

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoThirteen 2500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 3 ml flakons satur 2500 SV katridekakoga (*catridecacogum*), rekombinantā XIII koagulācijas faktora (rDNS), kas pēc atšķaidīšanas atbilst 833 SV/ml koncentrācijai. Īpatnējā NovoThirteen aktivitāte ir aptuveni 165 SV/mg proteīna.

Aktīvā viela ir iegūta rauga šūnās (*Saccharomyces cerevisiae*), izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts pulveris un dzidrs, bezkrāsains šķīdinātājs.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas epizožu ilgstošai profilaksei pacientiem ar iedzimtu XIII faktora A apakštipa deficītu. Pēkšņas asiņošanas epizožu ārstēšanai regulāras profilakses laikā. NovoThirteen var lietot visām vecuma grupām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze reti sastopamu asinsreces traucējumu ārstēšanā. Iedzimtais XIII faktora A apakštipa deficīts jāapstiprina ar atbilstošām diagnostikas procedūrām, tai skaitā XIII faktora aktivitātes noteikšana un imunoloģiska izmeklēšana un, ja nepieciešams, genotipa noteikšana.

#### Devas

Šo zāļu stiprums tiek izteikts starptautiskās vienībās (SV). Lai gan izteikts tādās pašās vienībās, NovoThirteen deva atšķiras no citu preparātu, kas satur XIII faktoru, devas režīma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Profilaksei*

Ieteicamā deva profilaktiskai ārstēšanai ir 35 SV uz kg ķermeņa masas ievadīšanai intravenozas bolus injekcijas veidā vienu reizi mēnesī (ik pēc 28 dienām ± 2 dienas).

#### *Asiņošanas epizožu ārstēšanai*

Ja regulāras profilakses laikā rodas pēkšņa asiņošana, to ir ieteicams ārstēt ar vienas devas 35 SV uz kg ķermeņa masas ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā.

Ja asiņošana rodas pacientam, kurš nesaņem regulāru profilaksi, vienas devas 35 SV uz kg ķermeņa masas ievadīšanu intravenozas bolus injekcijas veidā var veikt pēc ārstējošā ārsta ieskatiem, lai kontrolētu asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktā "Ārstēšana pēc vajadzības").

Balstoties uz faktisko NovoThirteen koncentrāciju, ievadāmo apjomu (mililitros) pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 24 kg, var aprēķināt pēc šādas formulas:

devas apjoms ml = 0,042 x pacienta ķermeņa masa (kg).

Ārsts var apsvērt nepieciešamību pielāgot devu noteiktās situācijās, kad asiņošanas profilakse netiek pietiekami nodrošināta ar devu 35 SV/kg/mēnesī. Devas pielāgošanai pamatā ir jābūt XIII faktora aktivitātes līmeņiem.

NovoThirteen iedarbības līmeņa kontrolei ir ieteicams izmantot standarta XIII faktora aktivitātes noteikšanas analīzes.

#### Neliela ķirurģiska manipulācija

Nelielu ķirurģisku manipulāciju, tostarp zoba ekstrakciju, ir ieteicams veikt saistībā ar profilaktisko dozēšanu. Pretējā gadījumā, ja nepieciešams, var tikt ievadīta papildu deva. Devas noteikšanas pamatā ir jābūt XIII faktora aktivitātes līmeņiem.

#### Pediātriskā populācija

NovoThirteen lietojot pediātriskiem pacientiem, nav nepieciešama devas pielāgošana un ir jālieto deva 35 SV/kg ķermeņa masas gan profilaksei, gan asiņošanas ārstēšanai (skatīt 5.2. apakšpunktu, Pediātriskā populācija).

Tomēr, ja pediātriskā pacienta ķermeņa masa ir mazāka kā 24 kg, sagatavotais NovoThirteen šķīdums vēl ir jāatšķaida ar 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai ievadītu devu maziem bērniem (skatīt 6.6. apakšpunktu, Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos, Lietošana pediātriskajai populācijai).

Devas apjomu maziem bērniem var aprēķināt pēc šādas formulas:

devas apjoms ml = 0,117 x ķermeņa masa (kg).

Korekcijas faktora 0,117 aprēķins attiecas uz precīzu zāļu daudzumu, nevis to nominālvērtību.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

#### Lietošanas veids

Intravenoza ievadīšana.

Zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas lēnas intravenozas bolus injekcijas veidā, nepārsniedzot ievadīšanas ātrumu 2 ml minūtē; skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ņemot vērā, ka deva un XIII faktora koncentrācija NovoThirteen ir atšķirīga, salīdzinot ar citiem preparātiem, kas satur XIII faktoru, īpaša uzmanība jāpievērš individuālam pacientam nepieciešamās devas aprēķinam (skatīt devas apjoma aprēķināšanas formulu 4.2. apakšpunktā).

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

### Iedzimts XIII faktora B apakštipa deficīts

Pacientiem ar XIII faktora deficītu NovoThirteen nav efektīvs lietojot asiņošanas epizožu ikmēneša profilaktiskai ārstēšanai pacientiem ar iedzimtu XIII faktora B apakštipa deficītu. XIII faktora B apakštipa deficīts ir saistīts ar lietotā farmakoloģiski aktīvā A apakštipa daudz īsāku pusperiodu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jānoskaidro, kāda apakštipa nepietiekamība ir pacientiem, izmantojot atbilstošas diagnostikas procedūras, tai skaitā XIII faktora aktivitātes noteikšana un imunoloģiska izmeklēšana un, ja nepieciešams, genotipa noteikšana.

### Ārstēšana pēc vajadzības

Ārstēšana pēc vajadzības pacientiem, kuri nesaņem profilaktisku ārstēšanu, nav pētīta klīniskās izstrādes programmā.

### Alerģiskas reakcijas

Tā kā NovoThirteen satur rekombinantu proteīnu, tas var izraisīt alerģiskas reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas. Pacienti ir jāinformē par agrīnām paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp nātrene, ģeneralizēta nātrene, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, hipotensija) un anafilakses pazīmēm. Anafilaktiska tipa reakciju gadījumā NovoThirteen ievadīšana ir nekavējoties jāpārtrauc un turpmāk ārstēšanu ar šīm zālēm nedrīkst piemērot.

### Inhibitoru veidošanās

Klīniskajos pētījumos nav konstatēta inhibitoru pret NovoThirteen terapiju veidošanās. Aizdomas par inhibitoru klātbūtni var rasties terapeitiskās atbildreakcijas trūkuma gadījumā, kas izpaužas kā asiņošana vai ir konstatējama laboratorisko rādītāju atradnēs, ieskaitot XIII faktora aktivitāti, kura nerasniedz vēlamo līmeni. Ja ir aizdomas par inhibitoru klātbūtni, ir jāveic analīzes antivielu noteikšanai.

