

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

NovoThirteen 2500 UI pó e solvente para solução injetável.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém catridecacog (fator XIII recombinante da coagulação) (rADN): 2500 UI por 3 ml após reconstituição, correspondendo a uma concentração de 833 UI/ml. A atividade específica de NovoThirteen é, aproximadamente, 165 UI/mg de proteína.

A substância ativa é produzida em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco e o solvente é límpido e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia prolongada da hemorragia em doentes com deficiência congénita da subunidade A do fator XIII.

Tratamento de episódios hemorrágicos intercorrentes durante a profilaxia normal.

NovoThirteen pode ser utilizado em todos os grupos etários.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios hemorrágicos raros. A deficiência congénita da subunidade A do fator XIII deverá ser confirmada por meios de diagnóstico adequados, incluindo a atividade e imunodoseamento do fator XIII e um exame genotípico, se aplicável.

#### Posologia

A potência deste medicamento é expressa em unidades internacionais (UI).

Embora seja expressa na mesma unidade (UI), a posologia de NovoThirteen é diferente do regime posológico dos outros medicamentos contendo FXIII (ver secção 4.4).

#### *Profilaxia*

A dose recomendada no tratamento profilático é de 35 UI/kg de peso corporal uma vez por mês (a cada 28 dias  $\pm$  2 dias), administrada por injeção intravenosa em bólus.

#### *Tratamento de hemorragias*

Se ocorrer uma hemorragia intercorrente durante a profilaxia normal, é recomendado o tratamento com uma dose única de 35 UI/kg de peso corporal administrada por injeção intravenosa em bólus.

Se ocorrerem hemorragias em doentes que não estejam sob profilaxia normal, pode ser administrada, a critério do médico prescriptor, uma dose única de 35 UI/kg de peso corporal por injeção intravenosa em bólus, de modo a controlar a hemorragia (ver secção 4.4 ‘Tratamento *on-demand*’).

Com base na concentração de NovoThirteen, o volume (em mililitros) a ser administrado a doentes com um peso de, pelo menos, 24 kg, pode ser calculado a partir da seguinte fórmula:

Volume da dose em ml = 0,042 x peso corporal do doente (kg)

O ajuste da dose pode ser considerado necessário pelo médico em certas situações em que a prevenção de hemorragias não esteja devidamente coberta pela dose recomendada de 35 UI/kg/mês. Este ajuste da dose deve ser feito com base nos níveis de atividade do FXIII.

É recomendada a monitorização dos níveis de atividade de NovoThirteen através de um teste de atividade do FXIII convencional.

#### Pequena cirurgia

É recomendado que as pequenas cirurgias, incluindo extração dentária, sejam realizadas em associação com uma dose profilática. De outro modo, uma dose adicional pode ser administrada, se necessário. A dose deve ser baseada nos níveis de atividade do fator FXIII.

#### População pediátrica

Quando NovoThirteen é utilizado em doentes pediátricos, não é necessário um ajuste da dose, devendo ser utilizada a dose de 35 UI/kg de peso corporal, tanto em profilaxia como no tratamento de hemorragias (ver secção 5.2 'População pediátrica').

Contudo, se o doente pediátrico pesar menos de 24 kg, NovoThirteen reconstituído deve ser ainda diluído com 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, para poder ser administrado a crianças pequenas (ver secção 6.6 'Precauções especiais de eliminação e manuseamento – Utilização na população pediátrica').

O volume da dose para crianças pequenas poderá então ser calculado através da seguinte fórmula:

Volume da dose em ml = 0,117 x peso corporal em quilogramas.

O cálculo do fator de correção 0,117 está relacionado com a quantidade exata de medicamento e não com o valor nominal do medicamento.

Os dados atuais disponíveis são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

#### Modo de administração

Via intravenosa.

A preparação deve ser administrada imediatamente após a reconstituição por injeção intravenosa lenta em bólus, a uma velocidade não superior a 2 ml/minuto, ver secção 4.4.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Tendo em consideração que a posologia e a concentração de FXIII em NovoThirteen são diferentes das de outros medicamentos contendo FXIII, deverá ser dada especial atenção ao cálculo da dose apropriada para o doente a nível individual (ver fórmula para o volume da dose na secção 4.2).

