

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

NovoThirteen 2.500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas af catridecacogi (raðbrigða storkuþáttur XIII) (rDNA) inniheldur 2.500 a.e. í 3 ml, sem svarar til 833 a.e./ml styrks eftir blöndun. Sértek virkni NovoThirteen er um það bil 165 a.e./mg prótein.

Virka innihaldsefnið er framleitt í gerfrumum (*Saccharomyces cerevisiae*) með samruna DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofninn er hvítur og leysirinn er tær og litlaus.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langtíma fyrirbyggjandi meðferð gegn blæðingum hjá sjúklingum sem eru með meðfæddan skort á storkuþætti XIII A-undireiningu.

Meðferð við gegnumbrotsblæðingum við reglulega fyrirbyggjandi meðferð.

Nota má NovoThirteen fyrir alla aldurshópa.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal hafin undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjaldgæfra blæðingarsjúkdóma. Staðfesta skal meðfæddan skort á storkuþætti XIII A-undireiningu með viðeigandi sjúkdómsgreiningaraðferðum, þ.m.t. virkni- og ónæmismælingar á storkuþætti XIII og arfgerðargreiningu, ef við á.

Skammtar

Styrkleiki lyfsins er tilgreindur í alþjóðlegum einingum (a.e.).

Þó að styrkleiki sé táknaður á sama hátt (a.e.), eru skammtar NovoThirteen ekki þeir sömu og skammtafyriræmi annarra lyfja sem innihalda FXIII (sjá kafla 4.4).

Fyrirbyggjandi meðferð

Ráðlagður skammtur við fyrirbyggjandi meðferð er 35 a.e./kg líkamsþyngdar, einu sinni í mánuði (á 28 daga fresti ± 2 dagar) gefið með inndælingu (bolus) í bláæð.

Meðferð við blæðingum

Ef gegnumbrotsblæðing verður meðan á reglulegri fyrirbyggjandi meðferð stendur, er ráðlagt að gefa stakan skammt 35 a.e./kg líkamsþyngdar með inndælingu (bolus) í bláæð.

Ef blæðingar verða hjá sjúklingi sem ekki er á reglulegri fyrirbyggjandi meðferð má gefa stakan skammt 35 a.e./kg líkamsþyngdar með inndælingu í bláæð samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis til að ná stjórn á blæðingunni (sjá kafla 4.4 „Meðferð eftir þörfum“).

Út frá raunverulegri þéttni NovoThirteen, er hægt að reikna út rúmmál í millilítrum, sem gefa á sjúklingum sem veга að minnsta kosti 24 kg, með eftirfarandi formúlu:

Rúmmál skammts í ml = 0,042 x líkamspýngd einstaklings (kg)

Í ákveðnum tilfellum, þegar ekki er hægt að koma í veg fyrir blæðingu með ráðlögðum 35 a.e./kg mánaðarskammti, getur læknir talið nauðsynlegt að aðlaga skammt. Aðlaga skal skammt með hliðsjón af virknistigi FXIII.

Við eftirlit með virknistigi NovoThirteen er mælt með notkun hefðbundins prófs á virkni FXIII.

Minniháttar skurðaðgerð

Mælt er með því að minniháttar skurðaðgerð, þ.m.t. tanndráttur, sé gerð í tengslum við fyrirbyggjandi gjöf. Annars má gefa aukaskammt ef þörf er á. Skammturinn skal taka mið af virknistigi FXIII.

Börn

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar NovoThirteen er notað hjá börnum og nota skal skammt sem er 35 a.e./kg líkamspýngdar bæði sem fyrirbyggjandi meðferð og við blæðingum (sjá kafla 5.2 „Börn“).

Ef barnið er hins vegar léttara en 24 kg, á að þynna blandað NovoThirteen enn frekar með 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar til þess að hægt sé að gefa þann skammt sem er ætlaður litlum börnum (sjá kafla 6.6 „Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun – notkun hjá börnum“).

Rúmmál skammts fyrir lítil börn er síðan hægt að reikna út með eftirfarandi formúlu:

Rúmmál skammts í ml = 0,117 x líkamspýngd í kílógrömmum.

Útreikningur leiðréttingarstuðulsins 0,117 tengist nákvæmu magni lyfsins en ekki tilgreindu magni (nominal value).

Fyrirliggjandi gögnum er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Gefa skal lausnina tafarlaust eftir blöndun með hægri inndælingu í bláæð, á hraða sem er ekki meiri en 2 ml/mínútu, sjá kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem skammtar og þéttni FXIII í NovoThirteen eru frábrugðin öðrum lyfjum sem innihalda FXIII, skal vandlega reikna út réttan skammt fyrir hvern sjúkling fyrir sig (sjá formúlu fyrir rúmmál skammts í kafla 4.2).

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Meðfæddur skortur á FXIII B-undireiningu

Hjá sjúklingum sem skortir storkupátt XIII (FXIII) er NovoThirteen ekki árangursríkt ef það er notað mánaðarlega sem fyrirbyggjandi meðferð við blæðingum hjá sjúklingum með meðfæddan skort á FXIII B-undireiningu. Skortur á FXIII B-undireiningu tengist verulega stytum helmingunartíma lyfjafræðilega virku A-undireiningarinnar sem gefin er. Áður en meðferð hefst á að ákvarða undireiningarskort hjá sjúklingum, með viðeigandi greiningaraðferðum þ.m.t. virkni- og ónæmismælingar á storkupætti XIII, og arfgerðargreiningu ef við á.

Meðferð eftir þörfum

Meðferð eftir þörfum hjá sjúklingum sem voru ekki á fyrirbyggjandi meðferð var ekki rannsökuð í klíniska þróunarferlinu.

Ofnæmisviðbrögð

Þar sem NovoThirteen inniheldur raðbrigða prótein getur það valdið ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum. Fræða skal sjúklinga um fyrstu merki ofnæmisviðbragða (þ.m.t. ofnæmisútbrot, útbreiddan ofskláða, þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi öndun, lágþrýsting) og bráðafnæmi. Ef ofnæmi eða bráðafnæmislík viðbrögð koma fram skal tafarlaust hætta lyfjagjöf og ekki skal veita frekari meðferð með NovoThirteen.

