

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

NovoThirteen 2500 UI trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett wieħed fih catridecacog (fattur XIII ta' koagulazzjoni rikombinanti) (rDNA): 2500 UI għal kull 3 ml, wara r-rikostituzzjoni, dan jikkorrispondi għal koncentrazzjoni ta' 833 UI/ml. L-attività speċifika ta' NovoThirteen hija ta' madwar 165 UI/mg ta' proteina.

Is-sustanza attiva hija prodotta fiċ-ċelluli tal-ħmira (*Saccharomyces cerevisiae*) permezz tat-teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

It-trab huwa abjad u s-solvent huwa ċar u bla kulur

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura profilattika fit-tul għat-tnixxija tad-demmm f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'defiċjenza kongenitali ta' subunità-A ta' fattur XIII. Trattament ta' episodi ta' fsada akuta li sseħħ waqt profilassi regolari. NovoThirteen jista' jintuża f'kull grupp ta' età.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fil-kura ta' disturbi rari ta' tnixxija tad-demmm. Id-defiċjenza kongenitali ta' subunità A ta' fattur XIII għandha tiġi kkonfermata permezz ta' proċeduri dijanjostiċi xierqa li jistgħu jinkludu l-attività tal-fattur XIII u analiżi tal-immunità jew id-determinazzjoni tal-ġhamla ġenetika.

#### Pożoloġija

Il-qawwa ta' dan il-prodott medikinali hi espressa f'unitajiet internazzjonali (UI).

Għalkemm murija bl-istess mod ta' unitajiet (UI), il-pożoloġija ta' NovoThirteen hija differenti mill-iskeda ta' dożaġġ ta' prodotti oħra li fihom FXIII (ara sezzjoni 4.4).

#### Profilassi

Id-doża rakkomandata għal trattament profilattiku hu ta' 35 UI/kg tal-piż tal-ġisem darba fix-xahar (kull 28 jum ± jumejn), mogħti bħala injezzjoni bolus ġol-vini.

#### Trattament ta' fsadiet

Jekk isseħħ fsada akuta waqt profilassi regolari, huwa rakkomandat li tiġi trattata doża waħda ta' 35 UI/kg piż tal-ġisem mogħti bħala injezzjoni bolus ġol-vini

Jekk il-fsadiet isseħħu f'pazjent li mhuwiex fuq profilassi regolari, tista' tingħata doża waħda ta' 35 UI/kg piż tal-ġisem mogħti bħala injezzjoni bolus ġol-vini fid-diskrezzjoni tal-konsulent li qed jittratta l-pazjent sabiex tiġi kkontrollata l-fsada (ara sezzjoni 4.4 'Trattament meta jkun hemm il-bżonn')

Ibbażat fuq il-koncentrazzjoni attwali ta' NovoThirteen, il-volum (f' millilitri) li għandu jingħata lill-pazjenti li għandhom piż ta' mill-inqas ta' 24 kg jista' jiġi kkalkulat mill-formula t'hawn taħt:

$Volum\ tad\ -doża\ f\ ml = 0.042 \times bw\ tal\ -persuna\ (kg)$

F'ċerti sitwazzjonijiet, fejn id-doża rakkomandata ta' 35 UI/kg/xahar tista' ma tkunx biżżejjed għall-prevenzjoni ta' tnixxija tad-demem, it-tabib jista' jikkunsidra xi aġġustament fid-doża.

Dan l-aġġustament tad-doża għandu jkun ibbażat fuq il-livelli ta' attività ta' FXIII.

Huwa rakkomandat li l-livelli tal-attività ta' NovoThirteen jiġu ċekkjati permezz ta' analiżi standard tal-attività FXIII.

#### Operazzjoni minuri

Huwa rakkomandat li operazzjoni minuri, inkluż it-tneħħija tas-snien ssir b'doża aġġ profilattiku. Jekk ma jsirx hekk, tista' tingħata doża oħra jekk ikun hemm bżonn. Id-doża għandha tiġi bbażata fuq il-livelli t'attività FXIII.

#### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża meta NovoThirteen jintuza f'pazjenti pedjatriki u għandha tintuza d-doża ta' 35 UI/kg ta' piż tal-ġisem kemm għall-profilassi kif ukoll għat-trattament ta' fsadiet (ara sezzjoni 5.2 'Popolazzjoni pedjatrika').

Madankollu, jekk il-pazjent pedjatriku jiżen inqas minn 24 kg, in-*NovoThirteen* rikostitwit għandu jiġi dilwit iżjed b'6 ml ta' sodium chloride 0.9% soluzzjoni għall-injezzjoni sabiex ikun jista' jintuza fid-doża aġġ ta' tfal żgħar (ara sezzjoni 6.6 'Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor- L-użu fil-popolazzjoni pedjatrika')

Il-volum tad-doża għat-tfal żgħar jista' mbagħad jiġi kkalkulat bl-użu tal-formula t'hawn taħt:

$Volum\ tad\ -doża\ f\ ml = 0.117 \times piż\ tal\ -ġisem\ f\ kilogrammi.$

Il-kalkulazzjoni tal-fattur ta' korrezzjoni 0.117 huwa assoċjat mal-kwantità eżatta tal-prodott u mhux mal-valur nominali tal-prodott.

It-tagħrif li hemm disponibbli bhallissa huwa deskritt fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu minn ġol-vini.

Agħti l-preparazzjoni eżatt wara r-rikostituzzjoni bhala injezzjoni bolus bil-mod ġol-vini b'rata mhux oġhla minn 2 ml/minuta, ara sezzjoni 4.4.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Meta tikkunsidra li l-pożoloġija u l-koncentrazzjoni ta' FXIII f'*NovoThirteen* huma differenti minn dawk ta' prodotti oħra li fihom FXIII, wieħed għandu joqgħod attent sew għal kalkulazzjoni tad-doża xierqa għall-pazjent fuq bażi individwali ( ara l-formula tal-volum tad-doża mogħtija f' sezzjoni 4.2).

#### Traccabilità

Sabiex titjib it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li ngħata għandhom jitnizzlu b'mod ċar.

#### Defiċjenza kongenitali ta' subunità-B ta' FXIII

F'pazjenti b'defiċjenza ta' FXIII, NovoThirteen mhuwiex effikaċji jekk jintuza għall-kura profilattika ta' kull xahar għat-tnixxija tad-demmm f'pazjenti b'defiċjenza kongenitali ta' subunità-B ta' FXIII. Defiċjenza ta' subunità B ta' FXIII hi assoċjata ma' half-life mnaqqsa ħafna tas-subunità A li qiegħda tingħata u li hija farmakoloġikament attiva. Id-defiċjenza tas-subunità tal-pazjenti għandha tkun magħrufa qabel il-kura permezz ta' proċeduri dijanjostiċi xierqa li jistgħu jinkludu l-attività tal-fattur XIII u analiżi tal-immunità jew id-determinazzjoni tal-għamla ġenetika.

#### Il-kura fil-pront

Il-kura fil-pront ta' pazjenti mhux fuq trattament profilattiku ma għietx studjata f'programm ta' żvilupp kliniku

#### Reazzjonijiet allergiċi

Billi NovoThirteen hu proteina rikombinanti, jista' jikkawza reazzjonijiet allergiċi li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali bikrin ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu horriqija, urtikarja ġeneralizzata, tagħfis fis-sider, tharhir, pressjoni baxxa) u anafilassi. Jekk isehħu reazzjonijiet allergiċi jew tat-tip anafilattiku, l-għoti għandu jitwaqqaf immedjatement u m'għandhiex tingħata kura addizzjonali b'NovoThirteen.