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Deficiência congénita da subunidade B do FXIII

Nos doentes com deficiência do FXIII, NovoThirteen não é eficaz se for utilizado para o tratamento profilático mensal da hemorragia em doentes com deficiência congénita da subunidade B do FXIII. A deficiência da subunidade B do FXIII está associada a uma semivida muito reduzida da subunidade A farmacologicamente ativa que foi administrada. A deficiência da subunidade nos doentes deve ser determinada antes do tratamento através de meios de diagnóstico adequados, incluindo a atividade e imunodoseamento do fator XIII e um exame genotípico, se aplicável.

### Tratamento *on-demand*

O tratamento *on-demand* em doentes que não receberam tratamento profilático não foi estudado no programa de desenvolvimento clínico.

### Reações alérgicas

Uma vez que NovoThirteen é uma proteína recombinante, poderá causar reações alérgicas incluindo reações anafiláticas. Os doentes devem ser informados acerca dos sinais iniciais de reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea com comichão, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, pieira, hipotensão) e anafilaxia. Em caso de reações do tipo alérgico ou anafilático, a administração deve ser interrompida imediatamente e o tratamento com NovoThirteen não deve ser continuado.

### Formação de inibidores:

A formação de inibidores à terapêutica com NovoThirteen não foi detetada nos ensaios clínicos. Pode suspeitar-se da formação de inibidores em caso de ausência de resposta à terapêutica, a qual pode ser observada como hemorragia ou demonstrada laboratorialmente, incluindo níveis de atividade do FXIII abaixo do esperado. Em caso de suspeita de inibidores, deve ser realizada uma análise para despiste de anticorpos.

Os doentes com presença conhecida de anticorpos neutralizantes do FXIII não devem ser tratados com NovoThirteen sem uma monitorização cuidadosa.

### Risco de Tromboembolias:

O medicamento reconstituído deve ser manuseado em conformidade com a secção 6.3.

O armazenamento incorreto do medicamento após a reconstituição deve ser evitado, dado poder resultar em perda da esterilidade e em aumento dos níveis de NovoThirteen não proteoliticamente ativado. O aumento dos níveis de NovoThirteen ativado pode aumentar o risco de trombose.

Em caso de predisposição para condições de trombose, deve haver cuidado devido ao efeito estabilizador da fibrina de NovoThirteen. Pode ocorrer estabilização do trombo, resultando num maior risco de oclusão dos vasos.

### Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático não foram estudados. NovoThirteen pode não ser eficaz em doentes com compromisso hepático se este for suficientemente grave para resultar em níveis reduzidos de subunidades B de FXIII. Os níveis de atividade de FXIII devem ser monitorizados em doentes com compromisso hepático grave.

### Doentes idosos

Existe uma experiência clínica limitada relativamente à administração de NovoThirteen em doentes idosos com deficiência congénita de FXIII.

### Insuficiência renal

Os doentes com insuficiência renal e necessidade de diálise não foram estudados em ensaios clínicos.

### Conteúdo de sódio

O medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por injeção, o que indica que é, basicamente, 'isento de sódio'.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem dados clínicos disponíveis acerca da interação entre NovoThirteen e outros medicamentos.

Com base no estudo não clínico (ver secção 5.3), a associação de NovoThirteen e FVII recombinante ativado (rFVIIa) não é recomendada.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem estudos em mulheres grávidas que tenham investigado os riscos associados ao medicamento. Existe uma quantidade limitada de dados relativos à utilização clínica de NovoThirteen em mulheres grávidas e os dados disponíveis não mostram quaisquer efeitos negativos na vida do feto/recém nascido ou para a mulher grávida. A utilização de NovoThirteen pode ser considerada durante a gravidez, desde que tenha sido indicada de forma clara.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com NovoThirteen (ver secção 5.3).