Myndun hamlandi mótéfna:

Myndun hamlandi mótéfna gegn NovoThirteen meðferð hefur ekki komið fram í klínískum rannsóknum. Gruna má hamlandi mótéfni ef svörun við meðferð bregst, sem kemur fram sem blæðing eða í rannsóknarniðurstöðum sem sýna FXIII virkni sem er minni en búast má við. Ef grunur er um hamlandi mótéfni skal framkæma mótéfnagreiningu.

Sjúklinga sem vitað er að eru með hlutleysandi mótéfni gegn FXIII skal ekki meðhöndla með NovoThirteen nema undir ströngu eftirliti.

Hætta á segareki.

Blandaða lausn verður að meðhöndla samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.3. Forðast skal röng geymsluskilyrði eftir blöndun þar sem það getur leitt til þess að lausnin verði ekki lengur sæfð og getur aukið þéttni virkjaðs NovoThirteen, sem ekki er próteinkljúfandi. Aukin þéttni virkjaðs NovoThirteen getur aukið hættu á segamyndun.

Ef til staðar er segamyndunarhneigð skal gæta varúðar vegna þess að verkun NovoThirteen er þannig háttáð að hún stuðlar að stöðugleika fibríns. Vegna þess að lyfið stuðlar að stöðugleika sega er aukin hættu á æðastíflu.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið gerð rannsókn hjá sjúklingum með skerta lifarstarfsemi. Hugsanlegt er að NovoThirteen sé ekki árangursríkt ef skerðing lifrarstarfsemi er það mikil að hún leiði til lækkaðra gilda FXIII B-undireininga. Fylgjast skal með virknistigi FXIII hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun NovoThirteen hjá öldruðum sjúklingum með meðfæddan FXIII skort.

Skert nýmastarfsemi

Ekki hefur verið gerð rannsókn hjá sjúklingum með skerta nýmastarfsemi sem þarfnast skilunar.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um milliverkanir milli NovoThirteen og annarra lyfja.

Á grundvelli forklínískrar rannsóknar (sjá kafla 5.3) er ekki mælt með samhliða notkun NovoThirteen og virkjað raðbrigða FVII (rFVIIa).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hættu tengdri lyfinu á meðgöngu. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um klíníska notkun NovoThirteen á meðgöngu og fyrirliggjandi gögn sýna engin neikvæð áhrif á heilbrigði fósturs/nýbura eða þunguðu konunnar. Íhuga má notkun NovoThirteen á meðgöngu einungis ef það er greinilega nauðsynlegt.

Rannsóknir á áhrifum NovoThirteen á æxlun hjá dýrum hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort rFXIII skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður rFXIII í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Meta skal ávinning brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning af NovoThirteen meðferð fyrir móðurina þegar ákvörðun er tekin um hvort halda skuli áfram/hætta brjóstgjöf eða halda áfram/hætta meðferð með NovoThirteen.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á æxlunarfæri. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um möguleg áhrif á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

NovoThirteen hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin er höfuðverkur, sem greint var frá hjá 37% sjúklinga.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

NovoThirteen hefur verið gefið 82 sjúklingum með meðfæddan skort á storkuþætti XIII A-undireiningu í klínískum rannsókn (3112 skammtar af NovoThirteen).

Upplýsingar um tíðni allra aukaverkana, sem komu fram hjá 82 sjúklingum með meðfæddan skort á FXIII sem fengu lyfið í klínískum rannsóknum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan eftir líffæraflokki.

Tíðniflokkun er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanir taldar upp fyrst.

<i>Blóð og eitlar</i>	
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hvítfrumnafeð og versnun daufkyrningafæðar
<i>Taugakerfi</i>	
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Höfuðverkur
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Verkur í útlím
<i>Almennar aukaerkanir og aukaverkanir á iðkomustað</i>	
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Verkur á stungustað

<i>Rannsóknarniðurstöður</i>	
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mótefni sem ekki eru hlutleysandi
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hækkun fibrín D-tvenndar (D-dimer)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Einn sjúklingur sem var með daufkyrningafæð, áður en meðferð hófst, fékk væga versnun daufkyrningafæðar og hvítfrumnafæð meðan á meðferð með NovoThirteen stóð. Eftir að meðferð með NovoThirteen var hætt var daufkyrningafjöldi aftur svipaður og áður en meðferð með NovoThirteen hófst.

Mótefni sem ekki eru hlutleysandi hafa sést hjá 4 af 82 sjúklingum með meðfæddan skort á FXIII. Þessi fjögur tilvik myndunar mótefna, sem ekki eru hlutleysandi, voru hjá sjúklingum sem voru yngri en 18 ára (8, 8, 14 og 16 ára gamlir). Þessi mótefni sáust í byrjun meðferðar með NovoThirteen. Allir sjúklingarnir 4 fengu að minnsta kosti 2 skammta af NovoThirteen. Þrír sjúklinganna hættu í rannsókninni og fóru aftur á fyrri meðferð. Einn hélt áfram að fá rFXIII og mótefnin minnkuðu niður fyrir greiningarmörk. Mótefnin höfðu enga hamlandi virkni og sjúklingarnir fengu enga aukaverkun eða blæðingu sem tengdist þessum mótefnum. Mótefnin voru tímabundin hjá öllum sjúklingunum.

Einn heilbrigður einstaklingur fékk tímabundið lága þéttni (low-titer) mótefna, sem ekki eru hlutleysandi, eftir að hann fékk fyrsta skammtinn af NovoThirteen. Mótefnin höfðu enga hamlandi virkni og einstaklingurinn fékk enga aukaverkun eða blæðingu í tengslum við þessi mótefni. Mótefnin voru horfin við eftirfylgni eftir 6 mánuði.

Í öllum tilvikum höfðu mótefnin sem ekki eru hlutleysandi enga klíniska þýðingu.

Í rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu sáust tímabundin mótefni sem ekki eru hlutleysandi hjá barni með meðfæddan skort á FXIII eftir nokkurra ára meðferð með NovoThirteen. Engar klínískar niðurstöður tengdust þessum mótefnum.

Börn

21 sjúklingur var á aldrinum 6 til yngri en 18 ára og 6 sjúklingar voru yngri en 6 ára (í heildina 986 útsetningar fyrir NovoThirteen hjá börnum (yngri en 18 ára)).