#### Formazzjoni ta' inibitur:

Ma għietx osservata l-formazzjoni ta' inibitur għal terapija b'NovoThirteen fil-provi kliniċi. Inibituri jistgħu jiġu ssuspettati fil-każ ta' nuqqas ta' rispons terapewtiku osservat bħala tnixxija tad-demmm jew muri mir-rizultati tal-laboratorju li jinkludu attività ta' FXIII li ma tilhaqx il-livelli mistennija. Fil-każ li jkun hemm suspett ta' inibituri, għandha ssir analiżi għall-antikorpi.

Pazjenti li hu magħruf li għandhom antikorpi li jinnewtralizzaw FXIII, m'għandhomx jiġu kkurati b'NovoThirteen mingħajr monitoraġġ mill-qrib.

#### Riskju tromboemboliku:

Il-prodott rikostitwit għandu jiġi mmaniġġjat b'konformità ma' sezzjoni 6.3. Ħażna mhux korretta tal-prodott wara r-rikostituzzjoni trid tiġi evitata għax tista' tirriżulta f'telf ta' sterilità u f'żieda fil-livelli ta' NovoThirteen attivat b'mod mhux proteolitiku. Żieda fil-livelli ta' NovoThirteen attivat tista' żżid ir-riskju ta' trombożi.

F'każ ta' predispożizzjoni għall-kundizzjonijiet ta' trombożi, għandu jkun hemm kawtela minħabba l-effett ta' NovoThirteen li jistabbilizza l-fibrin.. Tista' ssehħ stabbilizzazzjoni tal-embolu, li tirriżulta f'żieda fir-riskju ta' okklużjonijiet tal-vina/arterja.

#### Indeboliment epatiku

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġewx studjati. NovoThirteen jista' ma jkunx effettiv f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jekk l-indeboliment tal-fwied ikun sever biżżejjed biex jirriżulta f'nuqqas fil-livelli tas-subunitajiet B ta' FXIII. Il-livelli ta' attività ta' FXIII għandhom jiġu mmonitorjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

#### Pazjenti anzjani

Hemm esperjenza klinika limitata dwar l-għoti ta' NovoThirteen f'pazjenti anzjani b'defiċjenza kongenitali ta' FXIII.

#### Insuffiċjenza tal-kliewi

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li jeħtieġu d-dijalisi ma ġewx studjati fil-provi kliniċi.

#### Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull injezzjoni ,li juri li huwa prattikament 'mingħajr sodium'.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar l-interazzjoni bejn NovoThirteen u prodotti mediċinali oħrajn.

Skont l-istudju mhux kliniku (ara sezzjoni 5.3), mhuwiex rakkomandat li tikkombina NovoThirteen u FVII attivat irrikombinat (rFVIIa).

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

M'hemmx studji f'nisa tqal li qed jinvestigaw ir-riskji assoċjati mal-mediċina. Hemm ammont limitat ta' dejta dwar l-użu kliniku ta' NovoThirteen f'nisa tqal u d-dejta disponibbli ma turi ebda effett negattiv fuq is-saħħa tal-fetu/tarbija tat-twelid jew għall-mara tqala. L-użu ta' NovoThirteen jista' biss jiġi kkunsidrat f'nisa tqal jekk huwa verament indikat.

Ma sarux studji ta' riproduzzjoni fl-annimali b'NovoThirteen (ara sezzjoni 5.3).

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk rFXIII jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-eliminazzjoni ta' rFXIII fil-ħalib ma ġietx studjata fl-annimali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'NovoThirteen, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

##### Fertilità

Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-organi riproduttivi fi studji mhux kliniċi. M'hemm l-ebda dejta fuq il-bnedmin dwar l-effett potenzjali fuq il-fertilità.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

NovoThirteen m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjoni frekwenti avversa tal-mediċina hi 'uġiġh ta' ras' irrapportata f'37 % tal-pazjenti.

##### Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Fil-provi kliniċi, NovoThirteen ingħata lil 82 pazjent b'defiċjenza kongenitali ta' subunità A ta' fattur XIII (3112 doża ta' NovoThirteen)

Id-deskrizzjonijiet tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi identifikati minn 82 pazjent b'defiċjenza kongenitali ta' XIII esposti fil-provi kliniċi qed jiġu pprezentati fit-tabella hawn taht skont il-klassi tas-sistema tal-organi.

Il-kategoriji tal-frekwenzi huma definiti skont din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i> |                                     |
| Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )               | Lewkopenija u newtopenija aggravata |

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| <i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>                           |                                  |
| Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )                           | Ugħigh ta' ras                   |
| <i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>   |                                  |
| Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )                           | Ugħigh fl-estremitàjiet          |
| <i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> |                                  |
| Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )                           | Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni    |
| <i>Investigazzjonijiet</i>                                    |                                  |
| Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )                           | Antikorpi li ma jinnewtralizzawx |
| Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )                           | Żieda fil-fibrin D-dimer         |

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pazjent wieħed li diġà kellu newtrogenija kellu aggravament hafif ta' newtrogenija u lewkopenija waqt il-kura b'NovoThirteen. Wara t-twaqqif ta' NovoThirteen, l-għadd tan-newtrofili tal-pazjent reġa' lura għal livelli li kienu simili għal dawk ta' qabel il-kura b'NovoThirteen.

L-antikorpi li ma jinnewtralizzawx ġew ossevati f'4 mit-82 pazjent esposti b'defiċjenza kongenitali ta' FXIII. L-erba' avvenimenti ta' antikorpi li ma jinnewtralizzawx seħħew f'pazjenti li għandhom inqas min-18-il sena (etajiet ta' 8,8,14 u 16). Dawn l-antikorpi ġew osservati fil-bidu tal-kura b'NovoThirteen. L-4 pazjenti kollha rċevew mill-inqas 2 doži ta' NovoThirteen. 3 mill-pazjenti waqqfu l-istudju u marru lura għall-kura li kellhom qabel. Pazjent baqa' jirċievi rFXIII u l-antikorpi niżlu sa taħt il-livell li setgħu jiġu identifikati. L-antikorpi ma kellhom l-ebda azzjoni inibitorja u l-pazjenti ma kellhom l-ebda avvenimenti avversi jew tnixxija tad-demem assoċjati ma' dawn l-antikorpi. L-antikorpi kienu temporanji fil-pazjenti kollha.

Persuna waħda b'saħħitha, żviluppat, temporanjament, numru żgħir ta' antikorpi li ma jinnewtralizzawx wara li rċeviet l-ewwel doża ta' NovoThirteen. L-antikorpi ma kellhom l-ebda attività inibitorja u l-persuna ma kellha l-ebda avvenimenti avversi jew tnixxija tad-demem assoċjati ma' dawn l-antikorpi. L-antikorpi sparixxew fil-follow-up ta' 6 xhur.

Fil-każijiet kollha intwera li l-antikorpi li ma jinnewtralizzawx ma kellhom ebda sinifikat kliniku.

F'studju ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, f'tifel/tifla b'defiċjenza kongenitali ta' FXIII deheru, b'mod temporanju, antikorpi li ma jinnewtralizzawx wara hafna snin ta' trattament b'NovoThirteen. L-ebda effett kliniku ma ġie assoċjat ma' dawn l-antikorpi.