##### Amamentação

Desconhece-se se o FXIII recombinante é excretado no leite humano. A excreção de FXIII recombinante no leite não foi estudada em animais. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapêutica com NovoThirteen deve ser tomada com base no benefício da amamentação para a criança e no benefício da terapêutica com NovoThirteen para a mãe.

##### Fertilidade

Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores em estudos não clínicos. Não existem dados humanos relativamente ao potencial efeito na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de NovoThirteen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente é ‘dor de cabeça’, notificada em 37% dos doentes.

##### Tabela de reações adversas

Em ensaios clínicos, NovoThirteen foi administrado a 82 doentes com deficiência congénita da subunidade A do fator XIII (3112 doses de NovoThirteen).

As descrições da frequência de todas as reações adversas identificadas nos 82 doentes com deficiência congénita do FXIII expostos em ensaios clínicos são apresentadas por classes de sistemas de órgãos no quadro seguinte.

As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Leucopenia e neutropenia agravada

<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dor de cabeça
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dor nas extremidades
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dor no local de injeção
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Anticorpos não neutralizantes
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Aumento de D-dímero da fibrina

#### Descrição de algumas reações adversas

Um doente com neutropenia preexistente sofreu um agravamento ligeiro da neutropenia e leucopenia durante o tratamento com NovoThirteen. Após a interrupção do tratamento com NovoThirteen, a contagem de neutrófilos do doente regressou a níveis semelhantes aos anteriores ao tratamento com NovoThirteen.

Os anticorpos não neutralizantes foram observados em 4 dos 82 doentes expostos com deficiência congénita do FXIII. Os quatro episódios de anticorpos não neutralizantes ocorreram em doentes com idade inferior a 18 anos (8, 8, 14 e 16). Estes anticorpos foram observados no início do tratamento com NovoThirteen. Todos os 4 doentes receberam pelo menos 2 doses de NovoThirteen. Três dos doentes descontinuaram o estudo e voltaram ao tratamento anterior. Um doente continuou a receber FXIII recombinante e os anticorpos diminuíram para um valor abaixo do limite de deteção. Os anticorpos não tiveram uma ação inibidora e os doentes não registaram quaisquer efeitos adversos nem hemorragia associada a estes anticorpos. Os anticorpos foram transitórios em todos os doentes.

Um indivíduo saudável desenvolveu uma concentração baixa de anticorpos não neutralizantes transitórios após a administração da primeira dose de NovoThirteen. Os anticorpos não apresentaram uma ação inibidora e o indivíduo não sofreu quaisquer efeitos adversos nem hemorragia associada a estes anticorpos. Os anticorpos desapareceram durante o período de acompanhamento de 6 meses.

Em todos os casos, os anticorpos não neutralizantes não revelaram ter significado clínico.

Num estudo de segurança pós-autorização foram detetados anticorpos não neutralizantes transitórios numa criança com deficiência congénita do fator XIII após vários anos de tratamento com NovoThirteen. Não foram associados dados clínicos a estes anticorpos.

#### População pediátrica

Vinte e um doentes tinham entre 6 e menos de 18 anos de idade e 6 doentes tinham menos de 6 anos de idade (um total de 986 exposições a NovoThirteen em indivíduos pediátricos (menos de 18 anos de idade)).

Em estudos clínicos, as reações adversas foram mais frequentemente notificadas em doentes entre 6 e menos de 18 anos de idade, do que em adultos. Três doentes (14%) com idades entre os 6 e os 18 anos sofreram reações adversas graves, comparativamente a 0 doentes com idade superior a 18 anos que sofreram reações adversas graves. Foram notificados 4 casos de anticorpos não neutralizantes no início do tratamento de doentes com idades dos 6 aos 18 anos. Três destes doentes descontinuaram o estudo devido a esta reação adversa.

Nos doentes com idade inferior a 6 anos, não foram notificados anticorpos anti-FXIII recombinante, acontecimentos adversos tromboembólicos ou outras questões de segurança.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Nos casos notificados de sobredosagem de NovoThirteen até 2,3 vezes, não foram observados sintomas clínicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antihemorrágicos, fator da Coagulação do Sangue, código ATC: B02BD11.

