vialo in infuzijski komplet (cevke, iglo z metuljčkom).

Priprava raztopine

Vedno uporabljajte aseptičen postopek. Preden začnete, si je potrebno umiti roke. Vialo s praškom in vialo z vehiklom ogrejte na temperaturo do 25 °C, tako da ju držite v rokah. Gumijasta zamaška na vialah očistite z alkoholnima zložencema, in pustite, da se pred uporabo posušita.

Za pripravo zdravila uporabite priloženi nastavek za vialo.

Nastavek za vialo namestite na vialo z vehiklom (voda za injicije). Pazite, da se ne dotaknete konice nastavka za vialo.

Izlecite bat brizge, da boste vanjo potegnili toliko zraka, kolikor je vehikla v viali z vehiklom.

Brizgo trdno privijte na nastavek za vialo, nameščen na viali z vehiklom. S pritiskanjem bata potiskajte zrak v vialo, dokler ne začutite jasnega odpora.

Obrnite brizgo skupaj z vialo z vehiklom na glavo. Izlecite bat, da boste vehikel potegnili v brizgo.

Odstranite prazno vialo z vehiklom, tako da nagnete brizgo skupaj z nastavkom za vialo.

S klikom pritrdite nastavek za vialo, ki je še vedno nameščen na brizgo, na vialo s praškom. Počasi potiskajte bat in tako vbrizgajte vehikel v vialo s praškom. Pazite, da ne boste curka vehikla usmerili neposredno na prašek, ker bi s tem povzročili penjenje.

Previdno vrtite vialo, dokler se ves prašek ne raztopi. Vialo ne stresajte, ker to povzroči penjenje. Pripravljenega zdravila NovoThirteen je treba pred injiciranjem pregledati za vsebnost tujih delcev ali obarvanj. Če opazite kar koli od tega, zdravilo zavrzite.

Pripravljenega zdravila NovoThirteen je bistra, brezbarvna raztopina.

Če je potreben večji odmerek, ponovite postopek z ločeno brizgo, dokler potrebni odmerek ni dosežen.

Če bolnik tehta manj kot 24 kg, je treba pripravljeno zdravilo NovoThirteen razredčiti s 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje (za dodatna navodila o razredčevanju glejte poglavje "Uporaba v pediatrični populaciji").

Pomembne informacije

Ko je zdravilo NovoThirteen pripravljeno za injiciranje, ga je treba takoj uporabiti.

Injiciranje raztopine

Preden obrnete brizgo na glavo, preverite, da je bat potisnjen do konca v brizgo (morda ga je pritisk v viali nekoliko iztisnil). Držite brizgo in vialo skupaj obrnjeni na glavo in potegnite bat, tako da boste potegnili količino, izračunano za odmerek.

Odvijte nastavek za vialo skupaj z vialo.

Zdravilo je sedaj pripravljeno za injiciranje.

Varno zavržite brizgo, nastavek za vialo, infuzijski komplet in viali. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporaba v pediatrični populaciji

Razredčenje pripravljenega zdravila z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje

Če pediatrični bolnik tehta manj kot 24 kg, je treba pripravljeno zdravilo NovoThirteen za ustrezno odmerjanje pri majhnih otrocih razredčiti s 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 4.2, "Odmerjanje in način uporabe – Pediatrična populacija").

Za razredčenje pripravljenega zdravila NovoThirteen so potrebni naslednji pripomočki: viala, ki vsebuje 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 10-ml brizga in alkoholni zloženci.

Splošna navodila za razredčenje

Razredčenje je treba opraviti v aseptičnih pogojih.

Previdno izvlecite 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 10-ml brizgo.

Počasi injicirajte 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s pripravljenim zdravilom NovoThirteen.

Previdno vrtite vialo, da boste premešali raztopino.

Razredčena raztopina je bistra in brezbarvna. Preverite, da raztopina za injiciranje ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če opazite delce ali obarvanje, raztopino zavržite.

Po razredčenju nadaljujte s korakom "Injiciranje raztopine".

