

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoThirteen 2500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää katriidekakogia (rekombinantti hyytymistekijä XIII) (rDNA): 2500 IU 3 ml:ssa, vastaten liuottamisen jälkeen vahvuutta 833 IU/ml. NovoThirteen-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 165 IU/mg proteiinia.

Vaikuttava aine on tuotettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae*) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista ja liuotin on kirkasta ja väritöntä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkäaikainen verenvuotojen ehkäisy potilaille, joilla on synnynnäinen hyytymistekijä XIII A-alayksikön puutos. Lämpivuotojen hoito säännöllisen estohoidon aikana. NovoThirteen-valmistetta voidaan käyttää kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan harvinaisten verenvuototautien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Synnynnäinen hyytymistekijä XIII A-alayksikön puutos pitää varmistaa asiaankuuluvien diagnostisten menetelmien, joihin kuuluu tekijä XIII:n aktiivisuus- ja immuunimääritys ja tarvittaessa genotyypin määrittäminen.

Annostus

Tämän lääkevalmisteen vahvuus ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Vaikka vahvuus ilmoitetaan samoina yksikköinä (IU), NovoThirteen-valmisteen annostus on erilainen kuin muiden tekijä XIII:a sisältävien valmisteiden (ks. kohta 4.4).

Estohoito

Suosittelava annos estohoidossa on 35 IU/kg kerran kuukaudessa (joka 28. päivä ± 2 päivää). Annos annetaan bolusinjektiona laskimoon.

Verenvuotojen hoito

Jos säännöllisen estohoidon aikana ilmenee läpivuoto, suositeltava hoito on 35 IU/kg:n kerta-annos bolusinjektiona laskimoon.

Jos verenvuotoja ilmenee potilaalla, joka ei saa säännöllistä estohoitoa, voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan antaa 35 IU/kg:n kerta-annos bolusinjektiona laskimoon verenvuodon saamiseksi hallintaan (ks. kohta 4.4 ”Tarvittaessa annettava hoito”).

NovoThirteen-valmisteen todelliseen konsentraatioon perustuen vähintään 24 kg painaville potilaille annettava tilavuus (millilitroina) voidaan laskea alla olevan kaavan mukaan:

Annoksen tilavuus millilitroina = 0,042 x potilaan paino (kg)

Lääkäri voi tarvittaessa muuttaa annosta tilanteissa, joissa verenvuotoa ei pystytä tarpeeksi ehkäisemään suositellulla 35 IU/kg/kuukausiannoksella.

Annoksen säätäminen perustuu tällöin tekijän XIII aktiivisuustasoihin.

NovoThirteen-valmisteen aktiivisuustason seurannassa suositellaan käytettäväksi tavanomaista tekijän XIII aktiivisuusmäärittystä.

Pienet leikkaukset

Pienten leikkausten, mukaan lukien hampaiden poistojen, yhteydessä on suositeltavaa noudattaa estohoidon annostusta. Vaihtoehtoisesti voidaan tarvittaessa antaa ylimääräinen annos. Annoksen on perustuttava tekijän XIII aktiivisuustasoihin.

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse säätää, kun NovoThirteen-valmistetta käytetään pediatrialle potilaille, ja sekä estohoidossa että verenvuotojen hoidossa on käytettävä annosta 35 IU/kg (ks. kohta 5.2 ”Pediatriset potilaat”).

Jos pediatriinen potilas kuitenkin painaa alle 24 kg, liuotettu NovoThirteen pitää laimentaa edelleen 6 ml:lla 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä (ks. kohta 6.6 ”Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet – Käyttö pediatrialle”).

NovoThirteen-valmisteen annoksen tilavuus pienille lapsille voidaan siis laskea käyttäen alla olevaa kaavaa:

Annoksen tilavuus millilitroina = $0,117 \times$ paino kilogrammoina.

Korjauskertoimen 0,117 laskeminen liittyy valmisteen täsmälliseen määrään, ei nimellismäärään.

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto kerrotaan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Laskimoon.

Valmiste pitää antaa välittömästi liuottamisen jälkeen hitaana iv-bolusinjektiona enintään nopeudella 2 ml minuutissa, ks. kohta 4.4.

Ennen antoa ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistuksesta liuokseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oikean annoksen laskemiseen yksittäiselle potilaalle pitää kiinnittää erityistä huomiota, koska annostus ja tekijä XIII:n konsentraatio ovat NovoThirteen-valmisteella erilaiset kuin muilla tekijä XIII:a sisältävillä valmisteilla (katso annoksen tilavuuden laskemiskaava kohdasta 4.2).

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Synnynäinen tekijä XIII B-alayksikön puutos

NovoThirteen ei ole tehokas hyytymistekijä XIII puutoksesta kärsiville potilaille, jos sitä käytetään kuukausittain verenvuotojen ehkäisyyn potilaille, joilla on synnynäinen tekijä XIII B-alayksikön puutos. Tekijä XIII B-alayksikön puutokseen liittyy huomattavasti lyhentynyt annetun farmakologisesti aktiivisen A-alayksikön puoliintumisaika. Potilaiden alayksikön puutos pitää määrittää ennen hoitoa asiaankuuluvien diagnostisten menetelmien, joihin kuuluu tekijä XIII:n aktiivisuus- ja immuunimääritys ja tarvittaessa genotyyppin määrittäminen.

Tarvittaessa annettava hoito

Kliinisessä kehitysohjelmassa ei tutkittu tarvittaessa annettavaa hoitoa potilailla, jotka eivät saaneet estohoitoa.

Allergiset reaktiot

Koska NovoThirteen sisältää rekombinanttia proteiinia, se voi aiheuttaa allergisia reaktioita, anafylaktiset reaktiot mukaan lukien. Potilaille on kerrottava yliherkkyysoireet (mukaan lukien nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristus rinnassa, hengityksen vinkuminen, alhainen verenpaine) ja anafylaksiasta. Jos allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita ilmenee, NovoThirteen-valmisteen anto lopetetaan välittömästi eikä sitä saa sen jälkeen enää antaa.

Inhibiittorien kehittyminen:

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu inhibiittoreiden muodostumista NovoThirteen-hoidolle. Inhibiittoreita voidaan epäillä terapeuttisen vasteen puuttuessa, mikä ilmenee vuotona tai joka todetaan laboratoriotutkimuksella, kuten jos tekijän XIII aktiivisuus ei saavuta odotettua tasoa. Inhibiittoreita epäiltäessä tehdään vasta-aineanalyysi.