#### Mecanismo de ação

No plasma, o FXIII circula como um heterotetrâmero  $[A_2B_2]$  composto por 2 subunidades A do FXIII e 2 subunidades B do FXIII ligadas por fortes interações não covalentes. A subunidade B do FXIII atua como uma molécula de transporte para a subunidade A do FXIII na circulação e está presente em excesso no plasma. Quando a subunidade A do FXIII está ligada à subunidade B do FXIII  $[A_2B_2]$ , a semivida da subunidade A do FXIII  $[A_2]$  é prolongada. O FXIII é uma pró-enzima (pro-transglutaminase) que é ativada pela trombina na presença de  $Ca^{2+}$ . A atividade enzimática reside na subunidade A do FXIII. Após a ativação, a subunidade A do FXIII liberta-se da subunidade B do FXIII, expondo o local ativo da subunidade A do FXIII. A transglutaminase ativa provoca a interligação da fibrina e outras proteínas, resultando num aumento da força mecânica e resistência à fibrinólise do coágulo de fibrina e promove a adesão de plaquetas e do coágulo ao tecido lesionado.

NovoThirteen é uma subunidade A do fator XIII recombinante da coagulação, produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante. É estruturalmente idêntico à subunidade A do FXIII humano  $[A_2]$ . NovoThirteen (subunidade A) liga-se à subunidade B do FXIII livre no ser humano, resultando num heterotetrâmero  $[rA_2B_2]$  com uma semivida semelhante ao complexo  $[A_2B_2]$  endógeno.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Não existem atualmente marcadores que possam avaliar quantitativamente a farmacodinamia *in vivo* do FXIII. Os resultados dos testes de coagulação convencionais são normais, uma vez que é a qualidade do coágulo que é afetada. O teste de solubilidade dos coágulos é amplamente utilizado como indicador de deficiência do FXIII, mas o teste é qualitativo e, quando realizado corretamente, este teste é positivo apenas quando a atividade do FXIII na amostra está próxima de zero.

NovoThirteen demonstrou ter as mesmas propriedades farmacodinâmicas no plasma que o FXIII endógeno.

#### Eficácia clínica e segurança

Foi realizado um ensaio principal, prospetivo, aberto, de braço único de fase 3 (F13CD-1725), que incluiu 41 doentes com deficiência da subunidade A do FXIII, para investigar a eficácia hemostática do FXIII recombinante em doentes com deficiência congénita do FXIII observada na frequência de episódios hemorrágicos com necessidade de tratamento com um medicamento à base de FXIII. O regime posológico utilizado foi de 35 UI/kg/mês (cada 28 dias  $\pm$  2 dias).

Neste ensaio, foram observados, em quatro doentes, cinco episódios hemorrágicos com necessidade de tratamento com um medicamento à base de FXIII durante o tratamento com FXIII recombinante.

A frequência média das hemorragias com necessidade de tratamento foi determinada com o valor de 0,138 por ano-indivíduo. Na análise inicial do *endpoint*, que abrangeu o referido período, a frequência ajustada por idades (número por ano-indivíduo) de hemorragias com necessidade de tratamento durante o período de tratamento com FXIII recombinante foi de 0,048/ano (IC de 95%: 0,009 - 0,250; estimativa baseada em modelo, correspondente à idade média de 26,4 anos para os 41 doentes).

Na extensão F13CD-3720 do ensaio F13CD-1725, a taxa de hemorragias ajustada à idade que requereu tratamento com um medicamento contendo FXIII foi estimada em 0,021 hemorragias por ano-indivíduo com um IC de 95% de [0,0062; 0,073] (estimativa baseada em modelo, correspondente a uma idade média da população do ensaio de 31,0 anos).

As taxas brutas de hemorragias nos dois ensaios, F13CD-1725 e F13CD-3720, não ajustadas à idade, foram 0,138 e 0,043 respetivamente, correspondendo a um total de 13 hemorragias em 223 anos-indivíduo e uma taxa agrupada de 0,058.