Pacientu, kuriem ir noteiktas neitralizējošas antivielas pret XIII faktoru, nedrīkst ārstēt ar NovoThirteen, neveicot rūpīgu novērošanu.

### Trombembolijas risks

Ar atšķaidītām zālēm jārikojas atbilstoši ieteikumiem 6.3. apakšpunktā. Pēc zāļu atšķaidīšanas ir jāievēro atbilstošas uzglabāšanas nosacījumi, jo pretējā gadījumā var rasties sterilitātes zudums un paaugstināties neproteolītiski aktivētā NovoThirteen koncentrācija. Paaugstināta aktivētā NovoThirteen koncentrācija var paaugstināt trombozes risku.

Trombozes predispozīcijas gadījumā sakarā ar NovoThirteen fibrīnstabilizējošo iedarbu, jāievēro piesardzība. Var rasties trombu stabilizācija, izraisot paaugstinātu asinsvadu oklūzijas risku.

### Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. NovoThirteen darbība var nebūt efektīva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, ja aknu darbības traucējumi ir tik smagi, ka tie rada samazinātus XIII faktora B apakštipa līmeņa rādītājus. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir jākontrolē XIII faktora aktivitātes līmeņa rādītāji.

### Gados vecāki pacienti

Klīniskā pieredze par NovoThirteen lietošanu gados vecākiem pacientiem ar iedzimtu XIII faktora deficītu ir ierobežota.

### Nieru mazspēja

Nav veikti klīniskie pētījumi ar nieru mazspējas pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze.

### NovoThirteen satur nātriju

NovoThirteen satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā injekcijā - būtībā NovoThirteen ir nātriju nesaturošas zāles.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav pieejami klīniskie dati par NovoThirteen un citu zāļu mijiedarbību.

Pamatojoties uz neklīniskā pētījuma datiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), nav ieteicama vienlaicīga NovoThirteen un aktivēta rekombinantā VIIa faktora (rFVIIa) lietošana.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ar šo zāļu lietošanu saistītos riskus grūtniecēm. Klīnisko datu apjoms par NovoThirteen lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežots, un pieejamie dati nevēlamu ietekmi uz augļa/jaundzimušā vai grūtnieces veselību neuzrāda. NovoThirteen lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt tikai nepārprotamu indikāciju gadījumā.

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par NovoThirteen reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai XIII faktora aktīvā viela izdalās cilvēka pienā. Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai noskaidrotu, vai XIII faktors izdalās pienā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar NovoThirteen jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos nav iegūti dati, kas pierādītu ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem. Nav datu par potenciālo zāļu ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NovoThirteen neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotā zāļu blakusparādība ir galvassāpes, par ko ziņoja 37% pacientu.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos NovoThirteen tika ievadīts 82 pacientiem ar iedzimtu XIII faktora A apakštipa deficītu (3112 NovoThirteen devas).

Visas pēc zāļu ievadīšanas 82 pacientam ar iedzimtu XIII faktora nepietiekamību novērotās blakusparādības ir norādītas tabulā zemāk, atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Leikopēnija un pastiprināta neitropēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Galvassāpes

<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Sāpes ekstremitātēs
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Sāpes injekcijas vietā
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Antivielas, kuras nav neitralizējošas
Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Paaugstināts fibrīna D dimēra līmenis

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Vienam pacientam ar iepriekš esošu neitropēniju ārstēšanas ar NovoThirteen laikā tika novērota neliela neitropēnijas un leukopēnijas paasināšanās. Pēc NovoThirteen terapijas pārtraukšanas pacienta neitrofīlo leukocītu skaits atgriezās iepriekšējā līmenī, kas bija līdzīgs rādītājiem pirms ārstēšanas ar NovoThirteen.

Antivielas, kas nav neitralizējošas, tika konstatētas 4 no 82 pacientiem ar iedzimtu XIII faktora nepietiekamību. 4 gadījumos antivielas, kas nav neitralizējošas veidojās pacientiem līdz 18 gadu vecumam (8, 8, 14 un 16 gadus veciem). Šo antivielu veidošanās tika novērota ārstēšanas ar NovoThirteen sākumā. Visiem 4 pacientiem tika ievadītas vismaz 2 NovoThirteen devas. 3 pacienti pārtrauca dalību pētījumā un viņi saņēma iepriekšējo ārstēšanu. Viena pētāmā persona turpināja saņemt rekombinantu XIII faktoru un antivielas samazinājās zem noteikšanas robežas. Antivielām netika novērota inhibējoša iedarbība, un pacientiem neradās ar šīm antivielām saistītas blakusparādības vai asiņošanas gadījumi. Antivielu veidošanās visiem pacientiem bija pārejoša.

Pēc pirmās NovoThirteen devas ievadīšanas vienai praktiski veselai pētāmajai personai tika konstatēta pārejoša zemā titra antivielu, kuras nav neitralizējošas, veidošanās. Antivielām netika novērota inhibējoša iedarbība un pētāmajai personai neradās ar šīm antivielām saistītas blakusparādības vai asiņošanas gadījumi. Pēc 6 mēnešu novērošanas antivielas izzuda.

Visos gadījumos antivielas, kas nav neitralizējošas, nebija klīniski nozīmīgas.

Pēc reģistrācijas drošuma pētījumā bērnam ar iedzimtu XIII faktora deficītu pēc vairāku gadu ilgas ārstēšanas ar NovoThirteen pārejoši konstatēja antivielas, kas nav neitralizējošas. Šo antivielu veidošanās nebija saistīta ar klīniskām izpausmēm.

#### Pediatrikālā populācija

21 pacients bija vecumā no 6 līdz 18 gadiem un 6 pacienti bija līdz 6 gadu vecumam (pavisam 986 NovoThirteen iedarbības gadījumi pediatrikiem pacientiem (vecumā līdz 18 gadiem)). Klīniskajos pētījumos blakusparādības biežāk tika ziņotas par pacientiem vecumā no 6 līdz 18 gadiem, nekā pieaugušajiem. 3 pacientiem (14%) vecumā no 6 līdz 18 gadiem, bija nopietnas nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar 0 gadījumiem pacientu grupā, kuri vecāki par 18 gadiem. Četri no gadījumiem par antivielu, kuras nav neitralizējošas, veidošanos bija ziņoti ārstēšanas sākumā pacientiem vecumā no 6 līdz 18 gadiem. 3 no šiem pacientiem blakusparādību dēļ pārtrauca dalību pētījumā.