Potilaita, joilla tiedetään olevan neutraloivia vasta-aineita tekijää XIII kohtaan, ei pidä hoitaa NovoThirteen-valmisteella ilman tarkkaa seuranta.

Tromboemboolian riski:

Liuotettua valmistetta täytyy käsitellä kohdan 6.3 mukaisesti.

Liuottamisen jälkeen on vältettävä väärää säilytystä, koska se voi johtaa steriiliyden menetykseen ja nostaa ei-proteolyttisesti aktivoituneen NovoThirteen-valmisteen pitoisuuksia. Aktivoituneen NovoThirteen-valmisteen pitoisuuden nousu voi lisätä tromboosin vaaraa.

NovoThirteen-valmisteen fibriniä stabiloivan vaikutuksen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on taipumusta tromboosin kehittymiselle. Trombin stabilointi voi lisätä riskiä verisuonten tukkeutumiseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu. NovoThirteen-valmiste ei ehkä ole tehokas maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jos vajaatoiminta on niin vaikeaa, että se aiheuttaa laskua tekijä XIII B-alayksikön pitoisuuksissa. Tekijä XIII:n aktiivisuustaso on määritettävä potilailta, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Äkkäät potilaat

NovoThirteen-valmisteen annosta iäkkäille, synnynnäistä tekijä XIII:n puutosta sairastaville potilaille on rajoitetusti kliinistä kokemusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaita, joilla on dialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta, ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

NovoThirteen-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ole saatavilla kliinistä tietoa.

Koe-eläintutkimusten perusteella (ks. kohta 5.3) NovoThirteen-valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdessä rekombinantin, aktivoituneen tekijä VII:n (rFVIIa) kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lääkkeeseen liittyviä riskejä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. NovoThirteen-valmisteen kliinisestä käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja, eikä saatavilla olevien tietojen perusteella ole havaittu haitallisia vaikutuksia sikiön, vastasyntyneen lapsen tai raskaana olevan naisen terveyteen. NovoThirteen-valmisteen käyttöä raskauden aikana voidaan harkita vain, jos se on selvästi aiheellista.

NovoThirteen-valmistetta koskevia lisääntymistutkimuksia eläimillä ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä erittykö rekombinantti tekijä XIII (rFXIII) ihmisen rintamaitoon. rFXIII:n erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Päätös, jatketaanko/eikö jatketa rintaruokintaa tai jatketaanko/eikö jatketa NovoThirteen-hoitoa tehdään ottaen huomioon rintaruokinnan hyöty lapselle ja NovoThirteen-hoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Koe-eläintutkimuksissa ei ole todettu vaikutuksia lisääntymiselimiin. Mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole ihmisillä tutkittua tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

NovoThirteen-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus on "päänsärky", jota on raportoitu 37 %:lla potilaista.

Taulukoitu haittavaikutuslista

Kliinisissä tutkimuksissa NovoThirteen-valmistetta on annettu 82:lle synnynnäistä tekijä XIII A-alayksikön puutosta sairastavalle potilaalle (3112 annosta NovoThirteen-valmistetta).

Kaikkien haittavaikutusten esiintymistiheyksien kuvaukset 82:ltä synnynnäistä tekijä XIII puutosta sairastavalta potilaalta, jotka saivat NovoThirteen-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa, on esitetty alla olevassa taulukossa elinryhmittäin.

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavan yleisen tavan mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vähenevässä järjestyksessä.

<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Leukopenia ja pahentunut neutropenia
<i>Hermosto</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Päänsärky
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kipu raajoissa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kipu pistoskohdassa
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ei-neutraloivat vasta-aineet
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Fibriinin D-dimeerin nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yhdellä neutropeenillä potilaalla neutropenia hieman vaikeutui ja ilmeni leukopeniaa NovoThirteen-hoidon aikana. Kun NovoThirteen-hoito keskeytettiin, potilaan neutrofiilimäärä palautui samalle tasolle, jossa se oli ollut ennen NovoThirteen-hoitoa.

Ei-neutraloivia vasta-aineita on todettu neljällä 82:sta synnynnäistä tekijä XIII puutosta sairastavalla potilaalla, jotka saivat NovoThirteen-valmistetta. Nämä neljä tapausta (ei-neutraloivia vasta-aineita) todettiin alle 18-vuotiailla potilailla (iät 8, 8, 14 ja 16 vuotta). Vasta-aineita todettiin NovoThirteen-hoidon alussa. Kaikki neljä potilasta saivat vähintään 2 annosta NovoThirteen-valmistetta. Kolme potilaista keskeytti tutkimuksen ja palasi käyttämään aiempaa hoitoaan. Yksi jatkoi tekijä XIII:n käyttöä ja vasta-aineet vähenivät alle havaitsemisrajan. Vasta-aineilla ei ollut inhibitorista vaikutusta eikä potilailla esiintynyt mitään niihin liittyviä haittavaikutuksia tai verenvuotoa. Vasta-aineet olivat ohimeneviä kaikilla potilailla.

Yhdellä terveellä koehenkilöllä kehittyi matalatitterisiä, ohimeneviä, ei-neutraloivia vasta-aineita ensimmäisen NovoThirteen-annoksen saannin jälkeen. Vasta-aineilla ei ollut inhibitorista aktiivisuutta, eikä koehenkilöllä esiintynyt mitään niihin liittyviä haittavaikutuksia tai verenvuotoa. Vasta-aineet hävisivät 6 kuukauden seurannassa.

Kaikissa tapauksissa todettiin, että ei-neutraloivilla vasta-aineilla ei ollut kliinistä merkitystä.

Yhdessä myyntiluvan jälkeen tehdyssä turvallisuustutkimuksessa todettiin ohimeneviä, ei-neutraloivia vasta-aineita lapsella, jolla oli synnynnäinen tekijä XIII puutos. Vasta-aineet todettiin useita vuosia kestäneen NovoThirteen-hoidon jälkeen. Näihin vasta-aineisiin ei liittynyt kliinisiä löydöksiä.

Pediatriset potilaat

21 potilasta oli 6-18 vuoden ikäisiä ja 6 potilasta oli alle 6-vuotiaita (NovoThirteen-valmisteen kokonaisaltistus pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaita) oli 986).

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia raportoitiin aikuisia useammin potilailla, joiden ikä oli 6 vuodesta alle 18 vuoteen. Vakavia haittavaikutuksia raportoi kolme 6–18-vuotiasta potilasta (14 %) verrattuna ei yhteenkään yli 18-vuotiaaseen potilaaseen. Neljälle 6–18-vuotiaalle potilaalle kehittyi ei-neutraloivia vasta-aineita hoidon alussa. Kolme näistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutuksen vuoksi.