Foi realizado um estudo de segurança pós-autorização, NN1841-3868, com 6 anos de duração que incluiu 30 doentes com deficiência da subunidade A do FXIII para investigar a segurança de rFXIII a longo prazo. Não foram identificadas preocupações de segurança. Cinco episódios hemorrágicos traumáticos em quatro doentes foram tratados com rFXIII durante a profilaxia.

A média da taxa de episódios hemorrágicos com necessidade de tratamento com FXIII foi de 0,066 hemorragias por doente por ano (IC 95%: 0,029 - 0,150).

#### *Pequenas cirurgias*

Seis doentes foram submetidos a um total de 9 pequenas cirurgias durante o estudo de segurança pós-autorização NN1841-3868. Sete dos 9 casos de pequena cirurgia ocorreram 0-3 dias depois da última dose profilática de rFXIII e num dos casos foi administrado rFXIII após a cirurgia. Nos últimos 2 dos 9 casos, a última dose profilática foi administrada 12-15 dias antes da cirurgia, e uma dose única adicional de rFXIII de 23,2 UI/kg e de 21,4 UI/kg, respetivamente, foi administrada antes da cirurgia. Em 8 dos 9 casos, a resposta hemostática foi notificada como boa ou excelente. O resultado do último caso não foi notificado.

No ensaio F13CD-3720, um ensaio de extensão do ensaio principal de fase 3 F13CD-1725, foram realizadas 12 pequenas cirurgias em 9 doentes. Todas as cirurgias foram realizadas 1-21 dias após a última dose profilática de rFXIII. Não foram administradas doses adicionais. O resultado nos 12 casos foi favorável.

#### População pediátrica

As análises dos dados de doentes pediátricos que foram incluídos em ensaios clínicos não identificaram diferenças na resposta ao tratamento em função da idade.

Vinte e uma crianças com uma idade compreendida entre 6 e menos de 18 anos de idade e 6 crianças com idade inferior a 6 anos foram tratadas com NovoThirteen num total de 986 exposições.

As crianças com idade superior a 6 anos foram investigadas através do ensaio clínico piloto de fase 3 (F13CD-1725) e do estudo de extensão (F13CD-3720), que avaliam a segurança da terapia mensal de substituição com NovoThirteen.

Os 6 doentes com idade inferior a 6 anos foram investigados através de um ensaio clínico farmacocinético de fase 3b com dose única, sendo, posteriormente, incluídos no ensaio de acompanhamento a longo prazo (F13CD-3835), que avalia a segurança e a eficácia da terapia mensal de substituição com NovoThirteen. Não foram detetados episódios hemorrágicos que necessitassem de tratamento em doentes com idade inferior a 6 anos, durante os 17 anos de acompanhamento cumulativo, representando um total de 214 doses. A dose sugerida de 35 UI/kg demonstrou ser adequada para proporcionar cobertura hemostática nesta população jovem.



No estudo de segurança pós-autorização NN1841-3868 participaram 13 crianças com menos de 18 anos de idade. De um modo geral, não foram observadas diferenças na resposta ao tratamento ou no perfil de segurança da população pediátrica comparativamente à população adulta.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética no estado estacionário de NovoThirteen foi avaliada em doentes com deficiência congénita da subunidade A do FXIII após a administração intravenosa de 35 UI/kg de NovoThirteen a cada 4 semanas. Os parâmetros de farmacocinética baseiam-se na atividade do FXIII medida pelo ensaio de Berichrom. Os parâmetros de farmacocinética estão resumidos na tabela abaixo.