#### Popolazzjoni pedjatrika

21 pazjent kienu bejn l-età ta' 6 snin u inqas minn 18-il sena u 6 pazjenti kellhom inqas minn 6 snin (total ta' 986 espożizzjoni għal NovoThirteen f'suġġetti pedjatriċi (inqas minn 18-il sena)). F'studji kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi ġew irrapporati b'mod iżjed frekwenti f'pazjenti b'etajiet minn 6 snin sa inqas minn 18 sena milli fl-adulti. 3 pazjenti (14 %) b'etajiet bejn 6 u 18-il sena kellhom reazzjonijiet avversai serji meta mqabbla ma' 0 pazjenti 'l fuq minn 18-il sena li kellhom reazzjonijiet avversi serji. Ġew irrapporati erba' każijiet ta' antikorpi li ma jinnewtralizzawx li seħħew fil-bidu tal-kura f'pazjenti b'etajiet minn 6 sa 18-il sena. 3 minn dawn il-pazjenti waqqfu l-kura minħabba r-reazzjoni avversa.

F'pazjenti taħt is-6 snin, ma ġew irrapportati ebda antikorpi kontra rFXIII, ebda avveniment avvers tromboemboliku jew ebda kwistjoni oħra ta' sigurtà.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

### 4.9 Doża eċċessiva

Fil-każijiet irrapportati ta' dożaġġ eċċessiv b'NovoThirteen sa 2.3 darbiet aktar, ma ġew osservati l-ebda sintomi kliniċi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemorraġiċi, Fattur ta' Koagulazzjoni tad-Demm, Kodiċi ATC B02BD11.

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Fil-plażma, FXIII jiċċirkola bħala eterotetramer  $[A_2B_2]$  magħmul minn 2 subunitajiet A ta' FXIII u 2 subunitajiet ta' FXIII B li jinżammu flimkien minn interazzjonijiet qawwija mhux kovalenti. Is-subunità B ta' FXIII taġixxi bħala molekula li ġġorr is-subunità A ta' FXIII fiċ-ċirkolazzjoni u hi preżenti f'ammont eċċessiv fil-plażma. Meta s-subunità A ta' FXIII tkun imwaħħla mas-subunità B ta' FXIII  $[A_2B_2]$ , il-half-life tas-subunità A ta' FXIII  $[A_2]$  titwal. FXIII hi proenzima (pro-transglutaminase), li tiġi attivata minn thrombin fil-preżenza ta'  $Ca^{2+}$ . L-attività enzimatika hija fis-subunità A ta' FXIII. Meta tiġi attivata, is-subunità A ta' FXIII tinfirend mis-subunità B ta' FXIII u b'hekk tesponi s-sit attiv tas-subunità A ta' FXIII. It-transglutaminase attiv jagħmel rabtiet imxebilka ma' fibrin u proteini oħrajn u jirriżulta f'żieda fis-saħħa mekkanika u reżistenza għal fibrinolisi tal-embolu tal-fibrin u jikkontribwixxi biex itejjeb l-adeżjoni tal-plejtlits u tal-embolu mat-tessut bil-ħsara.

NovoThirteen hu subunità-A ta' fattur XIII ta' koagulazzjoni rikombinanti magħmul fiċ-ċelluli tal-ħmira (*Saccharomyces cerevisiae*) permezz tat-teknoloġija rikombinanti tad-DNA. Hu strutturalment identiku għas-subunità-A ta' FXIII  $[A_2]$  umana. NovoThirteen (subunità A) teħel mas-subunità B ta' FXIII libera umana u dan jirriżulta f'heterotetramer  $[rA_2B_2]$  b'half-life simili għal dik ta'  $[A_2B_2]$  endoġenu

#### Effetti farmakodinamiċi

Fil-preżent m'hemm l-ebda markaturi li jistgħu jevalwaw b'mod kwantitattiv il-farmakodinamika ta' FXIII *in vivo*. Ir-riżultati tat-testijiet standard tal-koagulazzjoni huma normali, u hekk ukoll hi l-kwalità tal-embolu li jkun affettwat. Assaġġ tas-solubilità tal-embolu jintuża ħafna bħala indikatur tad-defiċjeża ta' FXIII, iżda l-assaġġ hu kwalitattiv, u meta jsir b'mod korrett, it-test ikun pożittiv biss meta l-attività ta' FXIII fil-kampjun tkun qrib iż-żero.

Ġie muri li NovoThirteen għandu l-istess propjetajiet farmakodinamiċi fil-plażma bħal FXIII endoġenu.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Studju prospettiv importanti ħafna, open-label, b'fergħa waħda, ta' Fazi 3 (F13CD-1725) kien jinkludi 41 pazjent b'defiċjenza ta' subunità-A ta' FXIII, li sar biex jinvestiga l-effikaċja emostatika ta' rFXIII f'pazjenti b'defiċjenza kongenitali ta' FXIII kif riflessa mir-rata ta' episodji ta' tnixxija tad-demem li jeħtieġu kura bi prodott li fih FXIII. L-iskeda ta' dożaġġ li ntużat kienet ta' 35 UI/kg/xahar (kull

28 jum ± 2 ijiem). Fl-istudju, waqt il-kura b'rFXIII, f'erba' pazjenti, ġew osservati ħames episodji ta' tnixxija tad-demmi li kienu jeħtieġu kura bi prodott li fih FXIII.

Il-medja tar-rata ta' tnixxija tad-demmi li kienet teħtieġ kura ġiet stabbilita li hi 0.138 għal kull sena ta' suġġett. Fl-analiżi ewlenija finali li tkopri l-perijodu kkonċernat, ir-rata aġġustata għall-età (numru għal kull sena ta' suġġett) ta' tnixxija tad-demmi li kienet teħtieġ kura waqt il-perijodu ta' kura b'rFXIII kienet ta' 0.048/sena (95% CI: 0.009 - 0.250; stima bbażata fuq mudell li tikkorrispondi mal-età medja ta' 26.4 snin tal-41 pazjent).

Fl-istudju F13CD-1725 u fl-istudju ta' estensjoni F13CD-3720, ir-rata aġġustata għall-età ta' tnixxija tad-demmi li kienet teħtieġ kura bi prodott li kien fih FXIII kienet stmata li kienet ta' 0.021 ta' tnixxija tad-demmi għal kull sena ta' suġġett b'95% CI ta' [0.0062; 0.073] (stima bbażata fuq mudell li tikkorrispondi għal età medja tal-popolazzjoni tal-istudju ta' 31.0 snin).

Ir-rati ta' tnixxija tad-demmi mingħajr arrangamenti fiż-żewġ studji, F13CD-1725 u F13CD-3720, mhux aġġustati għall-età, kienu ta' 0.138 u 0.043 rispettivament, li tikkorrispondi għal total ta' 13-it-tnixxija ta' demmi fuq ammont ta' 223 suġġett għal kull sena ta' studju u rata kollettiva ta' 0.058.

Sar studju dwar is-sigurtà li dam 6 snin wara li l-prodott tqiegħed fis-suq NN1841-3868 li kien jinkludi 30 pazjent b'defiċjenza tas-subunità A ta' FXIII sabiex tiġi investigata s-sigurtà tal-użu fit-tlieta ta' rFXIII. Ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet ta' sigurtà. Waqt il-profilassi ġew ittrattati b'rFXIII ħames episodji ta' fsada trawmatika f'erba' pazjenti.

Ir-rata medja ta' episodji ta' fsada li kellhom bżonn ta' trattament b'FXIII kienu 0.066 fsadjet kull pazjent kull sena (95% CI: 0.029 - 0.150).