Ves morebitni preostanek razredčenega zdravila morate takoj zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/775/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03. september 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 24. maj 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI) , ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali v 60 dneh, kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

NovoThirteen 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
katridekakog (rDNA faktor XIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2500 i.e. katridekakoga (rekombinantni koagulacijski faktor XIII) (rDNA) v 3 ml, kar po pripravi ustreza koncentraciji 833 i.e./ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: natrijev klorid, saharoza, polisorbit 20, L-histidin, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
2500 i.e. praška v viali
3,2 ml vehikla v viali
nastavek za vialo za pripravo zdravila

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:
Po pripravi zdravilo uporabite takoj zaradi tveganja za mikrobiološko kontaminacijo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/775/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NovoThirteen

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za vialo s praškom

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

NovoThirteen 2500 i.e.
prašek za injiciranje
katridekalog
i.v. uporaba (po pripravi)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2500 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za vialo z vehiklom

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za NovoThirteen
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3,2 ml

6. DRUGI PODATKI

Za pripravo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NovoThirteen 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

katridekakog (rekombinantni koagulacijski faktor XIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo NovoThirteen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NovoThirteen
3. Kako uporabljati zdravilo NovoThirteen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NovoThirteen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NovoThirteen in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo NovoThirteen

Zdravilo NovoThirteen vsebuje učinkovino katridekakog, ki je enaka človeškemu koagulacijskemu faktorju XIII - encimu, ki je potreben za pravilno strjevanje krvi. Zdravilo NovoThirteen nadomesti manjkajoči faktor XIII in pomaga stabilizirati začetni krvni strdek, tako da okrog njega ustvari mrežico.

Za kaj uporabljamo zdravilo NovoThirteen

Zdravilo NovoThirteen uporabljamo za preprečevanje krvavitev pri bolnikih, ki jim primanjkuje ali nimajo dela faktorja XIII, imenovanega podenota A.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NovoThirteen

Pomembno je, da zdravilo NovoThirteen za injiciranje uporabite takoj po pripravi.

Ne uporabljajte zdravila NovoThirteen:

- če ste alergični na katridekakog ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila NovoThirteen se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli večje tveganje za nastanek krvnih strdkov (tromboza), kajti zdravilo NovoThirteen lahko utrdi že obstoječi krvni strdek,
- če imate ali ste kdaj imeli okvaro jeter.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom:

- če se vam med zdravljenjem z zdravilom NovoThirteen pojavi spontana krvavitev in/ali krvavitev zahteva zdravljenje.

- če se vam pojavi alergična reakcija na zdravilo NovoThirteen. Med znaki so lahko koprivnica, srbečica, otekanje, težave pri dihanju, nizek krvni tlak (bledost in hladnost kože, pospešen srčni utrip), vrtoglavica in potenje.

Druga zdravila in zdravilo NovoThirteen

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila NovoThirteen ni priporočljivo uporabljati skupaj z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIIa (to je drug faktor strjevanja krvi).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ali menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Zdravilo NovoThirteen vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo NovoThirteen

Vaše zdravljenje mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem redkih motenj strjevanja krvi.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Preden se zdravilo NovoThirteen uporabi za injiciranje, ga je treba pripraviti. Prosimo, glejte Navodila za uporabnika zdravila NovoThirteen.

Zdravilo NovoThirteen se injicira v veno. Vaš odmerek bo odvisen od vaše telesne mase. Običajen odmerek za preprečevanje krvavitve je 35 i.e. na kilogram telesne mase. Injekcije se dajejo enkrat na mesec (vsakih 28 ± 2 dni).

Če se vam pojavi krvavitev, se morate posvetovati z zdravnikom, ki bo presodil, ali potrebujete injekcijo.

Zdravilo NovoThirteen je treba injicirati s hitrostjo, ki ne presega 2 ml/minuto.

Glede na koncentracijo raztopine NovoThirteen je mogoče velikost odmerka, ki ga je treba injicirati (v mililitrih) izračunati po formuli:

odmerek v mililitrih = $0,042 \times$ vaša telesna masa v kilogramih.

Uporabljati smete le predpisani odmerek, ki vam ga je zdravnik izračunal po tej formuli, kajti običajni odmerek in koncentracija zdravila NovoThirteen se razlikujeta od tistih pri drugih zdravilih, ki vsebujejo faktor XIII.

Zdravnik lahko odmerek prilagodi, če je to potrebno.

Uporaba pri majhnih otrocih

Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 24 kg, je treba pripravljeno zdravilo NovoThirteen za ustrezno odmerjanje pri majhnih otrocih dodatno razredčiti s 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za več informacij glejte poglavje "Navodila za uporabnika zdravila NovoThirteen – Navodila za razredčenje pripravljene zdravila NovoThirteen".