<b>Parâmetros de farmacocinética no estado estacionário Média geométrica (intervalo)</b>	<b>Ensaio F13CD-3720</b>
Número de indivíduos	23
Idade (anos)	30,7 (7-58)
Género	5F+18M
$C_{m\acute{a}x}$ (UI/ml)	0,87 (0,57-1,24)
$C_{28\text{dias}}$ (UI/ml)	0,16 (0,03-0,32)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (UI*h/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,10-0,21)
$V_{ss}$ (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
$t_{1/2}$ (dias)	13,7 (10,1-24,6)
TMR (h)	478 (344-1028)

$C_{m\acute{a}x}$ : concentração plasmática máxima

$C_{28\text{dias}}$ : concentração plasmática 28 dias após a administração

$AUC_{0-\text{inf}}$ : área sob a curva de concentração-tempo desde o momento da administração ao infinito

CL: depuração

$V_{ss}$ : volume de distribuição aparente

$t_{1/2}$ : semivida de eliminação terminal

TMR: tempo médio de residência

### População pediátrica

A farmacocinética de dose única de NovoThirteen foi investigada em 6 crianças com menos de 6 anos de idade com deficiência congénita da subunidade A do FXIII após a administração intravenosa de uma dose única de 35 UI/kg. Os parâmetros de farmacocinética são apresentados na tabela abaixo.

<b>Parâmetros de farmacocinética de dose única Média geométrica (intervalo)</b>	<b>Ensaio F13CD-3760 População pediátrica</b>
---	---

Número de indivíduos	6
Idade (anos)	2,7 (1-4)
Género	3F+3M
C <sub>máx</sub> (UI/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C <sub>30dias</sub> (UI/ml)	0,21 (0,05)#
AUC <sub>0-inf</sub> (UI*h/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t <sub>½</sub> (dias)	15,0 (9,8-24,8)
TMR (h)	575 (383-871)

# Média (DP)

C<sub>máx</sub>: concentração plasmática máxima

C<sub>30dias</sub>: concentração plasmática 30 dias após a administração

AUC<sub>0-inf</sub>: área sob a curva de concentração-tempo desde o momento da administração ao infinito

CL: depuração

V<sub>ss</sub>: volume de distribuição aparente

t<sub>½</sub>: semivida de eliminação terminal

TMR: tempo médio de residência

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida. Todos os dados recolhidos no programa de segurança não clínica estiveram relacionados com a farmacologia exacerbada esperada (trombose geral, necrose isquémica e, em última instância, mortalidade) do FXIII recombinante e do FXIII recombinante não proteoliticamente ativado, em níveis de dose acima (> 48 vezes) da dose clínica máxima recomendada de 35 UI/kg.

Um potencial efeito sinérgico do tratamento combinado com FXIII recombinante e FVIIa recombinante num modelo cardiovascular avançado de macaco cynomolgus resultou numa farmacologia exacerbada (trombose e morte) com um nível de dose inferior, em comparação com a administração individual destes compostos.

Não foram realizados estudos em animais no que respeita à toxicidade reprodutiva ou no desenvolvimento. Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores nos estudos sobre a toxicidade com doses repetidas.

O potencial genotóxico ou a carcinogenicidade não foram estudados, uma vez que o FXIII recombinante é uma proteína endógena.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Cloreto de sódio  
Sacarose  
Polissorbato 20  
L-histidina  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente:

Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Após a reconstituição o medicamento deve ser administrado separadamente e não deve ser misturado com soluções de perfusão nem administrado gota a gota.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, devido a risco de contaminação microbiológica.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Para informação sobre as condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó (2500 UI) num frasco (vidro tipo I) para injetáveis com uma rolha de borracha (clorobutilo) e 3,2 ml de solvente num frasco (vidro tipo I) para injetáveis com uma rolha de borracha (bromobutilo) e um adaptador para o frasco para injetáveis, para reconstituição.

Embalagem com 1 unidade.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Instruções de utilização de NovoThirteen

Para reconstituir e administrar este medicamento, são necessários os seguintes utensílios: uma seringa de 10 ml ou uma seringa de um tamanho adequado ao volume para injeção, compressas com álcool, o adaptador para frascos para injetáveis incluído e um kit de perfusão (tubos, agulha *butterfly*).

### Preparação da solução

Utilizar sempre uma técnica asséptica. Lavar as mãos antes de começar a preparação. Deixar que os frascos para injetáveis de pó e de solvente atinjam uma temperatura não superior a 25°C, segurando os frascos nas mãos. Limpar as rolhas de borracha dos frascos para injetáveis com as compressas com álcool e deixar secar antes de utilizar.