Í klínískum rannsóknum var oftast greint frá aukaverkunum hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára til yngri en 18 ára en hjá fullorðnum. 3 sjúklingar (14%) á aldrinum 6 til 18 ára fengu alvarlega aukaverkun samanborið við 0 sjúklinga eldri en 18 ára sem fengu alvarlega aukaverkun. Greint var frá 4 tilvikum mótefna sem ekki voru hlutleysandi í byrjun meðferðar hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 18 ára, 3 þessara sjúklinga hættu í rannsókninni vegna aukaverkana.

Ekki hefur verið greint frá myndun and-rFXIII mótefna, blóðsegamyndun eða öðrum atriðum varðandi öryggi hjá börnum yngri en 6 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í þeim tilvikum sem tilkynnt hefur verið um ofskömmun NovoThirteen allt að 2,3-faldur ráðlagður skammtur, komu engin klínísk einkenni fram.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingalyf, storkupættir, ATC-flokkur: B02BD11.

Verkunarháttur

Í plasma er FXIII fjölliða sem er ekki einsleit (heterotetramer) $[A_2B_2]$ og samanstendur af 2 FXIII A-undireiningum og 2 FXIII B-undireiningum sem haldast saman af sterkum ósamgildum tengjum. FXIII B-undireining virkar sem burðarsameind fyrir FXIII A-undireiningu í blóðrásinni og er til staðar í miklum mæli í plasma. Þegar FXIII A-undireiningin er bundin FXIII B-undireiningu $[A_2B_2]$ lengist helmingunartími FXIII A-undireiningar $[A_2]$. FXIII er forensím (for-transglútamínasi) sem er virkjaður af trombíni þegar Ca^{2+} er til staðar. Ensímvirknin er í FXIII A-undireiningunni. Við virkjun losnar FXIII A-undireiningin frá FXIII B-undireiningunni og losar þannig virka set FXIII A-undireiningarinnar. Virki transglútamínasinn krosstengist fibríni og öðrum próteinum sem leiðir til aukins styrkleika (mechanical strength) og mótstöðu gegn fibrínleysingu fibrínsegans og stuðlar að aukinni samloðun blóðflagna og blóðsega í skaddaða vefnum.

NovoThirteen er raðbrigða storkupáttur XIII A-undireining sem er framleidd í gerfrumum (*Saccharomyces cerevisiae*) með samruna DNA tækni. Það er að uppbyggingu eins og manna FXIII A-undireiningin $[A_2]$. NovoThirteen (A-undireining) binst óbundinni FXIII B-undireiningu sem leiðir til fjölliðu sem er ekki einsleit (heterotetramer) $[rA_2B_2]$ með svipaðan helmingunartíma og innræn $[A_2B_2]$.

Lyfhrif

Eins og er eru engir vísar sem geta metið umfang lyfhrifa FXIII *in vivo*. Niðurstöður hefðbundinna blóðstorkuprófa eru eðlilegar og jafnframt eiginleikar blóðsegans. Mæling á leysanleika blóðsega er víða notuð sem vísending um FXIII skort en mælingin er eigindleg og þegar hún er framkvæmd á réttan hátt er prófið eingöngu jákvætt þegar FXIII virkni í sýninu er nálægt 0.

NovoThirteen hefur sömu lyfjafræðilegu eiginleika í plasma og innrænn FXIII.

Verkun og öryggi

Framsýn, opin, einarma 3. stigs lykilrannsókn (F13CD-1725), sem tók til 41 sjúklings með skort á FXIII A-undireiningu, var gerð til þess að rannsaka blóðstorkunaráhrif rFXIII hjá sjúklingum með meðfæddan FXIII skort sem endurspegladist í tíðni blæðingartilvika sem kröfðust meðferðar með lyfi sem innihélt FXIII. Skammtaleiðbeiningar voru 35 a.e./kg/mánuð (á 28 daga fresti \pm 2 dagar). Fimm blæðingartilvik sem kröfðust meðferðar með lyfi sem innihélt FXIII komu fram hjá fjórum sjúklingum í rannsókninni meðan á meðferð með rFXIII stóð.

Meðaltíðni blæðinga sem þörfuðust meðferðar var ákvörðuð 0,138 á hvert sjúklingaár. Í greiningu á aðalendapunkti fyrir tímabilið sem áður var vísað til var tíðni blæðinga meðan á meðferð með rFXIII stóð, sem kröfðust meðferðar, aðlöguð að aldri (fjöldi á hvert sjúklingaár), 0,048/ár (95% CI: 0,009-0,250; mat byggt á líkani samsvarandi meðalaldri sjúklinganna 41, 26,4 árum).

Í F13CD-1725 framhaldsrannsókninni F13CD-3720 var tíðni blæðinga sem kröfðust meðferðar með lyfi sem innihélt FXIII, leiðrétt fyrir aldri, 0,021 á hvert sjúklingaár með 95% CI [0,0062; 0,073] (mat byggt á líkani samsvarandi meðalaldri rannsóknarþýðisins, 31,0 árum).

Óleiðrétt tíðni blæðinga í rannsóknunum tveimur, F13CD-1725 og F13CD-3720, ekki leiðrétt fyrir aldri, var 0,138 og 0,043, talið í sömu röð, sem samsvarar samtals 13 blæðingum á 223 sjúklingaárum og samanlagðri tíðni 0,058.

Sex ára rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu NN1841-3868, sem tók til 30 sjúklinga með skort á FXIII A-undireiningu var gerð á langtímaöryggi rFXIII. Engin vandamál tengd öryggi komu fram. Fimm blæðingar sem tengdust áverkum hjá fjórum sjúklingum voru meðhöndlaðar með rFXIII á meðan fyrirbyggjandi meðferð stóð.

Meðaltíðni tilfella blæðinga sem þurfa meðhöndlun með FXIII var 0,066 blæðingar á hvern sjúkling á ári (95% CI: 0,029 – 0,150).