Velikost odmerka pripravljene zdravila NovoThirteen, razredčenega s 6,0 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje, je mogoče izračunati po naslednji formuli:

Velikost odmerka v mililitrih = $0,117 \times$ bolnikova telesna masa v kilogramih.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 24 kg

Zdravilo NovoThirteen se lahko pri mladostnikih in otrocih uporablja na enak način kot pri odraslih, tako za preprečevanje krvavitav kot za njihovo zdravljenje, če se pojavijo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila NovoThirteen, kot bi smeli

Informacij o prevelikem odmerjanju zdravila NovoThirteen je malo. V nobenem od opisanih primerov ni bilo bolezenskih znakov. Če ste si injicirali več zdravila NovoThirteen, kot vam je bilo naročeno, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo NovoThirteen

Če ste si pozabili dati injekcijo zdravila NovoThirteen, se posvetujte z zdravnikom. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo NovoThirteen

Če prenehate uporabljati zdravilo NovoThirteen, niste več zaščiteni pred krvavitvami. Ne prenehajte uporabljati zdravila NovoThirteen, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Zdravnik vam bo pojasnil, kaj se lahko zgodi, če prekinete zdravljenje, in se bo z vami pogovoril o drugih možnostih.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol (najpogostejši neželeni učinek)
- bolečina na mestu injiciranja
- bolečine v nogah in rokah
- večja količina drobnih beljakovinskih delcev, nastalih zaradi razgradnje krvnih strdkov
- zmanjšanje števila nekaterih vrst belih krvnih celic; to pomeni, da je lahko vaše telo dovzetnejše za okužbe
- pojav protiteles proti koagulacijskem faktorju XIII, ki ne vplivajo na učinek zdravila

Neželeni učinki pri otrocih:

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih, so enaki tistim, ki so jih opazili pri odraslih, vendar pa so lahko neželeni učinki pri otrocih pogostejši kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NovoThirteen

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko je zdravilo NovoThirteen pripravljeno, ga morate takoj uporabiti.

Raztopina je bistra in brezbarvna. Če so po pripravi zdravila v njem delci ali je obarvano, zdravila ne uporabite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NovoThirteen

- Učinkovina je katridekalog (rekombinantni koagulacijski faktor XIII): 2500 i.e./3 ml, kar po pripravi ustreza koncentraciji 833 i.e./ml.
- Druge sestavine zdravila v prašku so natrijev klorid, saharoza, polisorbit 20, L-histidin, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) ter natrijev hidroksid (za uravnavanje pH). Sestavina vehikla je voda za injekcije.

Izgled zdravila NovoThirteen in vsebina pakiranja

Zdravilo NovoThirteen je na voljo kot prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (2500 i.e. praška v viali in 3,2 ml vehikla v viali, z nastavkom za vialo).

Pakiranje z enim kompletom zdravila.

Prašek je bele barve, vehikel pa je bister in brezbarven.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd

Danska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

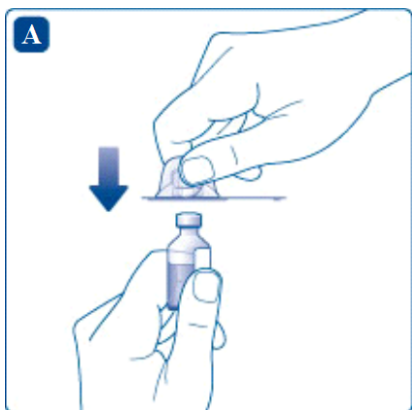
Navodila za uporabnika zdravila NovoThirteen

Za pripravo in dajanje tega zdravila boste potrebovali: eno 10-ml brizgo (ali brizgo primerne velikosti glede na količino, ki jo morate injicirati), alkoholne zložence, priloženi nastavek za vialo in infuzijski komplet (cevke, iglo z metuljčkom).



Priprava raztopine

Vedno uporabljajte aseptičen postopek. Preden začnete je pomembno, da si umijete roke. Vialo s praškom in vialo z vehiklom ogrejte na temperaturo do 25 °C, tako da ju držite v rokah dokler nista tako topli, kot vaše roke. Odstranite plastična pokrovčka z obeh vial. Če zaščitni pokrovček ne sedi trdno ali ga sploh ni, viale ne uporabite. Gumijasta zamaška na vialah očistite z alkoholnimi zloženci in pustite, da se pred uporabo posušita.