O medicamento é reconstituído utilizando o adaptador para os frascos para injetáveis que vem incluído.

Inserir o adaptador para os frascos para injetáveis no frasco do solvente (água para preparações injetáveis). Proceder com cuidado para não tocar no espigão do adaptador para o frasco para injetáveis.

Puxar o êmbolo para introduzir um volume de ar equivalente à quantidade total de solvente no frasco para injetáveis com o solvente.

Enroscar firmemente a seringa no adaptador para os frascos para injetáveis no frasco com o solvente. Injetar ar no frasco pressionando o êmbolo até sentir uma clara resistência.

Segurar a seringa com o frasco para injetáveis com o solvente invertido. Puxar o êmbolo para introduzir o solvente na seringa.

Retirar o frasco de solvente vazio inclinando a seringa com o adaptador para os frascos para injetáveis.

Inserir o adaptador para os frascos para injetáveis, ainda colocado na seringa, no frasco com o pó. Pressionar lentamente o êmbolo para injetar o solvente no frasco com o pó. O fluxo de solvente não deve ser apontado diretamente para o pó, para evitar que se forme espuma.

Rodar lentamente o frasco até todo o pó estar dissolvido. Não agitar o frasco, dado que a agitação provocará espuma. NovoThirteen deve ser observado antes de ser administrado, para detecção de partículas em suspensão e descoloração. Se se verificar qualquer uma destas situações, o medicamento não deve ser utilizado.

NovoThirteen reconstituído é uma solução límpida e incolor.

Se for necessária uma dose maior, repetir o procedimento numa outra seringa até alcançar a dose pretendida.

Se o doente pesar menos de 24 kg, NovoThirteen reconstituído deve ser diluído com 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (para mais instruções detalhadas sobre os passos da diluição, ver secção Utilização na população pediátrica).

### Informações importantes

Após a preparação, a solução injetável de NovoThirteen deve ser utilizada imediatamente.

### Injetar a solução

Assegurar que o êmbolo está completamente pressionado antes de inverter a seringa (o êmbolo pode ter sido empurrado pela pressão dentro do frasco para injetáveis). Segurar a seringa com o frasco invertido e puxar o êmbolo para introduzir a quantidade calculada para injeção.

Desenroscar o adaptador para os frascos para injetáveis com o frasco.

O medicamento encontra-se agora pronto para ser injetado.

Eliminar de forma segura a seringa, o adaptador para os frascos para injetáveis, o kit de perfusão e os frascos para injetáveis. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### Utilização na população pediátrica

**Diluição do medicamento reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%**

Se o doente pediátrico pesar menos de 24 kg, NovoThirteen reconstituído deve ser diluído com 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, para poder ser administrado a crianças pequenas (ver secção 4.2 ‘Posologia e modo de administração – População pediátrica’).

Para diluir o NovoThirteen reconstituído são necessários os seguintes utensílios: um frasco para injetáveis contendo solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, uma seringa de 10 ml e compressas com álcool.

#### Instruções gerais para a diluição

A diluição deve ser feita de acordo com as técnicas de assepsia.

Encher, com cuidado, a seringa de 10 ml com exatamente 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%.

Injetar, lentamente, os 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% no frasco para injetáveis de NovoThirteen reconstituído.

Rodar lentamente o frasco para injetáveis para misturar a solução.

A solução diluída é uma solução límpida e incolor. Verificar a solução injetável para deteção de partículas em suspensão e descoloração. Se se verificar qualquer uma destas situações, o medicamento não deve ser utilizado.

Após a diluição, avançar para o passo “Injetar a solução”.