Minniháttar skurðaðgerðir

Sex sjúklingar gengust undir 9 minniháttar skurðaðgerðir meðan á NN1841-3868 rannsókninni á öryggi eftir markaðssetningu stóð. Sjö af 9 minniháttar skurðaðgerðum fóru fram 0-3 dögum eftir síðasta fyrirbyggjandi skammt af rFXIII og rFXIII var gefið eftir aðgerð í 1 tilfelli. Í síðari 2 af 9 tilfellum var síðasti fyrirbyggjandi skammturinn gefinn 12-15 dögum fyrir skurðaðgerð og aukalega stakur skammtur af rFXIII 23,2 a.e./kg og 21,4 a.e./kg var hvor um sig gefinn fyrir skurðaðgerð. Í 8 af tilfellunum 9 var tilkynnt um góð eða framúrskarandi storkuviðbrögð. Niðurstöður voru ekki tilkynntar fyrir síðasta tilfellið.

Í rannsókn F13CD-3720, framhaldsrannsókn á 3. stigs lykilrannsókninni F13CD-1725, voru 12 minniháttar skurðaðgerðir gerðar á 9 sjúklingum. Allar skurðaðgerðirnar fóru fram innan 1-21 dags eftir síðasta fyrirbyggjandi skammt af rFXIII. Ekki voru gefnir viðbótarskammtar. Niðurstöður úr öllum 12 tilfellunum voru jákvæðar.

Börn

Greining á upplýsingum varðandi börn sem tekið hafa þátt í klínískum rannsóknum hefur ekki leitt í ljós mismunandi meðferðarsvörun eftir aldri.

Tuttugu og eitt barn á aldrinum 6 til yngri en 18 ára og sex börn yngri en 6 ára hafa fengið NovoThirteen, samtals 986 útsetningar.

Börn eldri en 6 ára voru rannsökuð í 3.stigs lykilrannsókninni (F13CD-1725) og framhaldsrannsókninni (F13CD-3720) til að meta öryggi mánaðarlegrar uppbótarmeðferðar með NovoThirteen.

Sjúklingarnir 6 yngri en 6 ára voru rannsakaðir í 3b.stigs lyfjahvarfarannsókn með stökum skömmtum (F13CD-3760) og héldu síðan áfram þátttöku í langtíma eftirfylgnirannsókn (F13CD-3835) til að meta öryggi og verkun mánaðarlegrar uppbótarmeðferðar með NovoThirteen. Ekki hafa komið fram nein blæðingartilvik hjá sjúklingum yngri en 6 ára í uppsafnaðri eftirfylgni í 17 ár, með samtals 214 skömmtum. Sýnt hefur verið fram á að ráðlagður skammtur, 35 a.e./kg, er hæfilegur til að veita fullnægjandi blóðstorknunarhrif hjá þessu unga þýði.

Þrettán börn yngri en 18 ára tóku þátt í rannsókninni NN1841-3868 á öryggi eftir markaðssetningu. Almenn var enginn munur á meðferðarsvörun eða öryggi hjá börnum samanborið við fulloröna.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf NovoThirteen við jafnvægi voru metin hjá sjúklingum með meðfæddan skort á FXIII A-undireiningu eftir 35 a.e./kg af NovoThirteen í bláæð 4. hverja viku. Lyfjahvarfagildi byggja á virkni FXIII samkvæmt Berichrom mælingu. Lyfjahvarfagildin eru tekin saman í neðangreindri töflu.

Lyfjahvarfagildi við jafnvægi Margfeldismeðaltal (bil)	Rannsókn F13CD-3720
Fjöldi þátttakenda	23
Aldur (ár)	30,7 (7-58)
Kyn	5 kvk +18 kk
C _{max} (a.e./ml)	0,87 (0,57-1,24)
C _{28dagar} (a.e./ml)	0.16 (0,03-0,32)

AUC _{0-inf} (a.e. *klst./ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/klst./kg)	0.15 (0,10-0,21)
V _{ss} (ml/kg)	70.8 (44,0-150,3)
t _½ (dagar)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (klst.)	478 (344-1028)

C_{max}: hámarksþéttni í plasma

C_{28days}: þéttni í plasma 28 dögum eftir gjöf

AUC_{0-inf}: flatarmál undir þéttni tímaferli frá tíma lyfjagjafar til óendanlegs

CL: úthreinsun

V_{ss}: dreifingarrúmmál

t_½: helmingunartími brotthvarfs

MRT: meðaldvalartími

Börn

Lyfjahvörf NovoThirteen við staka skammta hafa verið rannsökuð hjá 6 börnum yngri en 6 ára með meðfæddan skort á FXIII A-undireiningu eftir 35 a.e./kg stakan skammt í bláæð. Lyfjahvarfagildin eru tekin saman í neðangreindri töflu.

Lyfjahvörf við staka skammta Margfeldismeðaltal (bil)	Rannsókn F13CD-3760 Börn
Fjöldi þátttakenda	6
Aldur (ár)	2,7 (1-4)
Kyn	3 kvk+3 kk
C _{max} (a.e./ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{30dagar} (a.e./ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (a.e. *klst./ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/klst./kg)	0,15 (0,13-0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t _½ (dagar)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (klst.)	575 (383-871)

Meðalgildi (staðalfrávik)

C_{max}: hámarksþéttni í plasma

C_{30days}: þéttni í plasma 30 dögum eftir gjöf

AUC_{0-inf}: flatarmál undir þéttni-tímaferli frá tíma lyfjagjafar til óendanlegs

CL: úthreinsun

V_{ss}: dreifingarrúmmál
t_½: helmingunartími brotthvarfs
MRT: meðaldvalartími.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Allar niðurstöður í forklíníska rannsóknarferlinu hafa tengst viðbúinni ýktri lyfjafræðilegri verkun (almennt segarek, drep vegna blóðþurrðar og að lokum dauða) rFXIII og virkjaðs raðbrigða FXIII, sem ekki er próteinklúfandi, í stærri skömmtum (>48-faldir) en ráðlagður klínískur hámarksskammtur, 35 a.e./kg.

Möguleg samverkandi áhrif samsettrar meðferðar með rFXIII og rFVIIa í háþróðu hjarta- og æðalíkani hjá cynomolgus öpum leiddu til ýktra lifhrifa (segareks og dauða) í minni skammti en við notkun lyfjanna hvors um sig.