Alle 6-vuotiailla potilailla ei raportoitu anti-rFXIII-vasta-aineita, tromboembolisia haittatapahtumia tai muita turvallisuustapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

NovoThirteen-valmisteella raportoiduissa jopa 2,3-kertaisissa yliannostustapauksissa ei ole havaittu kliinisiä oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit, Veren hyytymistekijät, ATC-koodi: B02BD11.

Vaikutusmekanismi

Plasmassa tekijä XIII kiertää heterotetrameerinä [A₂B₂], joka koostuu kahdesta tekijä XIII A-alayksiköstä ja kahdesta tekijä XIII B-alayksiköstä. Niitä pitää yhdessä voimakkaat, ei-kovalenttiset keskinäiset vaikutukset.

Hyytymistekijä XIII B-alayksikkö toimii kantajamolekyylinä tekijä XIII A-alayksikölle ja sitä on plasmassa ylimäärä. Kun tekijä XIII A-alayksikkö on sitoutunut tekijä XIII B-alayksikköön [A₂B₂], tekijä XIII A-alayksikön [A₂]

puoliintumisaika on pidentynyt. Tekijä XIII on proentsyymi (protransglutaminaasi), joka aktivoituu trombiinin vaikutuksesta, kun kalsiumia (Ca²⁺) on saatavilla. Entsymaattinen aktiivisuus on tekijä XIII A-alayksikössä.

Aktivoituessaan tekijä XIII A-alayksikkö erottautuu tekijä XIII B-alayksiköstä ja siten paljastaa tekijä XIII A-alayksikön aktiivisuuspaikan. Aktiivi transglutaminaasi silloittaa fibrinin ja muut proteiinit, mikä johtaa mekaanisen lujisuuden vahvistumiseen ja fibrinihyytymän resistenssiin fibrinolyysiä vastaan sekä myötävaikuttaa tehokkaampaan verihituleiden ja hyytymän tarttumiseen vaurioituneeseen kudokseen.

NovoThirteen on rekombinantti hyytymistekijä XIII A-alayksikkö, joka on tuotettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae*) yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Se on rakenteellisesti identtinen ihmisen tekijä XIII A-alayksikön [A₂] kanssa. NovoThirteen (A-alayksikkö) sitoutuu vapaaseen ihmisen tekijä XIII B-alayksikköön muodostaen heterotetrameerin [rA₂B₂], jolla on samanlainen puoliintumisaika kuin endogeenisellä tetrameerilla [A₂B₂].

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tällä hetkellä ei ole olemassa merkkiaineita, joiden avulla voitaisiin arvioida määrällisesti tekijä XIII:n *in vivo* -farmakodynaamikkaa. Vakiohyytymistestien tulokset ovat normaaleja, koska vaikutus kohdistuu hyytymän laatuun. Hyytymän liukenemisanalyysia käytetään laajalti tekijä XIII puutoksen mittarina, mutta analyysi on laadullinen, ja kun se tehdään oikein, testi on positiivinen vain kun tekijä XIII:n aktiivisuus näytteessä on lähellä nollaa.

On osoitettu, että NovoThirteen-valmisteella on samat farmakodynaamiset ominaisuudet plasmassa kuin endogeenisellä tekijä XIII:lla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Keskeisessä, avoimessa, yksihaarisessa faasin 3 seurantatutkimuksessa (F13CD-1725), johon kuului 41 tekijä XIII A-alayksikön puutosta sairastavaa potilasta, tutkittiin rekombinantin tekijä XIII:n (rFXIII) verenvuotoa ehkäisevää tehoa potilaille, joilla oli synnynnäinen tekijä XIII puutos. Tehon riittämättömyys määriteltiin sellaisten vuotojen määrästä, joissa tarvittiin hoidoksi tekijä XIII:a sisältävää valmistetta. Käytetty annostuskaava oli 35 IU/kg/kuukausi (joka 28. päivä \pm 2 päivää).

Tutkimuksessa oli rFXIII-hoidon aikana viisi tekijä XIII -valmistetta vaativaa vuototapausta neljällä potilaalla.

Hoitoa vaativien vuotojen keskiarvo oli 0,138/potilasvuosi. Kyseisen ajanjakson ensisijaisen päätetapahtuman analyysissä ikävakioitu, hoitoa vaativa vuotomäärä (määrä/potilasvuosi) rFXIII-hoitojakson aikana oli 0,048/vuosi (95 % CI: 0,009–0,250; malliin perustuva arvio vastaten 41:n potilaan keski-ikää 26,4 vuotta).

Tutkimuksen F13CD-1725 ja jatkotutkimuksen F13CD-3720 ikävakioitu vuotomäärä, joka vaati hoitoa tekijä XIII:a sisältävällä valmisteella, oli arvioitu olevan 0,021 vuotoa/potilasvuosi (95 % CI: 0,0062; 0,073) (malliin perustuva arvio vastaten tutkimuspopulaation keski-ikää 31,0 vuotta).

Kahdessa tutkimuksessa (F13CD-1725 ja F13CD-3720) ikävakiomattomat vuotomäärät olivat 0,138 ja 0,043 vuotoa, vastaten yhteensä 13 vuotoa yli 223 potilasvuodessa, ja yhdistetty vuotomäärä oli 0.058 vuotoa.

Rekombinantin tekijä XIII:n (rFXIII) pitkän aikavälin turvallisuuden selvittämiseksi tehtiin 6 vuotta kestänyt myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus NN1841-3868, johon osallistui 30 potilasta, joilla oli tekijän XIII A-alayksikön puutos. Turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei havaittu. Viittä traumaattista verenvuotoa, jotka ilmenivät neljällä potilaalla, hoidettiin rFXIII:lla estohoidon aikana.

Hoitoa tekijä XIII:lla vaatineiden verenvuotojen keskimääräinen määrä oli 0,066 verenvuotoa/potilas/vuosi (95 % CI: 0,029–0,150).

Pienet leikkaukset

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen NN1841-3868 aikana kuudelle potilaalle tehtiin yhteensä 9 pientä leikkausta. Yhdeksästä pienestä leikkauksesta seitsemän tehtiin 0–3 päivää rFXIII-estohoidon viimeisen annoksen saamisen jälkeen, ja yhdessä tapauksessa rFXIII-annos annettiin leikkauksen jälkeen. Kahdessa viimeisessä tapauksessa yhdeksästä estohoidon viimeinen annos annettiin 12–15 päivää ennen leikkausta, ja ennen leikkausta annettiin ylimääräinen kerta-annos rFXIII:a (23,2 IU/kg ja 21,4 IU/kg). Yhdeksästä tapauksesta kahdeksassa hemostaattisen vasteen ilmoitettiin olevan hyvä tai erinomainen. Viimeisen tapauksen lopputulosta ei raportoitu.