Pacientiem līdz 6 gadu vecumam antivielas pret rekombinanto XIII faktoru, trombemboliskas blakusparādības vai citas ar lietošanas drošumu saistītas problēmas netika ziņotas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Saņemtajos ziņojumos par NovoThirteen pārdozēšanu (pārdozējot līdz 2,3 reizēm), netika konstatētas klīnisku simptomu pazīmes.

### 5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, asins koagulācijas faktors, ATĶ kods: B02BD11.

##### Darbības mehānisms

Plazmā XIII faktors cirkulē kā heterotetramērs  $[A_2B_2]$ , kurš sastāv no diviem XIII faktora A apakštipiem un diviem XIII faktora B apakštipiem, kurus saista spēcīga nekovalenta mijiedarbība. Asinsritē XIII faktora B apakštips darbojas kā XIII faktora A apakštipa nesējmolekula un plazmā tā koncentrācija ir ar pārpalikumu. Kad XIII faktora A apakštips saistās ar XIII faktora B apakštipu  $[A_2B_2]$ , pagarinās XIII faktora A apakštipa  $[A_2]$  pusperiods. XIII faktors ir proenzīms (protransglutamināze), kuru  $Ca^{2+}$  klātbūtnē aktivē trombīni. XIII faktora A apakštips uztur fermentatīvo aktivitāti. Pēc aktivēšanas XIII faktora A apakštips nošķiras no XIII faktora B apakštipa un tādējādi atsedz XIII faktora A apakštipa aktīvo vietu. Aktīvā transglutamināze savstarpēji saista fibrīnu un citas olbaltumvielas, izraisot palielinātu mehānisko izturību un pretestību fibrīna recekļa fibrinolīzei, tādējādi veicinot trombocītu un asins recekļa pielipšanu traumētajiem audiem.

NovoThirteen ir rekombinanta XIII koagulācijas faktora A apakštips, kas tiek iegūts rauga šūnās (*Saccharomyces cerevisiae*), izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju. Strukturāli tas ir identisks cilvēka XIII faktora A apakštipam  $[A_2]$ . NovoThirteen (A apakštips) saistās ar brīvo cilvēka XIII faktora B apakštipu, radot heterotetramēru  $[rA_2B_2]$  ar līdzīgu pusperiodu kā endogēnajam  $[A_2B_2]$ .

##### Farmakodinamiskā iedarbība

Šobrīd nav noskaidroti marķieri, kuri var kvantitatīvi raksturot XIII faktora *in vivo* farmakodinamiskās īpašības. Standarta koagulācijas laboratoriskie rādītāji ir normāli, tāpat kā iesaistītā tromba kvalitatīvās īpašības. Kā XIII faktora nepietiekamības indikators plaši tiek izmantots tromba šķīdības tests, taču tests nosaka kvalitatīvas īpašības un, ja to veic pareizi, tas ir pozitīvs tikai tad, ja XIII faktora darbības rādītājs parauga materiālā ir tuvs nullei.

NovoThirteen plazmā piemīt tādas pašas farmakodinamiskās īpašības kā endogēnam XIII faktoram.

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

Pivotālā prospektīvā, atklātā, vienas grupas 3. fāzes pētījumā (F13CD-1725) tika iekļauts 41 pacients ar XIII faktora A apakštipa deficītu, lai pētītu rekombinanta XIII faktora iedarbību pacientiem ar iedzimtu XIII faktora deficītu, par ko liecina tādu asiņošanas epizožu skaits, kurām ir nepieciešama intensīva ārstēšana ar XIII faktoru saturošiem preparātiem. Tika lietota deva 35 SV/kg/mēnesī (ik pēc 28 dienām  $\pm$  2 dienas). Pētījuma ietvaros ārstēšanas ar rekombinantu XIII faktoru laikā četriem pacientiem tika novērotas piecas asiņošanas epizodes, kurām bija nepieciešama intensīva ārstēšana ar XIII faktoru saturošiem preparātiem.

Vidējais tādu asiņošanas gadījumu skaits, kad bija nepieciešama intensīva ārstēšana, tika noteikts 0,138 uz pētāmo personu gadā. Veicot primārā mērķa kritērija analīzi par atsaucē periodu, tādu asiņošanas gadījumu, kad bija nepieciešama intensīva ārstēšana, ar vecumu saistītais rādītājs (skaits uz

pētāmo personu gadā) bija 0,048 gadā (95% TI: 0,009–0,250; uz modeļiem balstīti aprēķini, kas 41 pacientam atbilst pētījuma vidējam populācijas vecumam 26,4 gadiem).

F13CD-1725 pētījuma pagarinājumā F13CD-3720, tādu asiņošanas gadījumu, kad bija nepieciešama ārstēšana ar XIII faktoru, ar vecumu saistītais rādītājs (skaits uz pētāmo personu gadā) bija 0,021 gadā (95% TI: 0,0062; 0,073; uz modeļiem balstīti aprēķini, kas atbilst pētījuma vidējam populācijas vecumam 31,0 gadiem).

2 klīniskajos pētījumos, F13CD-1725 un F13CD-3720, pēc vecuma nekoriģētais asiņošanas biežums bija attiecīgi 0,138 un 0,043, kas atbilst 13 asiņošanas gadījumiem uz 223 persongadiem un kopējam asiņošanas biežumam 0,058.

Sešus gadus ilgā pēcreģistrācijas drošuma pētījumā (NN1841-3868) tika iekļauti 30 pacienti ar iedzimtu XIII faktora A apakštipa deficītu, lai pētītu rFXIII ilgtermiņa drošumu. Netika novērotas ar lietošanas drošumu saistītas problēmas. Profilakses ar rFXIII laikā četriem pacientiem tika ārstētas piecas traumatiskas asiņošanas epizodes.

Vidējais tādu asiņošanas epizožu skaits, kad nepieciešama ārstēšana ar XIII faktoru, bija 0,066 asiņošanas gadījumu uz pētāmo personu gadā (95% TI: 0,029–0,150).

#### Nelielas ķirurģiskas manipulācijas

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumā NN1841-3868 sešiem pacientiem kopumā tika veiktas 9 nelielas ķirurģiskas manipulācijas. Septiņas no 9 nelielajām ķirurģiskām manipulācijām tika veiktas 0–3 dienas pēc pēdējās profilaktiskās rFXIII devas ievadīšanas, un vienā gadījumā rFXIII tika ievadīts pēc manipulācijas. Pēdējos divos no 9 gadījumiem pēdējā profilaktiskā deva tika ievadīta 12–15 dienas pirms manipulācijas, un papildu viena rFXIII deva – attiecīgi 23,2 SV/kg un 21,4 SV/kg – tika ievadīta pirms manipulācijas. Astoņos no 9 gadījumiem tika ziņots par hemostatisko atbildreakciju kā labu vai izcilu. Par pēdējā gadījuma iznākumu netika ziņots.