#### *Operazzjonijiet minuri*

Sitt pazjenti kellhom total ta' 9 operazzjonijiet minuri matul l-istudju ta' sigurtà wara li l-prodott tqiegħed fis-suq NN1841-3868. Sebgha mid-9 operazzjonijiet minuri seħew 0-3 ijiem wara l-aħħar doża profilattika ta' rFXIII u f'każ wieħed rFXIII ingħata wara l-operazzjoni. Fi 2 mid-9 każijiet, l-aħħar doża profilattika ġiet mogħtija 12-15 days qabel l-operazzjoni, u doża waħda żejda ta' rFXIII ta' 23.2 IU/kg u 21.4 IU/kg rispettivament ġiet mogħtija qabel l-operazzjoni. F'8 mid-9 każijiet ir-rispons emostatiku ġie rrapportat bħal tajjeb jew eċċellenti. L-eżitu ma ġiex irrapportat għall-aħħar każ.

Fil-prova F13CD-3720, prova ta' estensjoni tal-prova prinċipali ta' fażi 3 F13CD-1725, saru 12-il operazzjoni f'9 pazjenti. L-operazzjonijiet saru kollha fi żmien 1-21 ġumata wara l-aħħar doża profilattika ta' rFXIII. Ma ngħataw ebda doži addizzjonali. L-eżitu kien favorevoli f'kull wieħed mit-12-il każ.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Analiżi ta' dejta minn pazjenti pedjatriċi inklużi f'studji kliniċi ma wrietx differenzi fir-rispons għall-kura minhabba l-età.

Wieħed u għoxrin tifel u tifla bejn l-età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena u sitt itfal inqas minn 6 snin ġew ikkurati b'NovoThirteen għal total ta' 986 espożizzjoni.

Tfal 'il fuq minn 6 snin ġew investigati permezz tal-prova prinċipali ta' Fażi 3 (F13CD-1725) u l-istudju ta' estensjoni (F13CD-3720) li qed jevalwa s-sigurtà tat-terapija ta' sostituzzjoni ta' kull xahar b'NovoThirteen.

Is-6 pazjenti taħt is-6 snin ġew investigati permezz ta' prova farmakokinetika b'doża waħda ta' fażi 3b (F13CD-3760) u mbagħad, inklużi fil-prova sussegwenti li saret fit-tul (F13CD-3835) u li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja tat-terapija ta' sostituzzjoni ta' kull xahar b'NovoThirteen. Ma nstab ebda bżonn ta' kura għal episodji ta' fsada f'pazjenti taħt is-6 snin matul is-17-il snin ta' follow-up kumulattiv, li jirrappreżenta 214-il doża. Ġie muri li d-doża rakkomandata ta' 35 UI/kg hija tajba biex tipprovdi sikurezza emostatika f'din il-popolazzjoni ta' età żgħira.



Fl-istudju dwar is-sigurtà ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq NN1841-3868, ġew irreġistrati 13-il tifel taħt it-18-il sena. B'mod ġenerali, ma deħru ebda differenzi fir-rispons għat-trattament jew fil-profil ta' sigurtà bejn il-popolazzjoni pedjatrika meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK- pharmacokinetics) ta' NovoThirteen ġiet evalwata f'pazjenti b'defiċjenza kongenitali tas-subunità A ta' FXIII wara dożaġġ ta' 35 IU/kg NovoThirteen i.v. kull raba' ġimgħa. Il-parametri PK huma bbażati fuq l-attività FXIII ikkalkulata permezz tal-analiżi Berichrom. Il-parametri PK huma muriġa b'mod sommarju fit-tabella hawn taħt.

| Parametri PK fl-istat fiss Medja ġeometrika (firxa) | Prova F13CD-3720       |
|---|------------------------|
| Numru ta' suġġetti                                  | 23                     |
| Età (snin)  | 30.7<br>(7-58)         |
| Sess  | 5F+18M                 |
| C <sub>max</sub> (IU/ml)                            | 0.87<br>(0.57-1.24)    |
| C <sub>28days</sub> (IU/ml)                         | 0.16<br>(0.03-0.32)    |
| AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/ml)                      | 318.1<br>(223.1-515.1) |
| CL (ml/h/kg)  | 0.15<br>(0.10-0.21)    |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)                             | 70.8<br>(44.0-150.3)   |
| t <sub>½</sub> (days)                               | 13.7<br>(10.1-24.6)    |
| MRT (h)   | 478<br>(344-1028)      |

C<sub>max</sub>: konċentrazzjoni massima fil-plażma

C<sub>28days</sub>: konċentrazzjoni fil-plażma wara 28 ġurnata ta' għoti

AUC<sub>0-inf</sub>: erja taħt il-graff ta' konċentrazzjoni-hin mill-hin ta' għoti sal-infinità

CL: tneħħija

V<sub>ss</sub>: volum apparenti ta' distribuzzjoni

t<sub>½</sub>: *half-life* ta' eliminazzjoni terminali

MRT: medja ta' żmien ta' reżidenza (*mean residence time*)

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-PK ta' doża waħda ta' NovoThirteen ġiet investigata f'6 itfal taħt is-6 snin t'età b'defiċjenza kongenitali tas-subunità A tal-FXIII wara doża waħda iv ta' 35 IU/kg. Il-parametri PK parameters huma preżentati fit-tabella hawn taħt.

| Parametri PK ta' doża waħda Medja ġeometrika (firxa) | Prova F13CD-3760 Pazjenti pedjatriċi |
|--|--------------------------------------|
| Numru ta' suġġetti                                   | 6                                    |

|                                |                        |
|--------------------------------|------------------------|
| Età (snin)                     | 2.7<br>(1-4)           |
| Sess                           | 3F+3M                  |
| C <sub>max</sub> (IU/ml)       | 0.67<br>(0.49-0.91)    |
| C <sub>30days</sub> (IU/ml)    | 0.21<br>(0.05)#        |
| AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/ml) | 355.1<br>(285.3-425.6) |
| CL (ml/h/kg)                   | 0.15<br>(0.13-0.17)    |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)        | 85.7<br>(49.3-143.0)   |
| t <sub>1/2</sub> (days)        | 15.0<br>(9.8-24.8)     |
| MRT (h)                        | 575<br>(383-871)       |

# Medja (SD)

C<sub>max</sub>: konċentrazzjoni massima fil-plażma

C<sub>30days</sub>: konċentrazzjoni fil-plażma wara 30 ġurnata ta' għoti

AUC<sub>0-inf</sub>: erja taħt il-graff ta' konċentrazzjoni-hin mill-hin ta' għoti sal-infinità

CL: tneħħija

V<sub>ss</sub>: volum apparenti ta' distribuzzjoni

t<sub>1/2</sub>: *half-life* ta' eliminazzjoni terminali

MRT: medja ta' żmien ta' reżidenza (*mean residence time*)

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn dozi ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati kollha fil-programm tas-sigurtà mhux kliniku kienu relatati mal-farmakoloġija esaġerata mistennija (trombozi ġenerali, nekrozi iskemika u finalment il-mewt) ta' rFXIII u FXIII rikombinanti attivati b'mod mhux proteolitiku f'livelli ta' doża ta' iktar (>48 darba oġhla) mid-doża klinika massima rakkomandata ta' 35 UI/kg.

Effett sinergistiku potenzjali tal-kura kombinata b'NovoThirteen u rFVIIa f' mudell kardjovaskulari avanzat f'xadini tar-razza cynomolgus irriżulta f'farmakoloġija esaġerata (trombozi u mewt) f'livell ta' doża iktar baxx milli meta l-prodotti ngħataw b'mod individwali.