F13CD-3720-tutkimuksessa, joka oli keskeisen faasin 3 F13CD-1725-tutkimuksen jatkotutkimus, tehtiin 12 pientä leikkausta 9 potilaalle. Kaikki leikkaukset tehtiin 1–21 päivän kuluessa rFXIII-estohoidon viimeisen annoksen saamisen jälkeen. Ylimääräisiä annoksia ei annettu. Hoitotulos oli kaikissa 12 tapauksessa hyvä.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa olleista pediatriasta potilaista saadun tiedon mukaan ikä ei vaikuta hoitovasteeseen.

NovoThirteen-valmistetta on annosteltu 21:lle 6–alle 18-vuotiaalle ja kuudelle alle 6-vuotiaalle lapselle, yhteensä annoksia on annettu 986.

Yli 6-vuotiaita lapsia on tutkittu keskeisissä faasi 3 -tutkimuksessa F13CD-1725 ja jatkotutkimuksessa F13CD-3720. Näissä tutkimuksissa arvioitiin kuukausittaisen NovoThirteen-korvaushoidon turvallisuutta.

Kerta-annoksen farmakokinetiikkaa tutkittiin kuudella alle 6-vuotiaalla potilaalla faasi 3b -tutkimuksessa (F13CD-3760) ja sen jälkeen kuukausittaista NovoThirteen-korvaushoidon turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaisseurantatutkimuksessa (F13CD-3835). 17 vuotta kestäneen kumulatiivisen seuranta-ajan aikana alle 6-vuotiailla potilailla (yhteensä 214 annosta) ei ole todettu hoitoa vaatineita vuototapahtumia. Ehdotettu annos 35 IU/kg on osoittautunut sopivaksi verenvuotojen ehkäisyyn näillä nuorilla potilailla.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen NN1841-3868-turvallisuustutkimukseen osallistui 13 alle 18-vuotiasta lasta. Kaiken kaikkiaan hoitovasteessa tai turvallisuusprofiilissa ei havaittu eroja pediatrialla potilailla aikuispotilaisiin verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

NovoThirteen-valmisteen vakaan tilan farmakokinetiikkaa on arvioitu potilailla, joilla oli synnynnäinen hyytymistekijä XIII A-alayksikön puutos ja jotka olivat saaneet 35 IU/kg NovoThirteen-valmistetta laskimoon 4 viikon välein. Farmakokineettiset parametrit perustuvat Berichrom-analyysillä mitattuun tekijä XIII:n aktiivisuuteen. Yhteenveto farmakokineettisistä parametreista on esitetty seuraavassa taulukossa.

Vakaan tilan farmakokineettiset parametrit Geometrinen keskiarvo (vaihteluväli)	Tutkimus F13CD-3720
Tutkittavien lukumäärä	23
Ikä (vuosina)	30,7 (7–58)
Sukupuoli	5 naista, 18 miestä
C_{max} (IU/ml)	0,87 (0,57–1,24)
C_{28vrk} (IU/ml)	0,16 (0,03–0,32)
AUC_{0-inf} (IU*h/ml)	318,1 (223,1–515,1)
Puhdistuma (ml/h/kg)	0,15 (0,10–0,21)
V_{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0–150,3)
$t_{1/2}$ (vrk)	13,7 (10,1–24,6)
Keskiviipymä (h)	478 (344–1 028)

C_{max} : huippupitoisuus plasmassa

C_{28vrk} : pitoisuus plasmassa 28 päivää annoksen antamisen jälkeen

AUC_{0-inf} : pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla oleva pinta-ala antohetkestä äärettömään

V_{ss} : näennäinen jakautumistilavuus

$t_{1/2}$: terminaalisen eliminaation puoliintumisaika

Pediatriset potilaat

NovoThirteen-valmisteen kerta-annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu kuudella alle 6-vuotiaalla lapsella, joilla oli synnynnäinen hyytymistekijä XIII A-alayksikön puutos ja joille annettiin 35 IU/kg:n kerta-annos NovoThirteen-valmistetta laskimoon. Farmakokineettiset parametrit on esitetty seuraavassa taulukossa.

Kerta-annoksen farmakokineettiset parametrit Geometrinen keskiarvo (vaihteluväli)	Tutkimus F13CD-3760 Pediatriset potilaat
Tutkittavien lukumäärä	6
Ikä (vuosina)	2,7 (1–4)
Sukupuoli	3 tyttöä, 3 poikaa
C_{max} (IU/ml)	0,67 (0,49–0,91)

C ₃₀ päivää (IU/ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (IU*h/ml)	355,1 (285,3–425,6)
Puhdistuma (ml/h/kg)	0,15 (0,13–0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3–143,0)
t _½ (vrk)	15,0 (9,8–24,8)
Keskiviipymä (h)	575 (383–871)

Keskiarvo (keskihajonta)

C_{max}: huippupitoisuus plasmassa

C_{30vrk}: pitoisuus plasmassa 30 päivää annoksen antamisen jälkeen

AUC_{0-inf}: pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla oleva pinta-ala antohetkestä äärettömään

V_{ss}: näennäinen jakautumistilavuus

t_½: terminaalisen eliminaation puoliintumisaika

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Kaikki ei-kliiniset turvallisuuslöydökset (yleistynyt tromboosi, iskeeminen nekroosi ja kuolleisuus) ovat liittyneet odotettuun, kiihdytettyyn rekombinantin tekijä XIII:n ja ei-proteolyttisesti aktivoituneen rekombinantin tekijä XIII:n farmakologiseen vaikutukseen annostasoilla, jotka ylittävät (yli 48-kertaisesti) suositellun kliinisen enimmäisannoksen 35 IU/kg.

Rekombinantin tekijä XIII:n ja rekombinantin tekijä VIIa:n (rFVIIa) yhteiskäytön mahdollisesti synerginen vaikutus korkean riskin sydän- ja verisuonisairaus-eläinmallissa makakiapinoilla johti suurentuneeseen farmakologiseen vaikutukseen (tromboosi ja kuolema) matalammilla annostasoilla kuin yksittäisinä aineina annettuna.