Pētījumā F13CD-3720 – pivotālā 3. fāzes klīniskā pētījuma F13CD-1725 pētījuma pagarinājumā – 9 pacientiem tika veiktas 12 nelielas ķirurģiskas manipulācijas. Visas manipulācijas tika veiktas 1–21 dienu laikā pēc pēdējās profilaktiskās rFXIII devas ievadīšanas. Papildu devas netika ievadītas. Iznākums visos 12 gadījumos bija labvēlīgs.

#### Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos iekļauto pediātrisko pacientu datu analīze neuzrādīja starpību atbildē uz ārstēšanu saistībā ar vecumu.

21 bērns vecumā no 6 līdz 18 gadiem un seši bērni līdz 6 gadu vecumam tika ārstēti kopumā ar 986 NovoThirteen devām.

3. fāzes pētījumā (F13CD-1725) un pētījuma pagarinājumā (F13CD-3720) bērniem no 6 gadu vecuma tika novērtēts terapijas ik mēneša aizstāšanas ar NovoThirteen drošums.

Vienas devas farmakokinētikas 3.b fāzes pētījumā (F13CD-3760) tika novēroti 6 pacienti vecuma grupā līdz 6 gadiem un tad iekļauti ilgtermiņa novērošanas pētījumā (F13CD-3835) mēneša aizstājterapijas ar NovoThirteen drošuma un efektivitātes novērtēšanai. Asiņošanas epizodes, kad vajadzīga ārstēšana, pacientiem līdz 6 gadu vecumam netika konstatētas kumulatīvi 17 gadu laikā, pavisam par 214 devām. Ieteiktā deva 35 SV/kg izrādījās atbilstoša, lai nodrošinātu hemostāzi šajā bērnu vecuma populācijā.

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumā NN1841-3868 tika iekļauti 13 bērni līdz 18 gadu vecumam. Kopumā terapeitiskās atbildreakcijas vai drošuma profila atšķirības pediātriskajā populācijā, salīdzinot ar pieaugušo pacientu populāciju, netika konstatētas.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**



NovoThirteen farmakokinētika (FK) līdzsvara koncentrācijā tika noteikta pacientiem ar iedzimtu XIII faktora A apakštīpa deficītu pēc 35 SV/kg NovoThirteen devas i.v. ievadīšanas ik pēc 4. nedēļām. FK parametri pamatojas uz XIII faktora aktivitāti, nosakot ar Berihroma (*Berichrom*) testu. FK parametri apkopoti turpmāk esošajā tabulā.

<b>FK parametri līdzsvara koncentrācijā Ģeometriskais vidējais (diapazons)</b>	<b>Pētījums F13CD-3720</b>
Pētāmo personu skaits	23
Vecums (gadi)	30,7 (7–58)
Dzimums	5S+18V
$C_{max}$ (SV/ml)	0,87 (0,57–1,24)
$C_{28dienas}$ (SV/ml)	0,16 (0.03–0.32)
$AUC_{0-inf}$ (SV*st./ml)	318,1 (223,1–515,1)
$CL$ (ml/st./kg)	0,15 (0,10–0,21)
$V_{ss}$ (ml/kg)	70,8 (44,0–150,3)
$t_{1/2}$ (dienas)	13,7 (10,1–24,6)
$MRT$ (st.)	478 (344–1028)

$C_{max}$ : maksimālā koncentrācija plazmā

$C_{28dienas}$ : koncentrācija plazmā 28 dienas pēc ievadīšanas

$AUC_{0-inf}$ : laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no ievadīšanas brīža līdz bezgalībai

$CL$ : klirensa rādītājs

$V_{ss}$ : šķīstamais izkliedes tilpums

$t_{1/2}$ : terminālais eliminācijas pusperiods

$MRT$ : vidējais saglabāšanas laiks.

#### Pediatriiskā populācija

NovoThirteen vienas devas farmakokinētika tika noteikta sešiem bērniem (vecumā līdz 6 gadiem) ar iedzimtu XIII faktora A apakštīpa deficītu pēc vienas 35 SV/kg NovoThirteen devas i.v. ievadīšanas. Farmakokinētikas parametri norādīti turpmāk esošajā tabulā.

<b>Vienas devas FK parametri Ģeometriskais vidējais (diapazons)</b>	<b>Pētījums F13CD-3760 Pediatriiskie pacienti</b>
Pētāmo personu skaits	<u>6</u>
<u>Vecums (gadi)</u>	<u>2,7</u> (1–4)

Dzimums	3S+3V
$C_{max}$ (SV/ml)	0,67 (0,49–0,91)
$C_{30dienas}$ (SV/ml)	0,21 (0,05)#
$AUC_{0-inf}$ (SV*h/ml)	355,1 (285,3–425,6)
$CL$ (ml/st./kg)	0,15 (0,13–0,17)
$V_{ss}$ (ml/kg)	85,7 (49,3–143,0)
$t_{1/2}$ (dienas)	15,0 (9,8–24,8)
$MRT$ (st.)	575 (383–871)

# Vidēji (standartnovirze SN)

$C_{max}$ : maksimālā koncentrācija plazmā

$C_{30dienas}$ : koncentrācija plazmā 30 dienas pēc ievadīšanas

$AUC_{0-inf}$ : laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no ievadīšanas brīža līdz bezgalībai

$CL$ : klīrensa rādītājs

$V_{ss}$ : šķietamais izkliedes tilpums

$t_{1/2}$ : terminālais eliminācijas pusperiods

$MRT$ : vidējais saglabāšanas laiks.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Visas neklīniskās drošuma programmas atrades bija saistītas ar rekombinantā XIII faktora paredzamo pastiprināto farmakoloģisko iedarbību (ģeneralizētu trombozi, išēmisku nekrozi un, visbeidzot, letalitāti) un ne-proteolītiski aktivēta rekombinantā XIII faktora devu līmeni, kas pārsniedz (>48 reizes) maksimālo ieteicamo klīnisko devu 35 SV uz ķermeņa masas kg.

Rekombinantā XIII faktora un rekombinantā aktivētā VII faktora kombinētās terapijas potenciālais sinerģiskais efekts uzlabotos kardiovaskulāros modeļos *Cynomolgus* sugas pērtiķiem liecināja par pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību (trombozi un letālu iznākumu) zemākā devu līmenī, nekā ievadot atsevišķus preparāta komponentus.

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par reproduktīvo vai augļa attīstības toksicitāti. Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos netika konstatēta ietekme uz reproduktīvajiem orgāniem.