Ma sarux studji fuq l-annimali dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-organi riproduttivi fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti. Il-potenzjal għal effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer ma ġewx studjati għax rFXIII hu proteina endoġena.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab:

Sodium chloride

Sucrose

Polysorbate 20

L-histidine

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

Solvent:

Ilma għall-injezzjonijiet

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Wara r-rikostituzzjoni, il-prodott għandu jingħata separatament u m'għandux jithallat ma' soluzzjonijiet għall-infużjoni u lanqas m'għandu jingħata fi dripp.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

Wara r-rikostituzzjoni, il-prodott mediċinali għandu jintuża minnufih minħabba r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobijoloġika.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C–8°C)

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott rikostitwit, ara sezzjoni 6.3

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Trab (2500 UI) f'kunjett (tal-ħġieġ ta' tip I) b'tapp tal-lastku (chlorobutyl) u 3.2 ml ta' solvent f'kunjett (tal-ħġieġ ta' tip I) b'tapp tal-lastku (bromobutyl) u adapter tal-kunjett għar-rikostituzzjoni. Id-daqs tal-pakkett u ta' 1.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Istruzzjonijiet għal min qed juża' NovoThirteen.

Biex tirrikostitwixxi u tagħti dan il-prodott għandek bżonn dawn l-affarijiet li ġejjin: siringa ta' 10 ml jew siringa ta' daqs konvenjenti skont il-volum tal-injezzjoni, swabs bl-alkoħol, l-adapter tal-kunjett li hemm inkluż, u sett tal-infużjoni (tubing, labra tat-tip butterfly).

Kif tipprepara s-soluzzjoni

Dejjem uża teknika asettika. Qabel ma tibda, hu importanti li taħsel idejk. Ġib il-kunjetti tat-trab u tas-solvent għal temperatura mhux 'il fuq minn 25°C billi żzommhom f'idejk..Naddaf it-tappijiet tal-lastku fuq il-kunjetti bis-swabs tal-alkoħol u hallihom jinxfu qabel ma tużahom.

Il-prodott jiġi rikostitwit billi tuża l-adapter tal-kunjett li hemm inkluż.

Wahhal l-adapter tal-kunjett mal-kunjett bis-solvent (ilma għall-injezzjonijiet). Oqgħod attent li ma tmissx il-ponta fuq l-adapter tal-kunjett.

Igħbed il-plaġer biex tiġbed volum ta' arja li jkun daqs l-ammont ta' solvent fil-kunjett bis-solvent

Issikka tajjeb is-siringa fuq l-adapter tal-kunjett fuq il-kunjett bis-solvent. Injetta l-arja ġol-kunjett billi timbotta l-plaġer sakemm thoss reżistenza tangibbli.

Is-siringa bil-kunjett tas-solvent mwahhal għandha tinzamm rasha 'l isfel. Igħbed il-plaġer sabiex tiġbed is-solvent fis-siringa.

Neħhi l-kunjett vojtt tas-solvent billi tmejjel is-siringa mal-adapter tal-kunjett.

Ikklikkja l-adapter tal-kunjett, li jkun għadu mwahħhal mas-siringa fuq il-kunjett bit-trab. Imbotta l-plaġer bil-mod biex tinjetta s-solvent għol-kunjett bit-trab. Oqgħod attent biex ma timmirax id-direzzjoni tas-solvent direttament lejn it-trab għax dan jikkawża r-raġħwa.

Dawwar bil-mod il-kunjett sakemm it-trab kollu jinħall. Iċċaqlaqx il-kunjett bis-saħħa, għax dan jikkawża r-raġħwa. Qabel ma NovoThirteen jingħata għandu jiġi eżaminat b'mod viżwali għal xi materja estranja (mhux parti mill-prodott) u għal xi tibdil fil-kulur. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

NovoThirteen rikostitwit hu soluzzjoni ċara u bla kulur.

Jekk tkun teħtieġ doża ikbar, irrepeti l-proċedura f'siringa separata sakemm tikseb id-doża meħtieġa.

Jekk il-pazjent jiżen inqas minn 24 kg, in-**NovoThirteen** rikostitwit għandu jiġi dilwit b'6 ml ta' sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni (irreferi għas-sezzjoni L-użu fil-popolazzjoni pedjatrika għal aktar istruzzjonijiet dettaljati dwar il-pass tad-dilwizzjoni).

### Tagħrif importanti

Ġaladarba tkun ippreparajt **NovoThirteen** għall-injezzjoni, dan għandu jiġi wżat immedjatament.

### Kif tinjetta s-soluzzjoni

Aċċerta ruhek li l-plaġer ikun imbuttat s'isfel qabel ma ddawwar is-siringa rasha 'l isfel (jista' jkun ġie imbuttat 'il barra mill-pressjoni fil-kunjett). Żomm is-siringa bil-kunjett rasha 'l isfel u iġbed il-plaġer biex tniżżel l-ammont ikkalkulat għall-injezzjoni.

Holl l-adapter tal-kunjett bil-kunjett.

Il-prodott issa huwa lest għall-injezzjoni.

Armi s-siringa, l-adapter tal-kunjett, is-sett tal-infużjoni u l-kunjetti b'mod sigur. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### L-użu fil-popolazzjoni pedjatrika

#### **Id-dilwizzjoni tal-prodott rikostitwit b'sodium chloride 0.9 %, soluzzjoni għall-injezzjoni**

Jekk il-pazjent pedjatriku jiżen inqas minn 24 kg, in-**NovoThirteen** rikostitwit għandu jiġi dilwit b'6 ml ta' sodium chloride 0.9% sabiex ikun jista' jintuża fid-dożaġġ ta' tfal żgħar (ara sezzjoni 4.2 'Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata - Popolazzjoni pedjatrika').

Sabiex issir id-dilwizzjoni ta' **NovoThirteen** rikostitwit hemm il-bżonn ta' dawn l-affarijiet li ġejjin: kunjett li fih sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni, siringa ta' 10 ml u garzi żgħar imxarrbin bl-alkoħol.

### Istruzzjonijiet ġenerali għad-dilwizzjoni

Id-dilwizzjoni għandha ssir taħt kondizzjonijiet aseptiċi.

Iġbed b'attenzjoni eżattament 6 ml ta' sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni fis-siringa ta' 10 ml.

Injetta bil-mod is-6 ml ta' sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni fil-kunjett tan-**NovoThirteen** rikostitwit.

Dawwar bil-mod il-kunjett sabiex is-soluzzjoni tithallat.

Is-soluzzjoni dilwita hija soluzzjoni ċara u bla kulur. Eżamina s-soluzzjoni tal-injezzjoni għal xi fraq u għal xi tibdil fil-kulur. Jekk tinduna b'xi wieħed minn dawn, jekk jogħġbok armiha.

Wara d-dilwizzjoni mur għall-pass 'Kif tinjetta s-soluzzjoni'.

Kull materjal li jibqa' tal-prodott dilwit għandu jintrema minnufih.

#### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

#### **8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/775/001

#### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Settembru 2012  
Data tal-aħħar tiġdid: 24 Mejju 2017

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦ RA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦ AT-TQEGĦ ID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

Novo Nordisk A/S  
Hagedornsvej 1  
DK-2820 Gentofte  
Id-Danimarka

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew fi żmien 60 ġurnata minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **Kartuna**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NovoThirteen 2500 UI trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
catridecacog (rDNA fattur XIII)

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kunnett wieħed fih catridecacog ((fattur XIII ta' koagulazzjoni rikombinanti) (rDNA) 2500 UI għal  
kull 3 ml, wara r-rikostituzzjoni, dan jikkorrispondi għal koncentrazzjoni ta' 833 UI/ml.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Trab: Sodium chloride, sucrose, polysorbate 20, L-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-  
pH), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
Solvent: ilma għall-injezzjonijiet

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
2500 UI trab f'kunnett,  
1 kunnett bi 3.2 ml ta' solvent,  
1 adapter tal-kunnett għar-rikostituzzjoni

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Wara r-rikostituzzjoni, uża il-mediċina immedjatament minhabba r-riskju ta' kontaminazzjoni  
mikrobijoloġika

#### **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg.  
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.  
Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/775/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NovoThirteen

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta għall-kunjett bit-trab**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

NovoThirteen 2500 UI  
trab għall-injezzjoni  
catridecacog  
Wara r-rikostituzzjoni, għall-użu minn ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW UNITÀ**

2500 UI

**6. OHRAJN**

Novo Nordisk A/S

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta għall-kunjett bis-solvent**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Solvent għal NovoThirteen  
Ilma għall-injezzjonijiet

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW UNITÀ**

3.2 ml

**6. OHRAJN**

Għar-rikostituzzjoni

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### NovoThirteen 2500 UI trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

catridecacog (fattur XIII ta' koagulazzjoni rikombinanti )

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu NovoThirteen u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża NovoThirteen
3. Kif għandek tuża NovoThirteen
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen NovoThirteen
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu NovoThirteen u għalxiex jintuża

##### X'inhu NovoThirteen

NovoThirteen fih is-sustanza attiva catridecacog, li hu identiku mal-fattur uman XIII ta' koagulazzjoni, enzima neċessarja sabiex id-demm jikkoagula. NovoThirteen jissostitwixxi l-fattur XIII nieqes u jgħin biex jistabbilizza l-koagulu inizjali tad-demm billi jiffirma bħal xibka madwar il-koagulu.

##### Għalxiex jintuża NovoThirteen

NovoThirteen jintuża għal prevenzjoni ta' tnixxija ta' demm f'pazjenti li m'għandhomx biżżejjed jew għandhom parti nieqsa ta' fattur XIII ( li tissejjaħ subunità-A).

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża NovoThirteen

Huwa importanti li tuża NovoThirteen għall-injezzjoni eżatt wara li jiġi ppreparat.

##### Tużax NovoThirteen

- Jekk inti allergiku għal catridecacog jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert, staqsi lit-tabib tiegħek qabel ma tuża din il-medicina.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża NovoThirteen:

- Jekk għandek jew qatt kellek riskju oġġla li jiffurmaw emboli tad-demm (trombozi), għax NovoThirteen jista' jżid is-severità ta' embolu tad-demm li diġa jeżisti
- Jekk għandek jew qatt kellek ħsara fil-fwied
- 

##### Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament:

- Jekk ikollok tnixxija ta' demm waqt il-kura b'NovoThirteen li ssehh b'mod spontanju u/jew ikun hemm il-bżonn ta' kura.
- Jekk ikollok reazzjoni allergika għal NovoThirteen. Is-sinjali jistgħu jinkludu: urtikarja, haqq, nefha, diffikultà biex tieħu n-nifs, pressjoni baxxa tad-demm (is-sinjali jinkludu gilda pallida u kiesha, il-qalb tħabbat b'mod mgħagġel), tħossok sturdut/a u għarqan/a.

### **Mediċini oħra u NovoThirteen**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċina oħra. Mhuwiex rakkomandat li tuża NovoThirteen u l-fattur VIIa ta' koagulazzjoni rikombinanti (fattur ieħor għat-tagħqid tad-demm) flimkien.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **NovoThirteen fih sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull injezzjoni, jiġifieri tista' tgħid li huwa 'mingħajr sodium'.

## **3. Kif għandek tuża NovoThirteen**

Il-kura tiegħek b'NovoThirteen għandha tinbeda minn tabib li għandu l-esperjenza fil-kura ta' disturbi rari fid-demm.

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taççerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Qabel ma tista' tuża NovoThirteen għall-injezzjoni trid tirrikostitwixxi l-prodott. Jekk jogħġbok ara l-istruzzjonijiet għal min qed juża NovoThirteen.

NovoThirteen jingħata bħala injezzjoni ġo vina. Id-doża tiegħek se tkun tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. Id-doża normali għall-prevenzjoni ta' fsada hi ta' 35 UI għal kull kg ta' piż tal-ġisem. L-injezzjonijiet jingħataw darba fix-xahar (kull 28 jum ± 2 ijiem).

Jekk ikollok xi fsada, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek li se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn ta' injezzjoni.

NovoThirteen għandu jiġi injettat b'rata mhux oġhla minn 2 ml/minuta.

Skont il-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni ta' NovoThirteen, il-volum tad-doża li għandu jiġi injettat (f'millilitri) jista' jiġi kkalkulat minn din il-formula:

Volum tad-doża f'millilitri =  $0.042 \times$  il-piż tal-ġisem tiegħek f'kilogrammi.

Għandek tuża biss id-doża ordnata mit-tabib kif ikkalkulata skont din il-formula, minħabba li d-doża u l-koncentrazzjoni normali ta' NovoThirteen huma differenti minn dawk ta' prodotti oħra li fihom il-fattur XIII.

It-tabib jista' jadatta d-doża skont il-bżonn.

### **L-użu fit-tfal żgħar**

Għal tfal li jiżnu inqas minn 24 kg, in-**NovoThirteen** rikostitwit għandu jiġi dilwit iżjed b'6 ml ta' sodium chloride 0.9% soluzzjoni għall-injezzjoni sabiex ikun jista' jintuża fid-dożaġġ ta' tfal żgħar.

Għal aktar informazzjoni ara s-sezzjoni 'Istruzzjonijiet għal min qed juża NovoThirteen – Istruzzjonijiet dwar kif għandha ssir d-dilwizzjoni ta' NovoThirteen rikostitwit'.

Il-volum tad-doża għan-**NovoThirteen** rikostitwit li ġie dilwit b'6 ml sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni jista' jiġi kkalkulat permezz ta' din il-formula:

Volum tad-doża f'millilitri =  $0.117 \times$  piż tal-ġisem f'kilogrammi.



### **Użu fit-tfal u fl-adolessenti (li jiżnu iżjed minn 24 kg)**

Fit-tfal u fl-adolessenti, NovoThirteen jista' jintuża bħal fl-adulti kemm għall-prevenzjoni ta' fsadjet u kemm jekk ikollok xi fsada..

### **Jekk tuża NovoThirteen aktar milli suppost**

Hemm informazzjoni limitata dwar dożaġġ eċċessiv b'NovoThirteen. L-ebda wiehed mill-każijiet irrappurtati ma wera l-ebda sinjali ta' mard. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tkun injettajt NovoThirteen li hu iktar milli-istruzzjonijiet li tkun ingħatajt.

### **Jekk tinsa tuża NovoThirteen**

Jekk tinsa injezzjoni ta' NovoThirteen, kellew lit-tabib tiegħek. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiegħu.

### **Jekk tieqaf tuża NovoThirteen**

Jekk tieqaf tuża NovoThirteen, m'intix protett kontra tnixxija ta' demm. Tiqafx tuża NovoThirteen mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jispjega x'jista' jigrilek jekk twaqqaf il-kura, u jiddiskuti miegħek għażliet oħrajn.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

### **L-effetti sekondarji jinkludu:**

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras
- Uġiġħ fejn tingħata l-injezzjoni
- Uġiġħ fir-riglejn u fid-dirgħajn
- Żieda fl-ammont ta' frak tal-proteini kkawżat mit-tkissir tal-koaguli tad-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demm . Dan ifisser li għismek jista' jkun iktar sensitiv għall-infezzjonijiet
- Żvilupp ta' antikorpi kontra fattur XIII li m'għandhom ebda influwenza fuq l-effett tal-medicina.