Eläinten lisääntymistutkimuksia tai kehitysvaiheen toksisuustutkimuksia ei ole tehty. Lisääntymiselimiin kohdistuneita vaikutuksia ei huomattu toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa. Genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei ole tutkittu, koska rFXIII on endogeeninen proteiini.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:

Natriumkloridi

Sakkarosi

Polysorbaatti 20

L-histidiini

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valmiste annetaan erikseen, sitä ei saa sekoittaa infuusionesteisiin eikä antaa infuusiona.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen lääkevalmiste tulee mikrobiologisen kontaminaatiovaaran vuoksi käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine (2500 IU) injektio­p­ul­los­sa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (klorobutyyliä) ja 3,2 ml liuotinta injektio­p­ul­los­sa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (bromobutyyliä) ja injektio­p­ul­lo­liitin liuottamista varten. Pakkauskoko: 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

NovoThirteen käyttöohjeet

Tämän valmisteen liuottamisessa ja antamisessa tarvitaan seuraavat välineet: 10 ml tai injisoitavaan määrään sopivan kokoinen ruisku, desinfektiopyyhkeitä, injektio­p­ul­lo­liitin (mukana lääkepakkauksessa) ja infuusi­o­väline (letkut, perhosneula).

Liuoksen käyttökuntoon saattaminen

Käytä aina aseptista tekniikkaa. Pese kätesi ennen aloittamista. Lämmitä kuiva-aine- ja liuotin­p­ul­lot enintään 25 °C:n lämpötilaan pitämällä niitä käsissäsi. Puhdista injektio­p­ul­lojen kumitulpat desinfektiopyyhkeillä ja anna niiden kuivua ennen käyttöä.

Valmiste liuotetaan käyttämällä mukana olevaa injektio­p­ul­lo­liitintä.

Kiinnitä injektio­p­ul­lo­liitin liuotinta (injektio­n­esteisiin käytettävä vesi) sisältävään injektio­p­ul­loon. Varo koskettamasta liittimen piikkiä.

Vedä injektio­p­ul­los­sa olevaa liuotin­m­ää­rää vastaava määrä ilmaa ruiskuun vetämällä männästä.

Kierrä ruisku tiukasti kiinni liuotin­p­ul­loon kiinnitettyyn liittimeen. Ruiskuta injektio­p­ul­loon ilmaa painamalla mäntää kunnes tunnet selvän vastuksen.

Pidä ruiskua ja liuotin­p­ul­loa ylösalaisin. Vedä liuotin ruiskuun vetämällä männästä.

Irrota tyhjä, liuotinta sisältänyt injektio­p­ul­lo taivuttamalla ruiskua adapterineen.

Kiinnitä edelleen ruiskussa kiinni oleva liitin kuiva-ainetta sisältävään injektio­p­ul­loon. Ruiskuta liuotin injektio­kuiva-ainetta sisältävään pulloon työntämällä mäntää hitaasti. Älä suuntaa liuotinsuihkua suoraan injektio­kuiva-aineeseen, koska se voi aiheuttaa vaahtoamista.

Pyöritä injektio­p­ul­loa varovasti, kunnes kuiva-aine on kokonaan liuennut. Älä ravista injektio­p­ul­loa, koska se voi aiheuttaa vaahtoamista. Tarkista ennen valmisteen antoa silmämääräisesti, onko NovoThirteen-liuoksessa näkyviä vieraita hiukkasia ja värimuutoksia. Jos huomaat jompaakumpaa, hävitä valmiste.

Liuotettu NovoThirteen on kirkas, väritön liuos.

Jos tarvitset isomman annoksen, toista toimenpiteet erillisellä ruiskulla kunnes olet saanut koko annoksen.

Jos potilas painaa alle 24 kg, liuotettu NovoThirteen pitää laimentaa 6 ml:lla 0,9 % natriumkloridi-injektio­n­estettä (ks. liuottamisen yksityiskohtaiset lisäohjeet kohdasta Käyttö pediatri­sille potilaille).

Tärkeää tietoa

Valmiiksi saatettu NovoThirteen-injektioneste pitää käyttää välittömästi.

Liuksen injisoiminen

Varmista, että mäntä on työnnetty loppuun asti ennen kuin käännät ruiskun ylösalaisin (injektiopullossa olevan paineen takia se on saattanut liikahtaa). Pidä ruiskua ja injektiopulloa ylösalaisin ja vedä injektiota varten laskettu määrä ruiskuun vetämällä männästä.

Kierrä liitin ja injektiopullo irti.

Valmiste on nyt valmis injisoitavaksi.

Hävitä ruisku, liitin, infuusioväline ja injektiopullot turvallisesti. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttö pediatrialle potilaille

Liuetun valmisteen laimentaminen 0,9 % natriumkloridi-injektionesteellä

Jos pediatriinen potilas painaa alle 24 kg, liuettu NovoThirteen pitää laimentaa 6 ml:lla 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä, jotta pienten lasten annostus voidaan toteuttaa (ks. kohta 4.2 ”Annostus ja antotapa – Pediatriiset potilaat”).

NovoThirteen-valmisteen laimentamista varten tarvitaan seuraavat välineet: injektiopullo, jossa on 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä, 10 ml ruisku ja desinfektiopyyhkeitä.

Yleiset laimentamisohjeet

Laimentaminen pitää tehdä aseptisesti.

Vedä huolellisesti tasan 6 ml 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä 10 ml:n ruiskuun.

Injisoi 6 ml ml 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä hitaasti liuetun NovoThirteen-valmisteen injektiopulloon.

Pyöritä injektiopulloa varovaisesti, jotta liuos sekoittuu.

Laimennettu liuos on kirkas ja väritön. Tarkista injektioeste vieraiden hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos huomaat jompaakumpaa, hävitä neste.

Laimentamisen jälkeen jatka kohdasta ”Liuoksen injisoiminen”.