Tā kā rekombinants XIII faktors ir endogēns proteīns, nav veikti pētījumi, lai noteiktu genotoksisko vai kancerogēno potenciālu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris:

nātrijs hlorīds;

saharoze;

polisorbāts 20;

L-histidīns;

sālsskābe (pH regulēšanai);

nātrija hidroksīds (pH regulēšanai).

Šķīdinātājs:  
ūdens injekcijām

## 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Pēc sagatavošanas, zāles jāievada atsevišķi un tās nedrīkst jaukt kopā (lietot maisījumā) ar infūziju šķīdumiem vai ievadīt pilienuveidā.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Mikrobioloģiskā piesārņojuma riska dēļ, zāles ir jāizlieto tūlīt pēc sagatavošanas.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris (2500 SV) flakonā (1. hidrolītiskās klases stikla) ar gumijas aizbāzni (hlorbutila), 3,2 ml šķīdinātāja flakons (1. hidrolītiskās klases stikla) ar gumijas aizbāzni (brombutila) un flakona adapteris šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā pa vienam.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

### Instrukcijas NovoThirteen lietotājam

Šo zāļu sagatavošanai un ievadīšanai Jums būs nepieciešami šādi instrumenti: 10 ml šļirce vai injicēšanas tilpumam atbilstoša izmēra šļirce, spirta salvetes, iepakojumā iekļautais flakona adapteris un infūzijas komplekts (katetrs, tauriņveida adata).

### Šķīduma pagatavošana

Vienmēr izmantojiet aseptisku metodi. Pirms uzsākt, nomazgājiet rokas. Ļaujiet pulverim un šķīdinātāja flakonam sasilt līdz 25°C temperatūrai paturot abus flakonus plaukstās. Notīriet flakonu gumijas aizbāžņus ar spirta salveti un pirms lietošanas ļaujiet tiem nožūt.

Zāļu sagatavošanai tiek izmantots pievienotais flakona adapteris. Piestipriniet flakona adapteri pie šķīdinātāja flakona (ūdens injekcijām). Uzmanieties, lai nepieskartos adaptera galam, kas paredzēts flakonam.

Pavelciet virzuli un ievelciet tik daudz gaisa, kas atbilst visam šķīduma tilpumam šķīdinātāja flakonā.

Stingri uzskrūvējiet šļirci flakona adaptera šķīdinātāja flakonam. Piespiediet virzuli un ievadiet flakonā gaisu, līdz jūtat skaidri izteiktu pretestību.

Turiet šļirci ar šķīdinātāja flakonu ar apakšu uz augšu. Pavelciet virzuli un ievelciet šķīdinātāju šļircē. Noņemiet tukšo šķīdinātāja flakonu no šļirces ar flakona adapteri.

Flakona adapteri ar tam pievienoto šļirci savienojiet ar pulvera flakonu. Lēnām spiediet virzuli un ievadiet šķīdinātāju pulvera flakonā. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja strūkļa netiek tieši vērsta pret pulveri, jo tas var izraisīt šķīduma saputošanos.

Viegli virpiniet flakonu, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Nekratiet flakonu, jo tas izraisīs saputošanos. Pirms ievadīšanas pārbaudiet NovoThirteen šķīdumu, vai tajā nav redzams kāds svešķermenis, daļiņas vai krāsas izmaiņas. Gadījumā, ja kaut kas tāds ir vērojams, zāles izmetiet.

Sagatavotās NovoThirteen zāles ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Ja Jums ir nepieciešama lielāka deva, atkārtojiet procedūru ar atsevišķu šļirci, līdz ir iegūta vajadzīgā deva.

Ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka kā 24 kg, sagatavotais NovoThirteen šķīdums ir jāatšķaida ar 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai ievadītu devu maziem bērniem (sīkākas instrukcijas par atšķaidīšanu skatīt apakšpunktu "Lietošana pediatriskajai populācijai").

### Svarīga informācija

Ievadiet NovoThirteen tūlīt pēc tā sagatavošanas injekcijai.

### Šķīduma injicēšana

Pirms pagriežat šļirci ar apakšu uz augšu, pārliecinieties, vai virzulis ir nospiests līdz galam (flakonā esošā spiediena dēļ tas var būt izstumts uz āru). Turiet šļirci tā, lai flakons ir ar apakšu uz augšu, pavelciet virzuli un ievielciet aprēķināto, injekcijai nepieciešamo šķīduma daudzumu.

Atskrūvējiet flakona adapteri kopā ar flakonu.

Tagad zāles ir sagatavotas injekcijai.

Drošā veidā izmetiet šļirci, flakona adapteri, infūzijas komplektu un flakonus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Lietošana pediatriskajai populācijai

#### **Sagatavotā NovoThirteen šķīduma atšķaidīšana ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām**

Ja pediatriskā pacienta ķermeņa masa ir mazāka kā 24 kg, sagatavotais NovoThirteen šķīdums ir jāatšķaida ar 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai ievadītu devu maziem bērniem (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas un lietošanas veids", "Pediatriskā populācija").

Lai atšķaidītu sagatavoto NovoThirteen, ir vajadzīgi: flakons ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, 10 ml šļirce un spirta plāksnītes.

### Vispārējās instrukcijas atšķaidīšanai

Atšķaidīšana jāveic, ievērojot aseptikas nosacījumus.

Uzmanīgi ievielciet tieši 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām 10 ml šļircē. Lēnām injicējiet 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām flakonā ar sagatavoto NovoThirteen. Viegli groziet flakonu, lai šķīdums saskalotos. Atšķaidītais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains. Pārbaudiet, vai šķīdums injekcijām nesatur nogulsnes un vai nav mainījies krāsu. Ja kas tāds ir noticis, lūdzu izmetiet.

Pēc atšķaidīšanas rīkojieties saskaņā ar norādījumiem apakšpunktā "Šķīduma injicēšana".

Jebkādi atšķaidīto zāļu izlietotie materiāli jāiznīcina nekavējoties.

**7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/12/775/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2012. gada 3. septembris  
Pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. maijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Speciālu receptu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunktu).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai 60 dienu laikā nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **Kastīte**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NovoThirteen 2500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katridekakogs (*catridecacogum*, rDNS XIII faktors)

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Viens 3 ml flakons satur 2500 SV katridekakoga - rekombinanto XIII koagulācijas faktoru (rDNS), kas pēc sagatavošanas atbilst 833 SV/ml koncentrācijai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris: nātrija hlorīds, saharoze, polisorbāts 20, L-histidīns, sāļsskābe, nātrija hidroksīds.  
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.  
2500 SV pulvera flakonā,  
3,2 ml šķīdinātāja flakonā,  
1 flakona adapteris.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Mikrobioloģiskā piesārņojuma riska dēļ, zāles ir jāizlieto tūlīt pēc sagatavošanas.