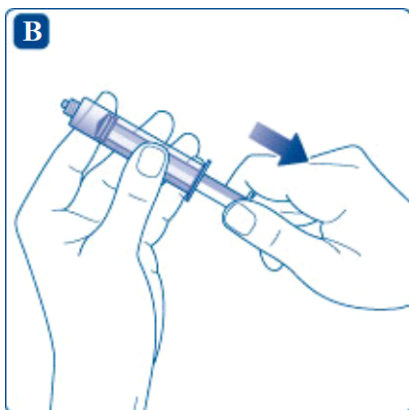
Za pripravo zdravila uporabite priloženi nastavek za vialo.

Z nastavka za vialo odstranite zaščitni papir, vendar nastavka ne vzemite iz zaščitnega pokrovčka.

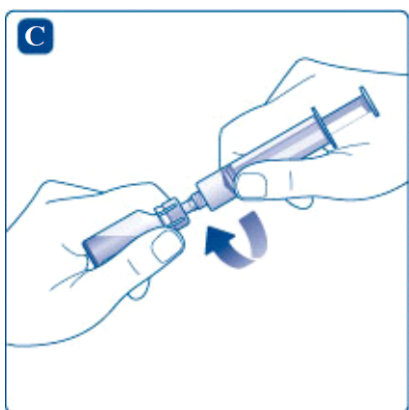
Nastavek za vialo namestite na vialo z vehiklom (voda za injekcije).

Pazite, da se ne dotaknete konice nastavka za vialo.

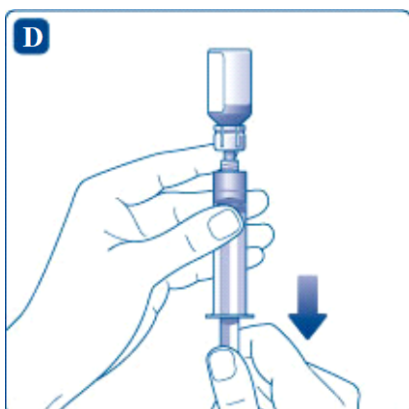
Ko je nastavek za vialo nameščen, z njega odstranite zaščitni pokrovček.



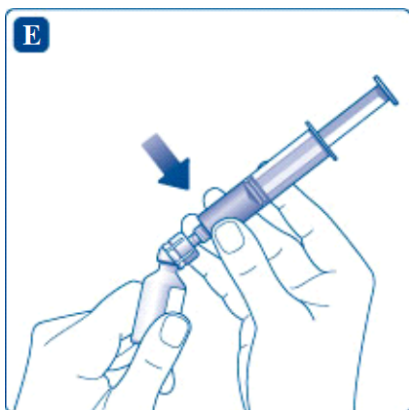
Izlecite bat brizge, da boste vanjo potegnili toliko zraka, kolikor je vehikla v viali z vehiklom.



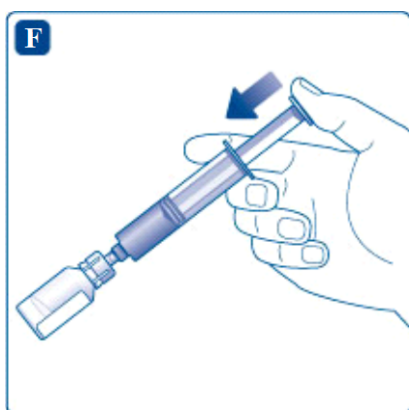
Brizgo trdno privijte na nastavek za vialo, nameščen na viali z vehiklom. S pritiskanjem bata potiskajte zrak v vialo, dokler ne začutite jasnega odpora.



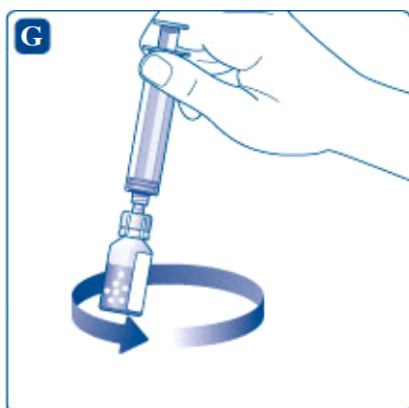
Držite brizgo in vialo skupaj obrnjeni na glavo. Potegnite bat, tako da boste potegnili vehikel v brizgo.



Odstranite prazno vialo z vehiklom, tako da nagnete brizgo skupaj z nastavkom za vialo.