Käyttämättä jäänyt laimennettu valmiste on hävitettävä välittömästi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/775/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. joulukuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. toukokuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Novo Nordisk A/S
Hagedornsvej 1
DK-2820 Gentofte
Tanska

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai 60 päivän kuluessa kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa)

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoThirteen 2500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
katridekakogi (rDNA tekijä XIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää katridekakogia (rekombinantti hyytymistekijä XIII) (rDNA): 2500 IU 3 ml:ssa, vastaten liuottamisen jälkeen vahvuutta 833 IU/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: Natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 20, L-histidiini, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi
Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
2500 IU katridekakogia injektiopullossa,
3,2 ml liuotinta injektiopullossa,
1 injektiopulloliitin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, käytä lääke välittömästi mikrobiologisen kontaminaatiovaaran vuoksi.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/775/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

NovoThirteen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainepullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NovoThirteen 2500 IU
injektiokuiva-aine
katridekakogi
i.v. liuottamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2500 IU

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Liuotinpullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin NovoThirteen-valmisteele
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3,2 ml

6. MUUTA

Liuottamiseen

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NovoThirteen 2500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

katridekakogi (rekombinantti hyytymistekijä XIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NovoThirteen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NovoThirteen-valmistetta
3. Miten NovoThirteen-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NovoThirteen-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NovoThirteen on ja mihin sitä käytetään

Mitä NovoThirteen on

NovoThirteen sisältää vaikuttavana aineena katridekakogia, joka on identtinen ihmisen hyytymistekijä XIII:n kanssa. Tekijä XIII on entsyymi, jota tarvitaan veren hyytymisessä. NovoThirteen korvaa puuttuvan tekijä XIII:n ja auttaa lujittamaan verihyytymää muodostamalla verkon hyytymän ympärille.

Mihin NovoThirteen-valmistetta käytetään

NovoThirteen-valmistetta käytetään ehkäisemään verenvuotoja potilaille, joilla ei ole tarpeeksi tai joilta puuttuu osa (jota kutsutaan A-alayksiköksi) hyytymistekijä XIII:a.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NovoThirteen-valmistetta

On tärkeää, että NovoThirteen-injektio annetaan heti valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Älä käytä NovoThirteen-valmistetta

- Jos olet allerginen katridekakogille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, kysy lääkäriltä ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät NovoThirteen-valmistetta:

- Jos sinulla on tai on joskus ollut kohonnut riski veritulppien muodostumiselle (tromboosi), sillä NovoThirteen voi pahentaa olemassa olevaa veritulppaa.
- Jos sinulla on tai on joskus ollut maksavaurio.

Ota heti yhteys lääkäriisi:

- Jos sinulle ilmaantuu itsestään alkavaa ja/tai hoitoa vaativaa verenvuotoa NovoThirteen-hoitosi aikana.
- Jos saat allergisen reaktion NovoThirteen-valmisteesta. Oireisiin voi sisältyä: nokkosihottumaa, kutinaa, turvotusta, hengityksen vaikeutumista, matala verenpaine (oireisiin sisältyy ihon kalpeus ja viileys, nopea sydämen syke), huimausta ja hikoilua.

Muut lääkevalmisteet ja NovoThirteen

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

NovoThirteen-valmisteen ja rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n (toinen veren hyytymistekijä) yhteiskäyttöä ei suositella.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät tai jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

NovoThirteen sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten NovoThirteen-valmistetta käytetään

NovoThirteen-hoitosi pitää olla harvinaisten verenvuotosairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin määräämä. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

NovoThirteen-valmiste pitää liuottaa ennen kuin voit käyttää sitä injektiona. Katso NovoThirteen-valmisteen käyttöohjeet.

NovoThirteen annetaan injektiona laskimoon. Annoksesi riippuu painostasi. Tavallinen annos verenvuotojen ennaltaehkäisyyn on 35 IU jokaista painokiloa kohden. Injektiot annetaan kerran kuukaudessa (joka 28. päivä \pm 2 päivää).

Jos sinulla ilmenee verenvuoto, ota yhteyttä lääkäriin, joka päättää, tarvitsetko injektion.

NovoThirteen pitää injisoida enintään nopeudella 2 ml minuutissa.

NovoThirteen-liuoksen konsentraatioon perustuen pistettävä annosmäärä (millilitroissa) voidaan laskea tämän kaavan mukaan:

Annosmäärä millilitroissa = $0,042 \times$ painosi kilogrammoissa.

Sinun pitää käyttää vain lääkärisi tämän kaavan mukaan laskemaa annosta, ottaen huomioon, että NovoThirteen-valmisteen tavallinen annos ja konsentraatio ovat erilaiset kuin muissa tekijä XIII:a sisältävissä valmisteissa. Lääkärisi voi muuttaa annosta, jos hän katsoo sen tarpeelliseksi.

Käyttö pienille lapsille

Lapsille, jotka painavat alle 24 kg, liuotettu NovoThirteen pitää edelleen laimentaa 6 ml:lla 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä, jotta pienten lasten annostus voidaan toteuttaa. Lisätietoja löydät kohdasta ”NovoThirteen käyttöohjeet – Ohjeet kuinka liuotettu NovoThirteen-valmiste laimennetaan”.

Liuotetun, 6 ml:lla 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä laimennetun NovoThirteen-valmisteen annostilavuus voidaan laskea tällä kaavalla:

Annosmäärä millilitroissa = $0,117 \times$ paino kilogrammoissa.

Käyttö lapsille ja nuorille (jotka painavat yli 24 kg)

NovoThirteen-valmistetta voi käyttää lapsille ja nuorille samalla tavalla kuin aikuisille sekä verenvuotojen ennaltaehkäisyyn että verenvuodon ilmetessä.

Jos otat enemmän NovoThirteen-valmistetta kuin sinun pitäisi

NovoThirteen-valmisteen yliannostuksesta on rajallisesti tietoa. Yhdessäkään raportoiduista tapauksista ei esiintynyt mitään sairauden merkkejä. Ota yhteys lääkäriisi, jos olet injisoinut enemmän NovoThirteen-valmistetta kuin sinua on ohjeistettu.

Jos unohdat ottaa NovoThirteen-valmistetta

Jos unohdat NovoThirteen-injektion, keskustele lääkärisi kanssa. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat NovoThirteen-valmisteen käytön

Jos lopetat NovoThirteen-valmisteen käytön, menetät suojan vuotoja vastaan. Älä lopeta NovoThirteen-valmisteen käyttöä ilman, että keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Lääkärisi selittää, mitä voi tapahtua, jos lopetat hoidon ja keskustele muista vaihtoehtoista kanssasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksiin sisältyy:

Yleiset (voi vaikuttaa yhteen ihmiseen kymmenestä)

- Päänsärky (yleisin haittavaikutus)
- Kipu pistoskohdassa
- Jalkojen ja käsivarsien kipu
- Pienten proteiinipalasten lisääntyminen, mikä johtuu veritulppien hajoamisesta
- Tietyn tyyppisten valkosolujen määrän väheneminen. Tämä tarkoittaa, että voit olla alttiimpi infektioille
- Tekijä XIII-vasta-aineiden kehittyminen, millä ei ole vaikutusta lääkkeen tehoon.