### **Effetti sekondarji fit tfal:**

L-effetti sekondarji li deheru fit-tfal huma l-istess bħall-effetti sekondarji li deheru fl-adulti iżda l-effetti sekondarji jistgħu jkunu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif tahzen NovoThirteen**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-ticketta u l-kartuna ta' barra wara 'JIS.' Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar

Ahzen fi friġġ (2°C–8°C).

Tagħmlux fil-friza

Ahzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Ġaladarba tkun ippreparajt NovoThirteen għall-injezzjoni, dan għandu jintuża immedjatement.

Is-soluzzjoni hi ċara u bla kulur. Tużax din il-mediċina jekk ikun fiha l-fraġ jew jekk ikun nbidel il-kulur meta jkun ġie rikostitwit.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih NovoThirteen**

- Is-sustanza attiva hi catridecacog (fattur XIII ta' koagulazzjoni rikombinanti: 2500 UI/3 ml, wara r-rikostituzzjoni, li jikkorrispondi għal konċentrazzjoni ta' 833 UI/ml).
- Is-sustanzi l-oħra huma għat-trab sodium chloride, sucrose u polysorbate 20, L-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament fil-pH), sodium hydroxide (għall-aġġustament fil-pH) u għas-solvent ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher NovoThirteen u l-kontenut tal-pakkett**

NovoThirteen jiġi pprovdut bħala trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni (2500 UI trab f'kunjett u 3.2 ml ta' solvent f'kunjett, b'adapter tal-kunjett).

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' wieħed.

It-trab huwa abjad u s-solvent huwa ċar u bla kulur.

### **Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

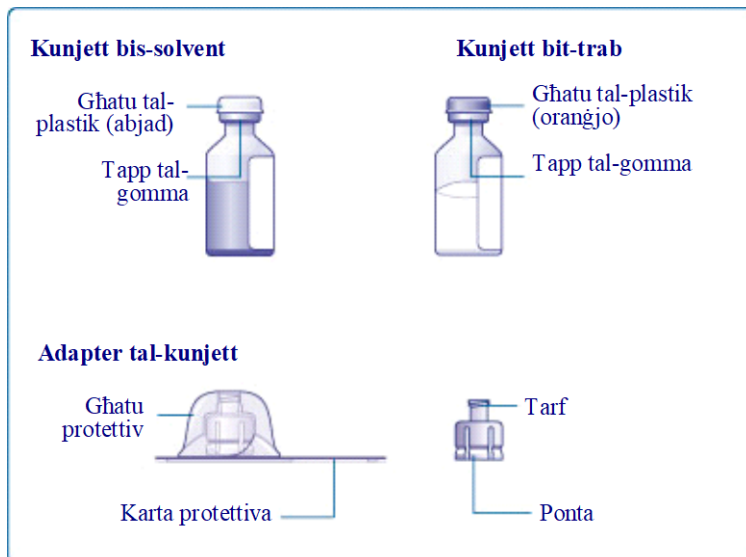
Id-Danimarka

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

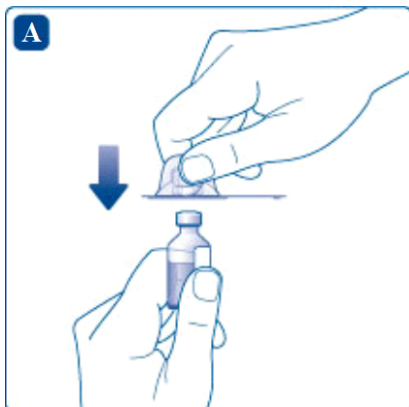
## Istruzzjonijiet ghal min qed juża NovoThirteen

Biex tirrikostitwixxi u tagħti dan il-prodott għandek bżonn dawn l-affarijiet li ġejjin: siringa ta' 10 ml jew siringa ta' daqs konvenjenti skont il-volum tal-injezzjoni, swabs bl-alkoħol, l-adapter tal-kunjett li hemm inkluż, u sett tal-infużjoni (tubing, labra tat-tip butterfly).



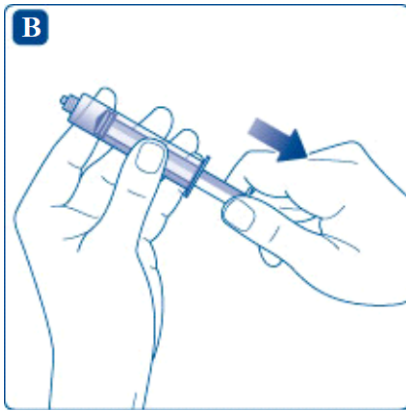
### Kif tipprepara s-soluzzjoni

Dejjem uża teknika asettika. Qabel ma tibda għandek taħsel idejk. Halli l-kunjett tat-trab u l-kunjett bis-solvent jilhqu temperatura ta' mhux iktar minn 25°C billi żżommhom f'idejk sakemm jinħassu sħan daqs idejk. Neħhi l-għatjien tal-plastik miż-2 kunjetti. Jekk l-għatjien ma jkunux issikkati jew neqsin, tużax il-kunjetti. Naddaf it-tappijiet tal-gomma fuq il-kunjetti bis-swabs tal-alkoħol u hallihom jinxfu qabel ma tużahom.

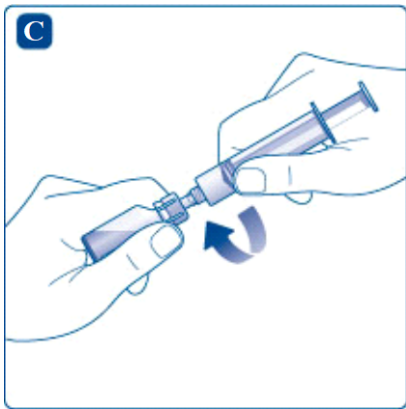


Il-prodott jiġi rikostitwit billi tuża l-adapter tal-kunjett li hemm inkluż. Neħhi l-karta protettiva mill-adapter tal-kunjett mingħajr ma toħroġ l-adapter tal-kunjett minn għatu protettiv. Waħhal l-adapter tal-kunjett mal-kunjett bis-solvent (ilma għall-injezzjonijiet). Oqgħod attent li ma tmissx il-ponta fuq l-adapter tal-kunjett.

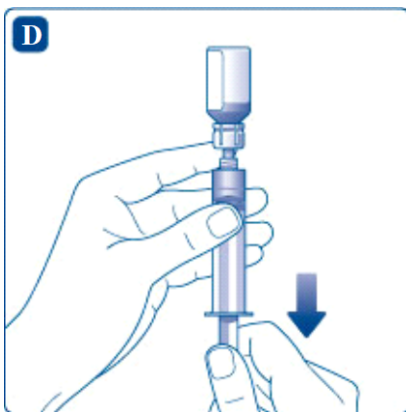
Ġaladarba twaħhlu, neħhi l-għatu protettiv minn fuq l-adapter tal-kunjett.