Ekki hafa verið gerðar dýrarrannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska. Engin áhrif komu fram á æxlunarfæri í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar þar sem rFXIII er innrænt prótein.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn:

Natríumklóríð
Súkrósi
Pólýsorbat 20
L-histidin
Saltsýra (til stillingar á sýrustigi)
Natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi)

Leysir:

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Eftir blöndun á að gefa lyfið eitt og sér og ekki skal blanda því við innrennslislausnir eða gefa það með dreypi.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir blöndun á að nota lyfið strax vegna hættu á örverusmiti.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.
Varðandi geymslukilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3

6.5 Gerð íláts og innihald

Stofn (2.500 a.e.) í hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa (klóróbútýl) og 3,2 ml af leysi í hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa (brómóbútýl) og millistykki fyrir hettuglas til notkunar við blöndun.

Pakkningastærð 1.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningar fyrir NovoThirteen

Við blöndun og gjöf lyfsins þarf eftirfarandi búnað: 10 ml sprautu eða sprautu í hentugri stærð miðað við það rúmmál sem á að gefa, sprittþurrkur, millistykkið sem fylgir með og innrennslisfæri (legg, fiðrildisnál (butterfly)).

Lausnin undirbúin

Viðhafið ávallt smitgát. Ávallt skal þvo hendur áður en undirbúningur hefst. Látið hettuglösinn með duftinu og leysinum ná hita sem er ekki hærri en 25°C með því að halda þeim á milli handanna. Þrífið gúmmítappana með sprittþurrkum og látið þá þorna fyrir notkun.

Við blöndun er millistykkið sem fylgir með notað.

Festið millistykkið á hettuglasið með leysinum (vatn fyrir stungulyf). Gætið þess að snerta ekki oddinn á millistykkinu.

Togið í stimpilinn til þess að draga upp rúmmál af lofti sem er jafnmikið og heildarmagn leysisins sem er í hettuglasinu.

Skrúfið sprautuna þétt á millistykkið sem er á hettuglasinu með leysinum. Dælið lofti í hettuglasið með því að þrýsta á stimpilinn þangað til greinileg mótstaða finnst.

Haldið sprautunni þannig að hettuglasið sem inniheldur leysinn sé á hvolfi. Dragið allan leysinn upp í sprautuna með því að toga í stimpilinn.

Fjarlægjið tóma hettuglasið undan leysinum með því að halla sprautunni og áföstu millistykkinu.

Smellið millistykkinu, sem er enn áfast við sprautuna, á hettuglasið með duftinu. Ýtið stimplinum hægt niður til að dæla leysinum í hettuglasið með duftinu. Gætið þess að beina leysisbununni ekki beint á duftið því að það veldur froðumyndun.

Hvirflið hettuglasinu varlega þangað til allt duftið er uppleyst. Ekki hrista hettuglasið því að það veldur froðumyndun. Skoðið NovoThirteen fyrir notkun með tilliti til utanaðkomandi (hvers konar aðskotaagna) agna og mislitunar. Ef annað hvort sést skal farga lyfinu.

Eftir blöndun er NovoThirteen tær, litlaus lausn.

Ef þörf er á stærri skammti, skal endurtaka ferlið með annarri sprautu, þangað til tilætluðum skammti er náð.

Ef sjúklingurinn er léttari en 24 kg, á að þynna blönduðu NovoThirteen lausnina með 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar (sjá nákvæmari leiðbeiningar um þynningu í kaflanum Notkun hjá börnum).

Mikilvægar upplýsingar

Eftir blöndun á að nota NovoThirteen til inndælingar strax.

Inndæling lausnarinnar

Gætið þess að stimpillinn sé alveg í botni áður en sprautinni er snúið þannig að framendinn snúi upp (hann gæti hafa runnið út vegna þrýstingsins í hettuglasinu). Haldið sprautunni þannig að hettuglasið sé á hvolfi og togið í stimpilinn til að draga það magn lausnar upp í sprautuna sem ætlað er til inndælingar.

Skrúfið millistykkið með áföstu hettuglasinu af sprautunni.

Nú er lyfið tilbúið til inndælingar.

Fargið sprautunni, millistykkinu, innrennslisfærinu og hettuglösunum á öruggan hátt. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Notkun hjá börnum

Þynning blönduðu lausnarinnar með 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar

Ef barnið er léttara en 24 kg, á að þynna blönduðu NovoThirteen lausnina með 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar til þess að hægt sé að gefa þann skammt sem er ætlaður litlum börnum (sjá kafla 4.2 „Skammtar og lyfjagjöf – Börn“).

Til að þynna blandað NovoThirteen þarf eftirfarandi: hettuglas með 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar, 10 ml sprautu og sprittþurrkur.

Almennar leiðbeiningar um þynningu

Viðhafa skal smitgát við þynningu.

Dragið varlega nákvæmlega 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar upp í 10 ml sprautu. Dælið 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar varlega í hettuglasið með blönduðu NovoThirteen.

Hvirflið hettuglasinu varlega til að blanda lausnina.

Þynnta lausnin er tær, litlaus lausn. Athugið hvort lausnin innihaldi agnir eða sé mislit. Hendið lausninni ef um annað hvort er að ræða.

Haldið áfram í skref „Inndæling lausnarinnar“.

Afgangi af þynntu lausninni skal farga strax.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/775/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. desember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24.mái 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/ÁÁÁÁ}>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virka efnisins

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

NovoThirteen 2500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
catridecacog (rDNA þáttur XIII)

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af catridecacogi (raðbrigða storkuþáttur XIII) (rDNA) inniheldur 2500 a.e. í 3 ml, sem svarar til 833 a.e./ml styrks eftir blöndun.

3. HJÁLPAEFNI

Stungulyfsstofn: Natríumklóríð, súkrósi, pólýsorbat 20, L-histidin, saltsýra, natríumhýdroxíð
Leysir: Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn
2500 a.e. stungulyfsstofn í hettuglasi,
3,2 ml leysir í hettuglasi,
1 millistykki fyrir hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar í bláæð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir blöndun, notið lyfið strax vegna hættu á örverusmiti.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/775/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

NovoThirteen

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglasi með stungulyfsstofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

NovoThirteenh 2500 a.e.
stungulyfsstofn
catridecacog
i.v. notkun eftir blöndun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2500 a.e.