Haittavaikutukset lapsilla:

Lapsilla havaitut haittavaikutukset ovat samoja mitä on havaittu aikuisilla, mutta lapsilla haittavaikutukset voivat olla yleisempiä kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NovoThirteen-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen NovoThirteen-injektioneste pitää käyttää välittömästi.

Liuos on kirkasta ja väritöntä. Älä käytä tätä valmistetta, jos siinä on hiukkasia tai se värjäytyy liuotettaessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NovoThirteen sisältää

- Vaikuttava aine on katriidekakogi (rekombinantti hyytymistekijä XIII: 2500 IU/3 ml, liuottamisen jälkeen vastaten vahvuutta 833 IU/ml)
- Kuiva-aineen muut aineet ovat natriumkloridi, sakkaroosi ja polysorbaatti 20, L-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen), natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen) ja liuotin on injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

NovoThirteen on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (2500 IU kuiva-ainetta injektiopullossa ja 3,2 ml liuotinta injektiopullossa, 1 injektiopulloliitin).

Pakkauskoko: 1.

Kuiva-aine on valkoista ja liuotin kirkasta ja väritöntä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

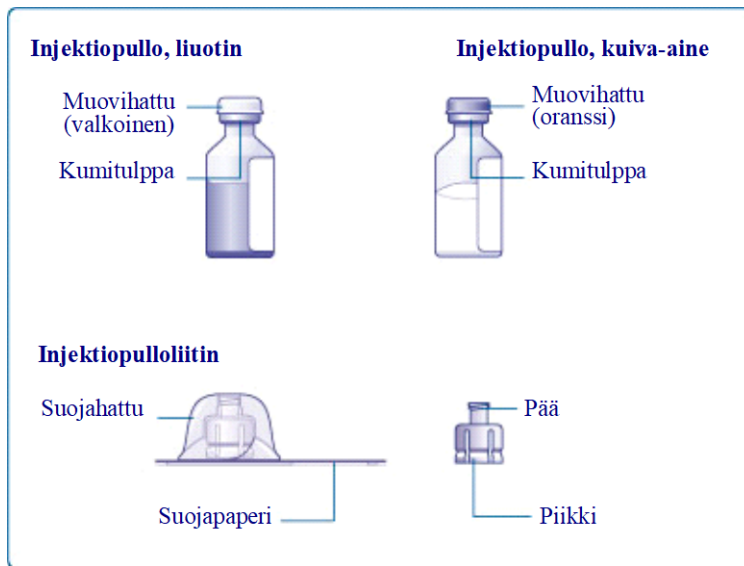
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta <http://www.ema.europa.eu>.

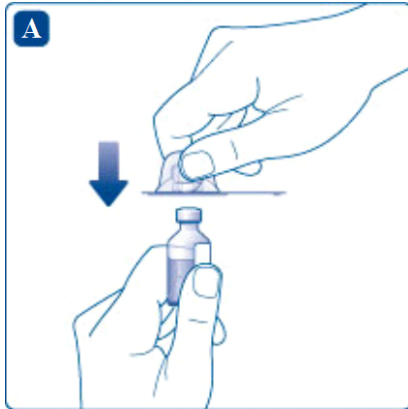
NovoThirteen käyttöohjeet

Tämän valmisteen liuottamisessa ja antamisessa tarvitaan seuraavat välineet: 10 ml tai injisoitavaan määrään sopivan kokoinen ruisku, desinfektiopyyhkeitä, injektiopulloliitin (mukana lääkepakkauksessa) ja infuusioväline (letkut, perhosneula).



Liuoksen valmisteleminen

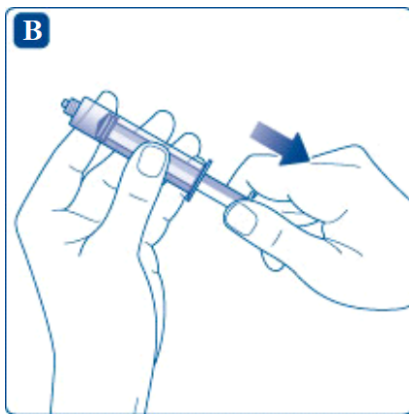
Käytä aina aseptista tekniikkaa. Pese kätesi ennen aloittamista. Lämmitä kuiva-aine- ja liuotinpullot alle 25 °C:n lämpöiseksi pitämällä niitä käsissäsi niin kauan, että ne tuntuvat yhtä lämpimiltä kuin kätesi. Poista muovihatut molemmista pulloista. Jos hatut ovat irti tai puuttuvat, älä käytä injektiopulloja. Puhdista injektiopullojen kumitulpat desinfektiopyyhkeillä ja anna niiden kuivua ennen käyttöä.



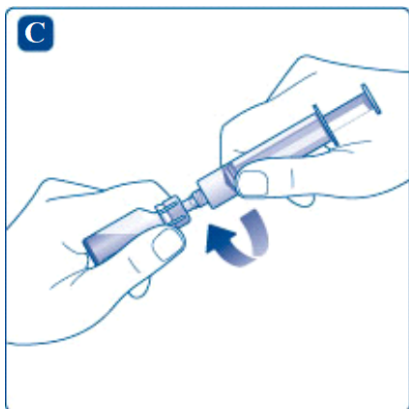
Valmiste liuotetaan käyttämällä mukana olevaa injektiopulloliitintä.

Poista liittimen suojapaperi ottamatta liitintä pois suojahatusta. Kiinnitä liitin liuotinta (injektio nesteisiin käytettävä vesi) sisältävään injektiopulloon. Varo koskettamasta liittimen piikkiä.

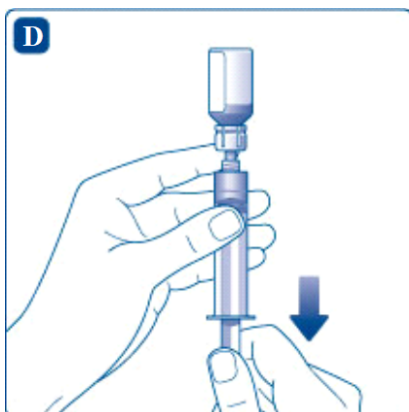
Kun liitin on kiinnitetty, poista sen suojahattu.