S klikom pritrdite nastavek za vialo, ki je še vedno nameščen na brizgo, na vialo s praškom. Držite brizgo rahlo nagnjeno, tako da je vstavljena viala spodaj. Počasi potiskajte bat in tako vbrizgajte vehikel v vialo s praškom. Pazite, da ne boste curka vehikla usmerili neposredno na prašek, ker bi s tem povzročili penjenje.

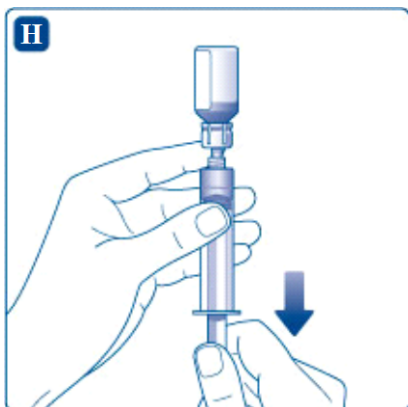


Previdno vrtite vialo, dokler se prašek ne raztopi. Viale ne stresajte, ker to povzroča penjenje. Pripravljeno zdravilo NovoThirteen je treba pred injiciranjem pregledati za vsebnost tujih delcev ali obarvanj. Če opazite kar koli od tega, zdravilo zavržite. Pripravljeno zdravilo NovoThirteen je bistra, brezbarvna raztopina. Če potrebujete večji odmerek, ponovite postopek z ločeno brizgo, dokler ne dosežete potrebnega odmerka.

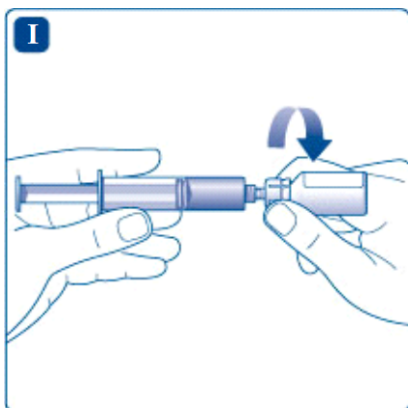
Pomembne informacije

Ko je zdravilo NovoThirteen pripravljeno za injiciranje, ga morate uporabiti takoj.

Če je treba pripravljeno zdravilo NovoThirteen razredčiti, pojdite na poglavje "Razredčenje pripravljenega zdravila z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje".



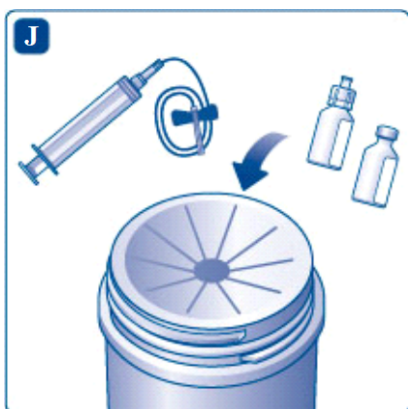
Preden obrnete brizgo na glavo, poskrbite, da bo bat potisnjen do konca (morda ga je pritisk v viali nekoliko iztisnil). Držite brizgo in vialo skupaj obrnjeni na glavo in potegnite bat, tako da boste potegnili količino, izračunano za injekcijo.



Odvijte nastavek za vialo skupaj z vialo.

Zdravilo je zdaj pripravljeno za injiciranje v veno. Pri tem se držite navodil za injiciranje, ki ste jih dobili od zdravnika.

Po injiciranju



Varno zavržite brizgo, nastavek za vialo, infuzijski komplet in viali. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za razredčenje pripravljenega zdravila NovoThirteen

Za razredčenje pripravljenega zdravila NovoThirteen so potrebni naslednji pripomočki: viala, ki vsebuje 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 10-ml brizga in alkoholni zloženci.

Splošna navodila za razredčenje

Razredčenje je treba opraviti v aseptičnih pogojih.

Previdno izvlecite 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 10-ml brizgo.

Počasi injicirajte 6 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s pripravljenim zdravilom NovoThirteen.

Previdno vrtite vialo, da boste premešali raztopino.

Razredčena raztopina je bistra in brezbarvna. Preverite, da raztopina za injiciranje ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če opazite delce ali obarvanje, raztopino zavrzite.

Po razredčenju nadaljujte s korakom H.

Ves morebitni preostanek razredčenega zdravila morate takoj zavreči.

Če imate kakšno vprašanje, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.