6. ANNAD

Novo Nordisk A/S

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglasi með leysi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir NovoThirteen
Vatn fyrir stungulyf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÚDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3,2 ml

6. ANNÐ

Til blöndunar

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

NovoThirteen 2.500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

catridecacog (raðbrigða storkupáttur XIII)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um NovoThirteen og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NovoThirteen
3. Hvernig nota á NovoThirteen
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á NovoThirteen
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um NovoThirteen og við hverju það er notað

Hvað NovoThirteen er

NovoThirteen inniheldur virka efnið catridecacog, sem er eins og blóðstorkupáttur XIII hjá mönnum, ensím sem er nauðsynlegt fyrir blóðstorkun. NovoThirteen kemur í staðinn fyrir storkupátt XIII sem skortur er á og hjálpar til við að styrkja nýmyndaða blóðsegann með því að mynda net umhverfis blóðsegann.

Við hverju NovoThirteen er notað

NovoThirteen er notað til að koma í veg fyrir blæðingar hjá sjúklingum sem eru ekki með nóg af eða skortir hluta af storkupætti XIII (kallast undireining-A).

2. Áður en byrjað er að nota NovoThirteen

Mikilvægt er að nota NovoThirteen strax eftir blöndun.

Ekki má nota NovoThirteen:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir catridecacogi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá lækninum áður en þú notar lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækninum áður en NovoThirteen er notað:

- ef þú ert eða hefur einhvern tíma verið í aukinni hættu á blóðsegamyndun (segareki), þar sem NovoThirteen getur aukið alvarleika blóðsega sem fyrir er
- ef þú ert með eða hefur einhvern tíma verið með lifrarsjúkdóm

Hafðu strax samband við lækninn:

- ef fram kemur blæðing meðan á meðferð með NovoThirteen stendur sem er óvænt og/eða þarfnast meðferðar.

- Ef fram koma ofnæmisviðbrögð við NovoThirteen. Einkennin geta verið: ofsakláði, kláði, þroti, öndunarerfiðleikar, lágur blóðþrýstingur (einkenni eru fölvi og köld húð, hraður hjartsláttur), sundl og svitamyndun.

Notkun annarra lyfja samhliða NovoThirteen

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Ekki er ráðlagt að nota NovoThirteen og raðbrigða storkuþáttinn VIIa (annar blóðstorkuþáttur) saman.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

NovoThirteen inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á NovoThirteen

Læknir sem hefur reynslu af meðhöndlun mjög sjaldgæfra blæðingasjúkdóma skal hefja meðferð með NovoThirteen.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Áður en þú getur sprautað þig með NovoThirteen þarf að blanda lyfið. Sjá notkunarleiðbeiningar fyrir NovoThirteen.

NovoThirteen er gefið með inndælingu í bláæð. Skammturinn fer eftir líkamþyngd hvers og eins. Venjulegur skammtur til að koma í veg fyrir blæðingar er 35 a.e. fyrir hvert kíló líkamsþyngdar. Lyfið er gefið einu sinni í mánuði (á 28 daga fresti \pm 2 dagar).

Hafðu samband við lækinn ef þú færð blæðingu og hann ákveður hvort þörf sé á inndælingu.

Ekki má dæla NovoThirteen inn hraðar en 2 ml/mínútu.

Út frá þéttni NovoThirteen lausnar er hægt að reikna út rúmmál skammts til inndælingar (í millilítrum) með eftirfarandi formúlu:

Rúmmál skammts í millilítrum = $0,042 \times$ líkamsþyngd einstaklings í kílógrömmum.

Einungis skal nota þann skammt sem læknirinn hefur ávísað og reiknað út fyrir þig samkvæmt þessari formúlu þar sem venjulegur skammtur og þéttni NovoThirteen eru frábrugðin öðrum lyfjum sem innihalda þátt XIII.

Ef nauðsyn krefur getur læknirinn aðlagð skammtinn.

Notkun hjá litlum börnum

Fyrir börn sem eru léttari en 24 kg, á að þynna blandað NovoThirteen enn frekar með 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar til þess að hægt sé að gefa þann skammt sem er ætlaður litlum börnum. Sjá nánari upplýsingar í kaflanum „notkunarleiðbeiningar fyrir NovoThirteen - Leiðbeiningar um hvernig þynna á blandað NovoThirteen“.

Rúmmál skammts af blönduðu NovoThirteen, þynntu með 6,0 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar, má reikna með þessari formúlu:

Rúmmál skammts í millilítrum = $0,117 \times$ líkamsþyngd í kílógrömmum.

Notkun handa börnum og unglingum (sem eru þyngrir en 24 kg)

Hjá börnum og unglingum má nota NovoThirteen eins og hjá fullorðnum bæði til að fyrirbyggja blæðingar og ef þú færð blæðingu.

Ef notaður er stærri skammtur af NovoThirteen en mælt er fyrir um

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um ofskömmtun með NovoThirteen. Í engu þeirra tilvika sem greint hefur verið frá hafa komið fram merki um veikindi. Hafðu samband við lækinn ef þú hefur sprautað þig með meiru NovoThirteen en þú fékkst fyrir mæli um.

Ef gleymist að nota NovoThirteen

Ef þú hefur gleymt að sprauta þig með NovoThirteen skaltu leita ráða hjá læknum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota NovoThirteen

Ef þú hættir notkun NovoThirteen ert þú ekki lengur varin/varinn gegn blæðingu. Hættu ekki notkun NovoThirteen án þess að ráðfæra þig við lækni. Læknirinn mun skýra út fyrir þér hvað gæti gerst ef þú hættir á meðferðinni og ræða við þig um önnur úrræði.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir eru m.a.:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur (algengasta aukaverkunin)
- Verkur á stungustað
- Verkur í fót- og handleggjum
- Aukið magn smárra próteinagna sem orsakast af niðurbroti blóðsega
- Fækkun sumra tegunda hvítra blóðkorna. Það veldur því að líkaminn getur verið næmari fyrir sýkingum
- Myndun mótefna gegn þætti XIII sem hafa engin áhrif á verkun lyfsins.

Aukaverkanir hjá börnum

Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum eru þær sömu og komu fram hjá fullorðnum en þær geta verið algengari hjá börnum en fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á NovoThirteen

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fymingardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og ytri umbúðunum á eftir „EXP.“. Fymingardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þegar búið er að undirbúa NovoThirteen fyrir inndælingu á að nota lyfið strax.