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/12/775/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

NovoThirteen

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Pulvera flakona uzlīme**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

NovoThirteen 2500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*Catridecacogum*  
i.v. lietošanai pēc sagatavošanas.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2500 SV

**6. CITA**

Novo Nordisk A/S

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Šķīdinātāja flakona uzlīme**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Šķīdinātājs NovoThirteen pagatavošanai  
Ūdens injekcijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3,2 ml

**6. CITA**

Zāļu sagatavošanai

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### NovoThirteen 2500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Katridekakogs (*catridecacogum*, rekombinants XIII koagulācijas faktors)

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NovoThirteen un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms NovoThirteen lietošanas
3. Kā lietot NovoThirteen
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NovoThirteen
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## 1. Kas ir NovoThirteen un kādam nolūkam to lieto

### Kas ir NovoThirteen

NovoThirteen satur aktīvo vielu katridekakogu, kas ir identisks cilvēka XIII koagulācijas faktoram – enzīmam, kas ir nepieciešams asins sarecēšanai. NovoThirteen aizvieto iztrūkstošo XIII faktoru un veicina sākotnējā asins recekļa stabilizēšanu, izveidojot ap trombu biezu slāni.

### Kādam nolūkam NovoThirteen lieto

NovoThirteen lieto asiņošanas epizožu profilaktiskai ārstēšanai pacientiem, kuriem nepietiek XIII faktora vai trūkst tā sastāvdaļas, ko sauc par A apakštipu.

## 2. Kas Jums jāzina pirms NovoThirteen lietošanas

Ir svarīgi lietot NovoThirteen injekcijai nekavējoties pēc sagatavošanas.

### Nelietojiet NovoThirteen šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret katridekakogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Neskaidrību gadījumā pirms šo zāļu lietošanas vaicājiet ārstam.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NovoThirteen lietošanas konsultējieties ārstu:

- ja esat vai jebkad esat bijis pakļauts paaugstinātam asins trombu veidošanās riskam (trombozei), jo NovoThirteen var pastiprināt esošo asins recekļu veidošanos;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši aknu bojājumi.

### Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- Ja ārstēšanas laikā ar NovoThirteen Jums rodas pēkšņa asiņošana un/vai nepieciešama ārstēšana.
  - Ja Jums ir alerģija pret NovoThirteen. Pazīmes var būt nātrene, nieze, pietūkums, apgrūtināta elpošana, zems asinsspiediens (iespējama arī bāla un vēsa āda, ātra sirdsdarbība), reibonis un svīšana.

### Citas zāles un NovoThirteen

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nav ieteicama NovoThirteen un rekombinantā koagulācijas VIIa faktora (cits asins recēšanas faktors) vienlaicīga lietošana.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **NovoThirteen satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā injekcijā - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot NovoThirteen**

Jūsu ārstēšanu ar NovoThirteen jāuzsāk tādām ārstam, kuram ir pieredze reti sastopamu asinsreces traucējumu ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Pirms NovoThirteen lietošanas, zāles ir jāsagatavo injekcijai. Lūdzu, skatīt punktā ”Instrukcijas NovoThirteen lietotājam”.

NovoThirteen ievada injekcijas veidā vēnā. Jums ievadītā deva tiek aprēķināta, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu. Parastā deva asiņošanas profilaksei ir 35 SV uz 1 kg ķermeņa masas. Injekcija tiek ievadīta vienu reizi mēnesī (ik pēc 28 dienām ± 2 dienas).

Ja Jums rodas asiņošana, Jums jāsaņemas ar ārstu, kurš izlems, vai nepieciešama injekcija.

NovoThirteen jāinjicē, nepārsniedzot ievadīšanas ātrumu 2 ml minūtē.

Balstoties uz NovoThirteen koncentrāciju šķīdumā, ievadāmās devas apjomu (mililitros) var aprēķināt pēc šādas formulas:

devas apjoms ml = 0,042 x Jūsu ķermeņa masa kilogramos.

Jums jālieto parakstītā deva, ko ārsts Jums aprēķinājis pēc formulas, ņemot vērā to, ka parastā NovoThirteen deva un koncentrācija atšķiras no citiem preparātiem, kas satur XIII faktoru.

Jūsu ārsts devu var pielāgot, ja uzskatīs to par nepieciešamu.

### **Lietošana maziem bērniem**

Bērnā, kura ķermeņa masa ir mazāka kā 24 kg, sagatavotais NovoThirteen šķīdums vēl ir jāatšķaida ar 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai mazam bērnam ievadītu devu. Sīkāku informāciju skatīt punktā ”Instrukcijas NovoThirteen lietotājam”, Instrukcija lietotājam, kā atšķaidīt sagatavoto NovoThirteen šķīdumu.

Devas apjomu sagatavotam NovoThirteen, kas atšķaidīts ar 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, var aprēķināt pēc šādas formulas:

devas apjoms mililitros = 0,117 x ķermeņa masa (kg).

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem (ķermeņa masa ir lielāka kā 24 kg)**

Bērniem un pusaudžiem NovoThirteen var lietot tāpat kā pieaugušajiem gan asiņošanas profilaksei, gan asiņošanas gadījumā.

### **Ja esat lietojis NovoThirteen vairāk nekā noteikts**

Dati par NovoThirteen pārdozēšanas gadījumiem ir ierobežoti. Nevienā no gadījumiem, par kuriem ir saņemti ziņojumi, nav iegūti pierādījumi par sasilšanas pazīmēm. Ja esat injicējis NovoThirteen vairāk, nekā norādīts, sazinieties ar ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot NovoThirteen**



Ja esat aizmirsis injicēt NovoThirteen, konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot NovoThirteen**

Pārtraucot lietot NovoThirteen, Jūs tiekat pakļauts asiņošanas riskam. Nepārtrauciet NovoThirteen lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu. Ārsts Jums izskaidros, kādas ir ārstēšanas pārtraukšanas sekas un sniegs konsultāciju par citām terapijas iespējām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Alerģiskas reakcijas**

Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas, nekavējoties dodieties pie ārsta.

##### **Iespējamās blakusparādības**

###### **Bieži sastopamas blakusparādības**

(ietekmē 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes (visbiežāk sastopamā blakusparādība);
- sāpes injekcijas vietā;
- sāpes rokās un kājās;
- asins recekļu sadalīšanās procesa radīts palielināts mazu olbaltumvielu daļiņu skaits asinīs;
- dažu veidu balto asinsķermenīšu skaita samazināšanās asinīs; tas nozīmē, ka Jūsu organisms var būt uzņēmīgāks pret infekcijām;
- antivielu pret XIII faktoru veidošanās; šīs antivielas neietekmē zāļu iedarbību.