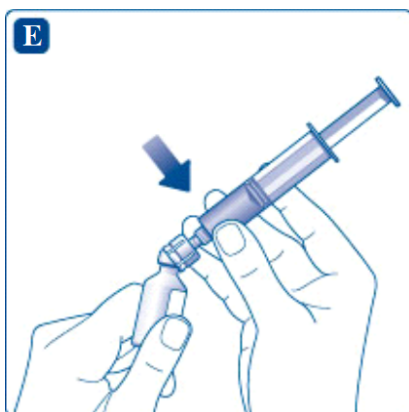
Vedä injektiopullossa olevaa liuotinmäärää vastaava määrä ilmaa ruiskuun vetämällä männästä.



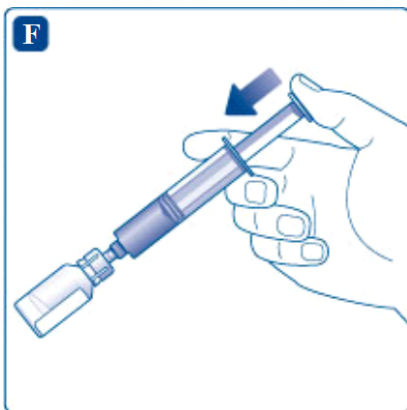
Kierrä ruisku tiukasti kiinni liuotinpulloon kiinnitettyyn liittimeen. Ruiskuta injektiopulloon ilmaa painamalla mäntää kunnes tunnet selvän vastuksen.



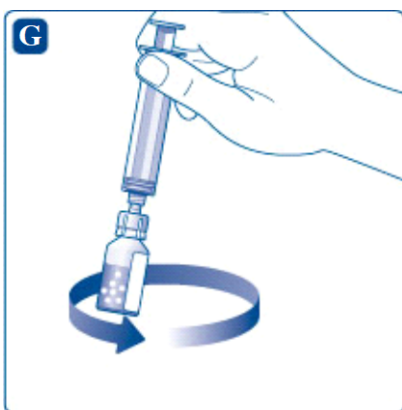
Pidä ruiskua ja liuotinpulloa ylösalaisin. Vedä liuotin ruiskuun vetämällä männästä.



Irrota tyhjä, liuotinta sisältänyt injektiopullo taivuttamalla ruiskua liittimiseen.



Kiinnitä edelleen ruiskussa kiinni oleva liitin kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Pidä ruiskua hieman kallellaan pullon osoittaessa alaspäin. Ruiskuta liuotin injektiokuiva-ainetta sisältävään pulloon työntämällä mäntää hitaasti. Älä suuntaa liuotinsuihkua suoraan kuiva-aineeseen, koska se voi aiheuttaa vaahtoamista.



Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on kokonaan liennut. Älä ravista injektiopulloa, koska se voi aiheuttaa vaahtoamista.

Tarkista ennen valmisteen antoa silmämääräisesti, onko NovoThirteen-liuoksessa näkyviä vieraita hiukkasia ja värimuutoksia. Jos huomaat jompaakumpaa, hävitä valmiste.

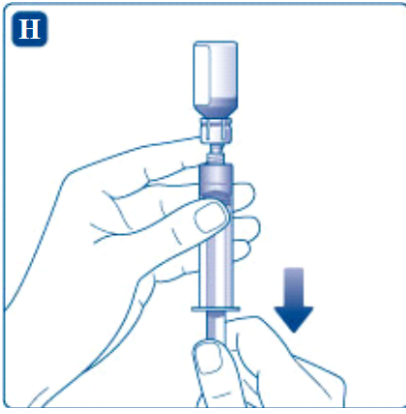
Liuotettu NovoThirteen on kirkas, väritön liuos.

Jos tarvitset isomman annoksen, toista toimenpiteet toisella ruiskulla, kunnes olet saanut koko annoksen.

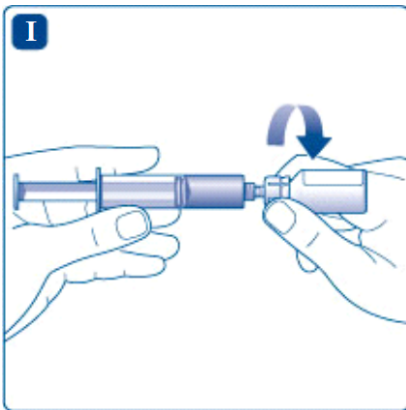
Tärkeää tietoa

Valmiiksi saattamisen jälkeen NovoThirteen-injektioneste pitää käyttää välittömästi.

Jos liuotettu NovoThirteen täytyy laimentaa, noudata ohjeita kohdasta ”Liuotetun valmisteen laimentaminen 0,9 % natriumkloridi-injektionesteellä”.



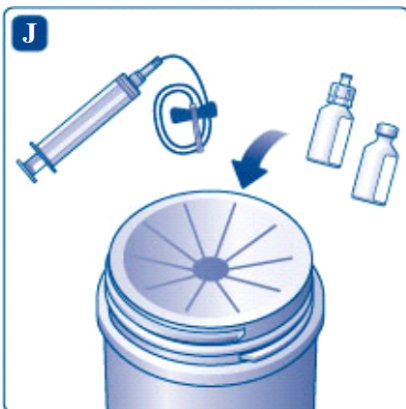
Varmista, että mäntä on työnnetty loppuun asti ennen kuin käännät ruiskun ylösalaisin (injektiopullossa olevan paineen takia se on saattanut liikahtaa). Pidä ruiskua ja injektiopulloa ylösalaisin ja vedä injektiota varten laskettu määrä ruiskuun vetämällä männästä.



Kierrä liitin ja injektiopullo irti.

Valmiste on nyt valmis injisoitavaksi verisuoneen. Noudata lääkärin ohjeita injektion ottamisesta.

Injektion jälkeen



Hävitä ruisku, liitin, infuusioväline ja injektiopullot turvallisesti. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet kuinka liuotettu NovoThirteen laimennetaan

NovoThirteen-valmisteen laimentamista varten tarvitaan seuraavat välineet: injektiopullo, jossa on 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä, 10 ml ruisku ja desinfektiopyyhkeitä.

Yleiset laimentamisohjeet

Laimentaminen pitää tehdä aseptisesti.

Vedä huolellisesti tasan 6 ml 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä 10 ml:n ruiskuun.

Injisoi 6 ml 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä hitaasti liuotetun NovoThirteen-valmisteen injektiopulloon.

Pyöritä injektiopulloa varovaisesti, jotta liuos sekoittuu.

Laimennettu liuos on kirkas ja väritön. Tarkista injektioeste vieraiden hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos huomaat jompaakumpaa, hävitä neste.

Laimentamisen jälkeen jatka kohdasta H.

Käyttämättä jäänyt laimennettu valmiste on hävitettävä välittömästi.

Jos sinulla on joitain kysymyksiä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.