Lausnin er tær og litlaus. Ekki skal nota lyfið ef agnir eða mislitun er til staðar eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NovoThirteen inniheldur

- Virka innihaldsefnið er catridecacog (raðbrigða storkuþáttur XIII): 2.500 a.e./3 ml, sem svarar til 833 a.e./ml styrks eftir blöndun.
- Önnur innihaldsefni eru í stungulyfsstofninum natríumklóríð, súkrósi og pólýsorbat 20, L-histidín, saltsýra (til stillingar á sýrustigi), natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi) og leysirinn er vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti NovoThirteen og pakkningastærðir

NovoThirteen er afgreitt sem stungulyfsstofn og leysir, lausn (2.500 a.e. duft í hettuglasi og 3,2 ml leysir í hettuglasi, með millistykki fyrir hettuglas).
Pakkningastærð 1.

Duftið er hvítt og leysirinn er tær og litlaus.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

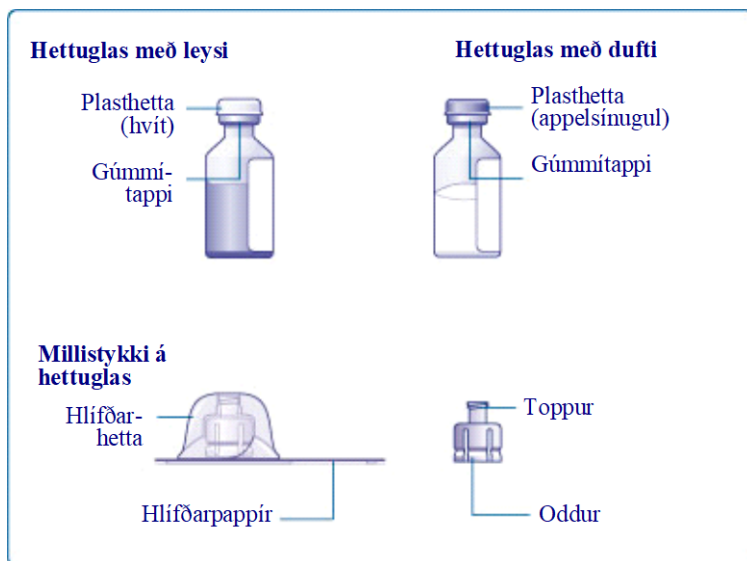
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

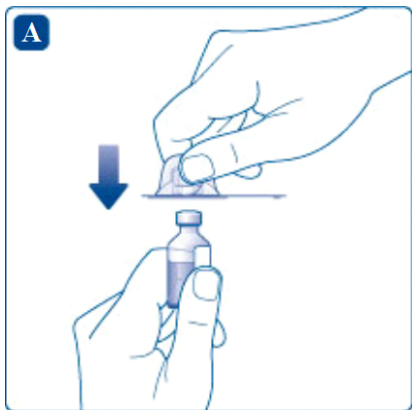
Notkunarleiðbeiningar fyrir NovoThirteen

Við blöndun og gjöf lyfsins þarf eftirfarandi búnað: 10 ml sprautu eða sprautu í hentugri stærð miðað við það rúmmál sem á að gefa, sprittþurrkur, millistykkið sem fylgir með og innrennslisfæri (legg, fiðrildisnál (butterfly)).



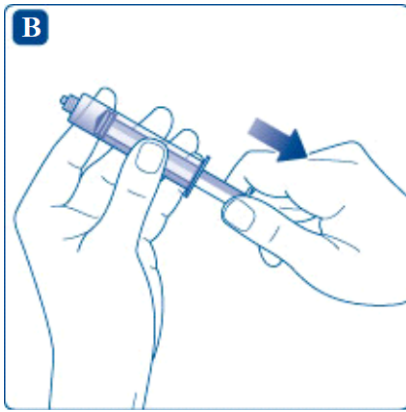
Lausnin undirbúin

Viðhafið ávallt smitgát. Ávallt skal þvo hendur áður en undirbúningur hefst. Látið hettuglösina með duftinu og leysinum ná hita sem er ekki hærri en 25°C með því að halda þeim á milli handanna þar til glösina eru jafnheit og hendurnar. Fjarlægjið plasthettuna af hettuglösunum tveimur. Notið ekki glösina ef hetturnar eru lausar eða ekki til staðar. Þrífið gúmmítappana með sprittþurrkum og látið þá þorna fyrir notkun.

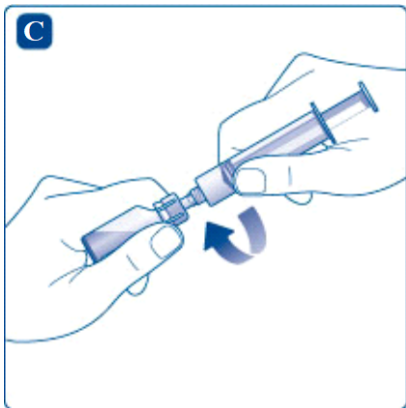


Við blöndun er millistykkið sem fylgir með notað. Fjarlægjið hlífðarpappírinn af millistykkinu án þess að taka millistykkið úr hlífðarhettunni. Festið millistykkið á hettuglasið með leysinum (vatn fyrir stungulyf). Gætið þess að snerta ekki oddinn á millistykkinu.

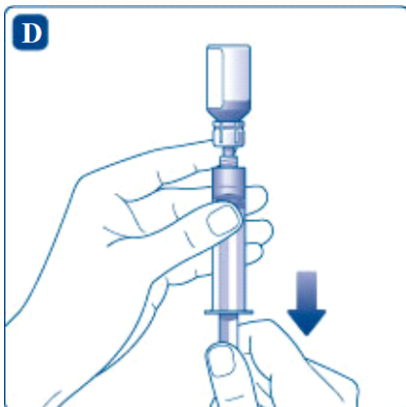
Þegar búíð er að festa millistykkið á að fjarlægja hlífðarhettuna af því.



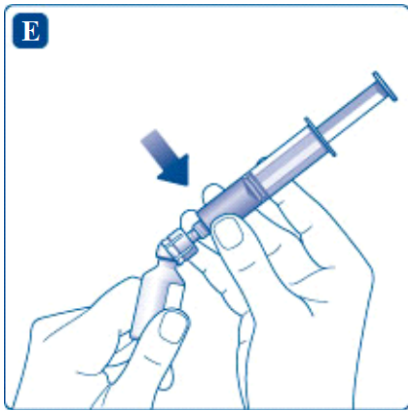
Togið í stimpilinn til þess að draga upp rúmmál af lofti sem er jafnmikið og heildarmagn leysis í hettuglasinu með leysinum.