##### **Blakusparādības bērniem**

Bērniem novērotās blakusparādības ir tādas pašas kā pieaugušajiem, bet bērniem tās var būt biežāk sastopamas.

##### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### **5. Kā uzglabāt NovoThirteen**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ievadiet NovoThirteen tūlīt pēc tā sagatavošanas injekcijai.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains. Nelietojiet šīs zāles, ja pēc sagatavošanas pamanāt tajā daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko NovoThirteen satur**

- Aktīvā viela ir katriidekakogs (rekombinants XIII koagulācijas faktors: 2500 SV/3 ml, pēc atšķaidīšanas atbilst 833 SV/ml koncentrācijai).
- Citas pulvera sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, saharoze, polisorbāts 20, L-histidīns, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai) un šķīdinātājs - ūdens injekcijām.

### **NovoThirteen ārējais izskats un iepakojums**

NovoThirteen ir pieejams kā pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (2500 SV pulveris flakonā, 3,2 ml šķīdinātāja flakonā un flakona adapteris). Iepakojumā pa vienam.

Balts pulveris un dzidrs, bezkrāsains šķīdinātājs.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

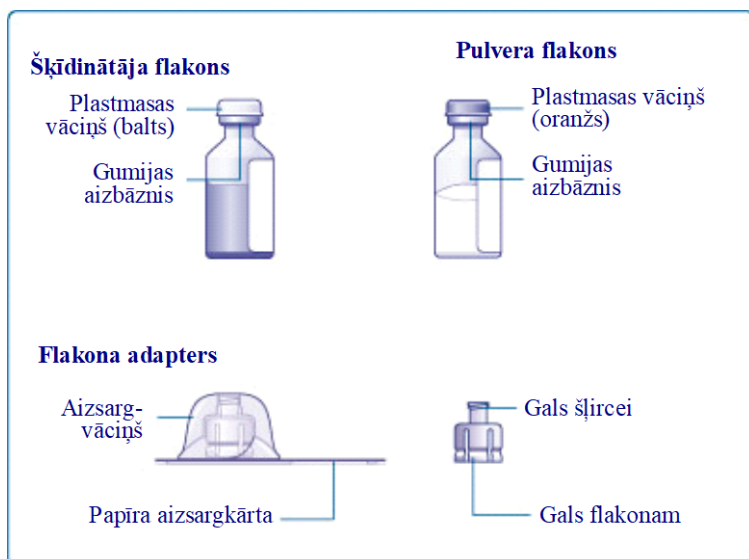
Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dānija

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

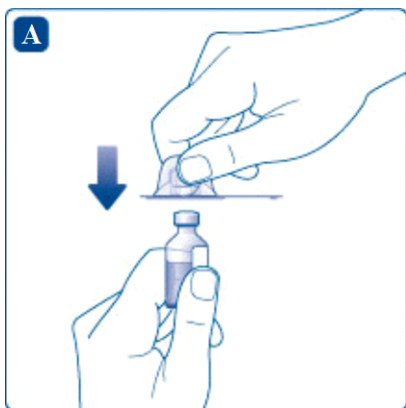
## Instrukcijas NovoThirteen lietotājam

Šo zāļu sagatavošanai un ievadīšanai Jums būs nepieciešami šādi instrumenti: 10 ml šļirce vai injicēšanas tilpumam atbilstoša izmēra šļirce, spirta salvetes, iepakojumā iekļautais flakona adapteris un infūzijas komplekts (katetrs, tauriņveida adata).



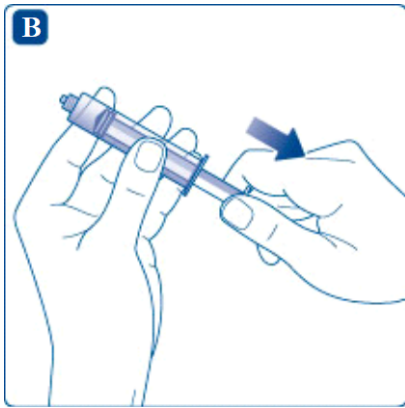
### Šķīduma pagatavošana

Vienmēr izmantojiet aseptisku metodi. Pirms uzsākt, nomazgājiet rokas. Ļaujiet pulverim un šķīdinātāja flakonam sasilt līdz 25°C temperatūrai, paturot abus flakonus plaukstās līdz tie kļūst tik pat silti kā Jūsu rokas. Noņemiet no abiem flakoniem plastmasas vāciņus. Ja vāciņi ir vaļīgi vai to nav, flakonus izmantot nedrīkst. Notīriet flakonu gumijas aizbāžņus ar spirta salveti un pirms lietošanas ļaujiet tiem nožūt.

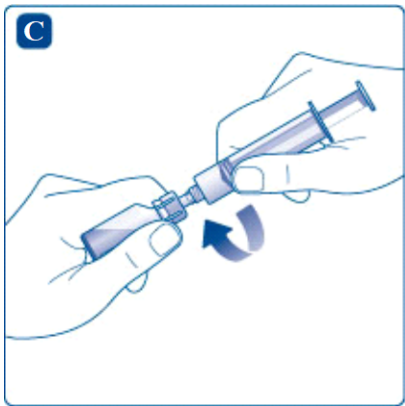


Zāļu sagatavošanai tiek izmantots pievienotais flakona adapteris. Neizņemot flakona adapteri no aizsargvāciņa, noņemiet no tā papīra aizsargkārtu. Piestipriniet flakona adapteri pie šķīdinātāja flakona (sterils ūdens). Uzmanieties, lai nepieskartos adaptera galam, kas paredzēts flakonam.

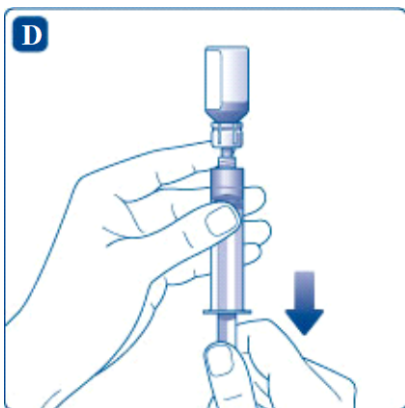
Pēc piestiprināšanas noņemiet no flakona adaptera aizsargvāciņu.



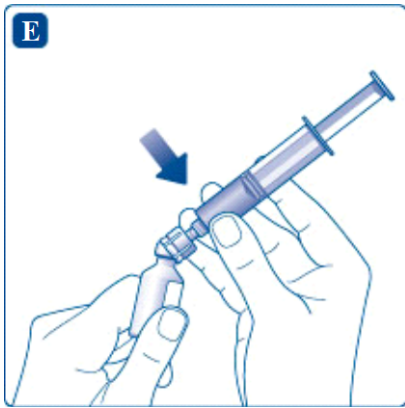
Pavelciet virzuli un ievelciet tik daudz gaisa, kas atbilst visam šķīduma tilpumam šķīdinātāja flakonā.