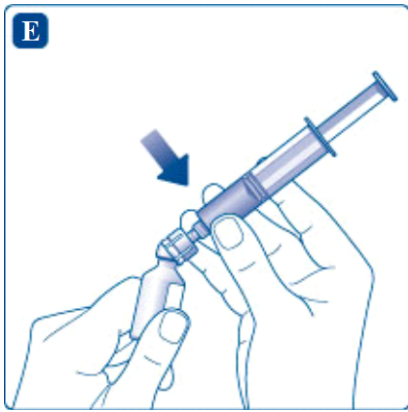
Igbed il-plaġer biex tiġbed volum ta' arja li jkun daqs l-ammont ta' solvent fil-kunnett bis-solvent .



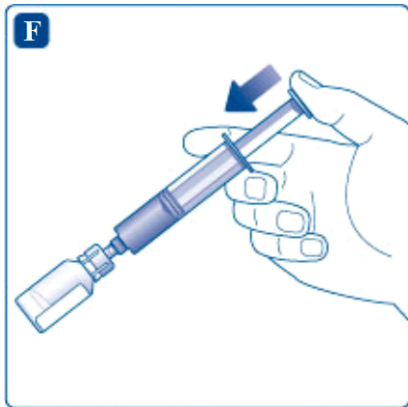
Issikka tajjeb is-siringa fuq l-adapter tal-kunnett fuq il-kunnett bis-solvent. Injetta l-arja għal-kunnett billi timbotta l-plaġer sakemm thoss rezistenza taġġibbli.



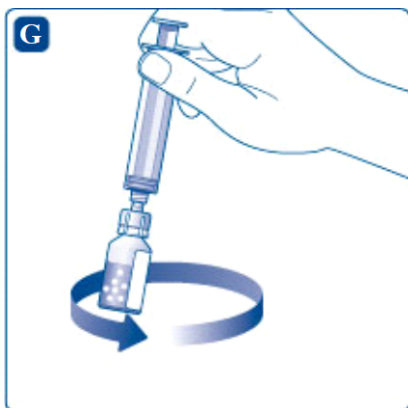
Żomm is-siringa bil-kunnett tas-solvent rasu 'l isfel. Igbed il-plaġer biex tiġbed is-solvent għos-siringa.



Nehhi l-kunjett vojtt tas-solvent billi tmejjel is-siringa bl-adapter tal-kunjett.



Ikklikkja l-adapter tal-kunjett, li jkun għadu mwaħħal mas-siringa fuq il-kunjett bit-trab. Żomm is-siringa f'it immejla bil-kunjett iħares 'l isfel. Imbotta l-plaġer bil-mod biex tinjetta s-solvent għal-kunjett bit-trab. Oqgħod attent biex ma timmirax id-direzzjoni tas-solvent direttament lejn it-trab għax dan jikkawża r-ragħwa.



Dawwar bil-mod il-kunjett sakemm it-trab kollu jinħall. Iċċaqlaqx il-kunjett bis-saħħa, għax dan jikkawża r-ragħwa.

Qabel ma NovoThirteen jingħata għandu jiġi eżaminat b'mod viżwali għal xi materja estranja (mhux parti mill-prodott) u għal xi tibdil fil-kulur. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

Il-prodott NovoThirteen rikostitwit hu soluzzjoni ċara u bla kulur.

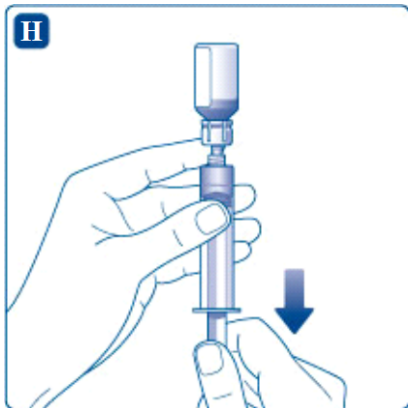
Jekk tkun teħtieġ doża ikbar, irrepeti l-proċedura f'siringa separata sakemm tikseb id-doża meħtieġa.

#### Tagħrif importanti

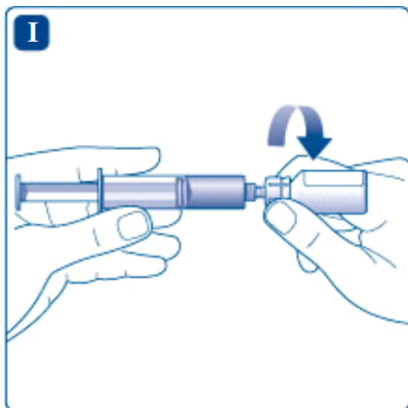
Ġaladarba tkun ippreparajt NovoThirteen għall-injezzjoni, dan għandu jintuża immedjatament.

F'każ li jkun hemm bżonn ta' dilwizzjoni tan-NovoThirteen rikostitwit mur fis-sezzjoni 'Id-dilwizzjoni tal-prodott rikostitwit b'sodium chloride 0.9 %, soluzzjoni għall-injezzjoni'.

### Kif tinjetta s-soluzzjoni



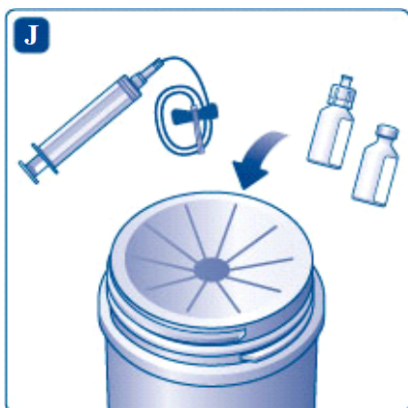
Aċċerta ruhek li l-planger ikun imbuttat s'isfel qabel ma ddawwar is-siringa rasha 'l isfel (jista' jkun ġie imbuttat 'il barra mill-pressjoni fil-kunjett) Żomm is-siringa bil-kunjett rasu 'l isfel u iġbed il-planger 'l isfel biex tniżżel l-ammont ikkalkulat għall-injezzjoni.



Holl l-adapter tal-kunjett bil-kunjett.

Il-prodott issa huwa lest għall-injezzjoni. Segwi l-proċedura tal-injezzjoni skont l-istruzzjonijiet mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

### Wara l-injezzjoni



Armi s-siringa, l-adapter tal-kunjett, is-sett tal-infuzjoni u l-kunjetti b'mod sigur. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

### **Istruzzjonijiet dwar kif għandha ssir id-dilwizzjoni ta' NovoThirteen rikostitwit**

Sabiex issir id-dilwizzjoni ta' NovoThirteen rikostitwit hemm il-bżonn ta' dawn l-affarijiet li ġejjin: kunjett li fih sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni, siringa ta' 10 ml u garzi żgħar imxarrbin bl-alkoħol.

#### Istruzzjonijiet ġenerali għad-dilwizzjoni

Id-dilwizzjoni għandha ssir taħt kondizzjonijiet aseptiċi.

Igħbed b'attenzjoni eżattament 6 ml ta' sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni fis-siringa ta' 10 ml.

Injetta bil-mod is-6 ml ta' sodium chloride 0.9%, soluzzjoni għall-injezzjoni fil-kunjett tan-NovoThirteen rikostitwit.

Dawwar bil-mod il-kunjett sabiex is-soluzzjoni tithallat.

Is-soluzzjoni dilwita hija soluzzjoni ċara u bla kulur. Eżamina s-soluzzjoni tal-injezzjoni għal xi frak u għal xi tibdil fil-kulur. Jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn, jekk jogħġbok armiha.

Wara d-dilwizzjoni mur għall-pass H.

Kull materjal li jibqa' tal-prodott dilwit għandu jintrema minnufih.

Jekk ikollok xi mistoqsijiet staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.