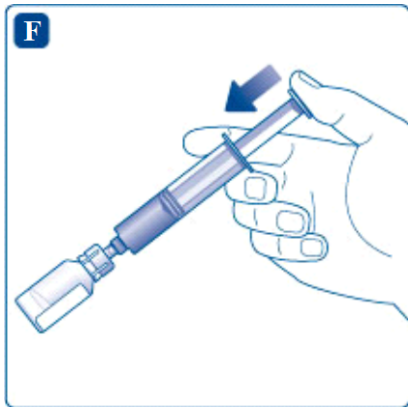
Skrúfið sprautuna þétt á millistykkið sem er fast á hettuglasinu með leysinum. Dælið lofti í hettuglasið með því að þrýsta á stimpilinn þangað til greinileg mótstaða finnst.



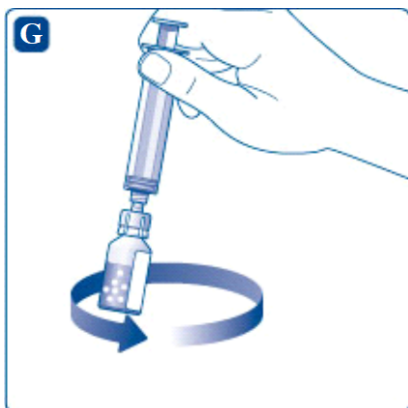
Haldið sprautunni þannig að hettuglasið sem inniheldur leysinn sé á hvolfi. Dragið allan leysinn upp í sprautuna með því að toga í stimpilinn.



Fjarlægjið tóma hettuglasið undan leysinum með því að halla sprautunni með áföstu millistykkinu.



Smellið millistykkinu, sem er enn áfast við sprautuna, á hettuglasið með duftinu. Haldið sprautunni þannig að hún halli örlítið og hettuglasið vísi niður. Ýtið stimplinum hægt niður til að dæla leysinum í hettuglasið með duftinu. Gætið þess að beina leysisbununni ekki beint á duftið því að það veldur froðumyndun.



Hvirflið hettuglasinu varlega þangað til allt duftið er uppleyst. Ekki hrista hettuglasið því að það veldur froðumyndun.

Skoðið NovoThirteen fyrir notkun með tilliti utanaðkomandi (hvers konar aðskotaagna) agna og mislitunar. Ef annað hvort sést skal farga lyfinu.

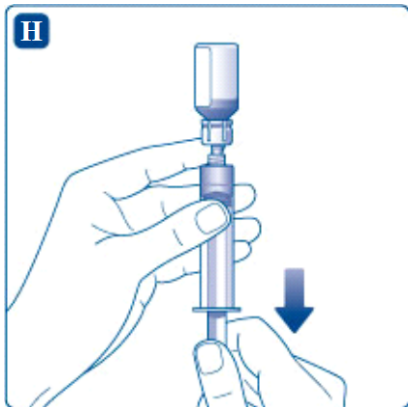
Eftir blöndun er NovoThirteen tær, litlaus lausn.

Ef þörf er á stærri skammti, skal endurtaka ferlið með annarri sprautu, þangað til tilætluðum skammti er náð.

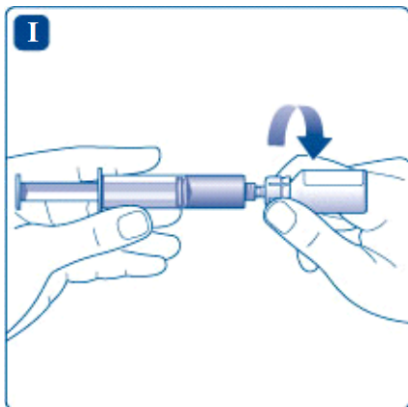
Mikilvægar upplýsingar

Eftir blöndun á að nota NovoThirteen til inndælingar strax.

Ef þynna þarf blandað NovoThirteen er vísað í kaflann „Þynning blandaða lyfsins með 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar“.



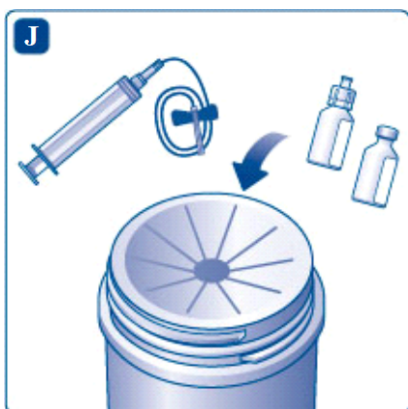
Gætið þess að stimpillinn sé alveg í botni áður en sprautunni er snúið á hvolf (hann gæti hafa runnið út vegna þrýstingsins í hettuglasinu). Haldið sprautunni þannig að hettuglasið sé á hvolfi og togið í stimpilinn til að draga það magn lausnar upp í sprautuna sem ætlað er til inndælingar.



Skrúfið millistykkið með áföstu hettuglasinu af sprautunni.

Nú er lyfið tilbúið til inndælingar í æð. Fylgið leiðbeiningum frá læknum varðandi inndælingu.

Eftir inndælingu



Fargið sprautunni, millistykkinu, innrennslisfærinu og hettuglösunum á öruggan hátt. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um hvernig þynna á blandað NovoThirteen

Til að þynna blandað NovoThirteen þarf eftirfarandi: hettuglas með 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar, 10 ml sprautu og sprittþurrkur.

Almennar leiðbeiningar um þynningu

Viðhafa skal smitgát við þynningu.

Dragið varlega nákvæmlega 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar upp í 10 ml sprautu.

Dælið 6 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar varlega í hettuglasið með blönduðu

NovoThirteen.

Hvirflið hettuglasinu varlega til að blanda lausnina.

Þynnta lausnin er tær, litlaus lausn. Athugið hvort lausnin innihaldi agnir eða sé mislit. Hendið lausninni ef um annað hvort er að ræða.

Haldið áfram í skref H eftir þynningu.

Afgangi af þynntu lausninni skal farga strax.

Spyrjið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef spurningar vakna.