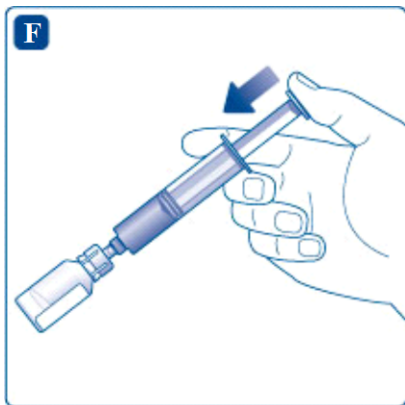
Stingri uzskrūvējiet šļirci flakona adapterim uz šķīdinātāja flakona. Piespiediet virzuli un ievadiet flakonā gaisu, līdz jūtat skaidri izteiktu pretestību.



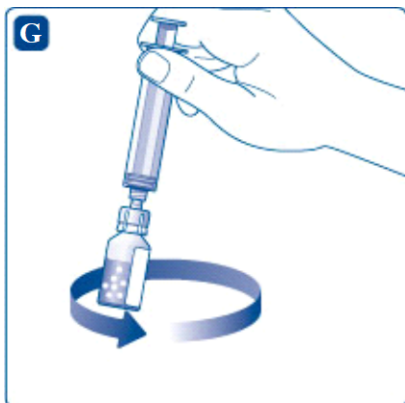
Turiet šļirci tā, lai šķīdinātāja flakons ir ar apakšu uz augšu. Pavelciet virzuli un ievelciet šķīdinātāju šļircē.



Turiet šļirci ar flakona adapteri nedaudz ieslīpi un noņemiet tukšo šķīdinātāja flakonu.



Flakona adapteri ar tam pievienoto šļirci savienojiet ar pulvera flakonu. Turiet šļirci nedaudz slīpi, vēršot flakonu uz leju. Lēnām spiediet virzuli un ievadiet šķīdinātāju pulvera flakonā. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja strūkļa netiek tieši vērsta pret NovoThirteen pulveri, jo tas var izraisīt šķīduma saputošanos.

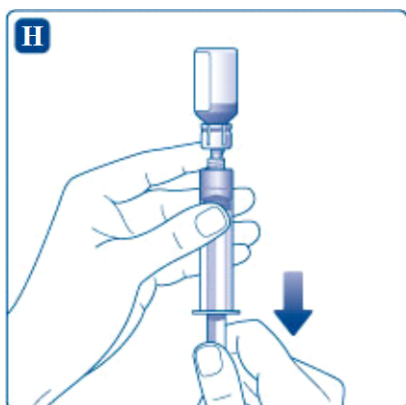


Viegli groziet flakonu, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Nekratiet flakonu, jo tas izraisīs saputošanos. Pirms ievadīšanas pārbaudiet NovoThirteen, vai tajā nav redzamas kādas svešas izcelsmes (jebkādas) daļiņas vai krāsas izmaiņas. Gadījumā, ja kaut kas tāds ir vērojams, zāles izmetiet. Sagatavotas NovoThirteen zāles ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Ja Jums ir nepieciešama lielāka deva, atkārtojiet procedūru ar atsevišķu šļirci, līdz ir iegūta vajadzīgā deva.

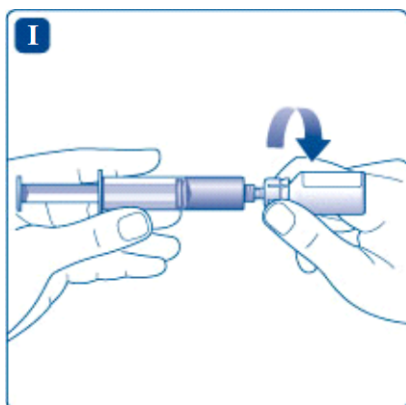
### **Svarīga informācija**

Ievadiet NovoThirteen tūlīt pēc tā sagatavošanas injekcijai.

Ja nepieciešama sagatavotā NovoThirteen šķīduma atšķaidīšana, skatīt tālāk "Instrukcija lietotājam, kā atšķaidīt sagatavoto NovoThirteen šķīdumu"



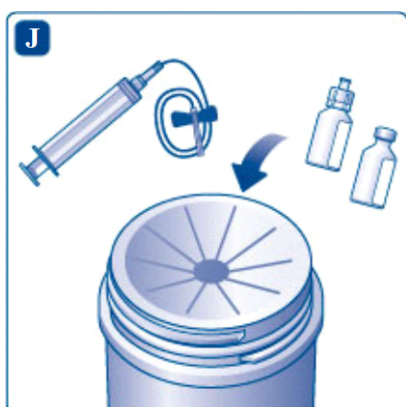
Pirms pagriežat šļirci ar apakšu uz augšu, pārlicinieties, vai virzulis ir nospiests līdz galam (flakonā esošā spiediena dēļ tas var būt izstumts uz āru). Turiet šļirci tā, lai flakons ir ar apakšu uz augšu, pavelciet virzuli un ievelciet aprēķināto, injekcijai nepieciešamo šķīduma daudzumu.



Atskrūvējiet flakona adapteri kopā ar flakonu.

Tagad zāles ir sagatavotas injekcijai vēnā. Veiciet injicēšanas procedūru atbilstoši ārsta norādījumiem.

### Pēc injekcijas



Drošā veidā izmetiet šļirci, flakona adapteri, infūzijas komplektu un flakonus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Instrukcija lietotājam, kā atšķaidīt sagatavoto NovoThirteen šķīdumu

Lai atšķaidītu sagatavoto NovoThirteen, ir vajadzīgi: flakons ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, 10 ml šļirce un spirta plāksnītes.

#### Vispārējās instrukcijas atšķaidīšanai

Atšķaidīšana jāveic, ievērojot aseptikas nosacījumus.

Uzmanīgi ievelciet tieši 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām 10 ml šļircē. Lēnām injicējiet 6 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām flakonā ar sagatavoto NovoThirteen. Viegli groziet flakonu, lai šķīdums saskalotos. Atšķaidītais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains. Pārbaudiet, vai šķīdums injekcijām nesatur nogulsnes un vai nav mainījies krāsu. Ja kas tāds ir noticis, lūdzu izmetiet.

Pēc atšķaidīšanas rīkojieties saskaņā ar norādījumiem zem H attēla.

Jebkādi atšķaidīto zāļu izlietotie materiāli jāiznīcina nekavējoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet savam ārstam vai medmāsai.