Qualquer material residual do medicamento diluído tem de ser eliminado imediatamente.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/775/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 03 de setembro de 2012

Data da última renovação: 24 de maio de 2017

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou no prazo de 60 dias como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Cartonagem**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoThirteen 2500 UI pó e solvente para solução injetável  
catridecacog (fator XIII ADN recombinante)

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Um frasco para injetáveis contém catridecacog (fator XIII recombinante da coagulação) (rADN) 2500 UI por 3 ml após reconstituição, correspondendo a uma concentração de 833 UI/ml.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: Cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 20, L-histidina, ácido clorídrico, hidróxido de sódio  
Solvente: água para preparações injetáveis

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável  
2500 UI de pó num frasco para injetáveis,  
3,2 ml de solvente num frasco para injetáveis,  
1 adaptador para frascos para injetáveis

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Após a reconstituição, utilize o medicamento imediatamente, devido a risco de contaminação microbiológica.

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/775/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

NovoThirteen

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo para o frasco para injetáveis com o pó**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

NovoThirteen 2500 UI  
pó para solução injetável  
catridecacog  
Via IV após reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2500 UI

**6. OUTRAS**

Novo Nordisk A/S

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo para o frasco para injetáveis com o solvente**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para NovoThirteen  
Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3,2 ml

**6. OUTRAS**

Para reconstituição

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **NovoThirteen 2500 UI pó e solvente para solução injetável**

catridecacog (fator XIII da coagulação recombinante)

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é NovoThirteen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar NovoThirteen
3. Como utilizar NovoThirteen
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar NovoThirteen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é NovoThirteen e para que é utilizado**

##### **O que é NovoThirteen**

NovoThirteen contém a substância ativa catridecacog, a qual é idêntica ao fator XIII humano da coagulação, uma enzima necessária para a coagulação do sangue. NovoThirteen substitui o fator XIII em falta e ajuda a estabilizar o coágulo sanguíneo inicial através da produção de uma rede em redor do coágulo.

##### **Para que é utilizado NovoThirteen**

NovoThirteen é utilizado para prevenir hemorragias em doentes que não têm fator XIII suficiente ou que têm falta de uma parte do fator XIII (chamada subunidade A).

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar NovoThirteen**

É importante que utilize a solução injetável de NovoThirteen imediatamente após a preparação.

##### **Não utilize NovoThirteen**

- Se tem alergia a catridecacog ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tiver a certeza, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar NovoThirteen:

- Se tem ou alguma vez teve um risco aumentado de formação de coágulos sanguíneos (trombose), uma vez que NovoThirteen pode aumentar a gravidade de um coágulo pré-existente
- Se tem ou alguma vez teve lesões hepáticas.

##### **Contacte imediatamente o seu médico:**

- Se tiver hemorragias espontâneas durante o tratamento com NovoThirteen e/ou que requeiram tratamento.

- Se tiver uma reação alérgica a NovoThirteen . Os sinais podem incluir: erupção na pele com comichão, inchaço, dificuldade em respirar, tensão arterial baixa (os sinais incluem pele pálida e fria, batimento cardíaco rápido), tonturas e transpiração.

### **Outros medicamentos e NovoThirteen**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

A utilização conjunta de NovoThirteen e o fator VIIa recombinante da coagulação (outro fator de coagulação do sangue) não é recomendada.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **NovoThirteen contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por injeção, ou seja, é basicamente 'isento de sódio'.

## **3. Como utilizar NovoThirteen**

O seu tratamento com NovoThirteen deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de hemorragias raras.

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Antes de poder injetar NovoThirteen necessita de reconstituir o medicamento. Veja as Instruções de utilização de NovoThirteen.

NovoThirteen é administrado através de uma injeção na veia. A sua dose dependerá do seu peso corporal. A dose habitual para prevenir hemorragias é de 35 UI por cada quilograma de peso corporal. As injeções são administradas uma vez por mês (cada  $28 \pm 2$  dias).

Se tiver uma hemorragia, deve contactar o seu médico que irá decidir se é necessária uma injeção. NovoThirteen deve ser injetado a uma velocidade não superior a 2 ml/minuto.

Com base na concentração da solução de NovoThirteen, o volume da dose a ser injetada (em mililitros) pode ser calculado a partir da seguinte fórmula:

Volume da dose em mililitros =  $0,042 \times$  o seu peso corporal em quilogramas.

Só deverá utilizar a solução de NovoThirteen prescrita pelo seu médico, calculada a partir desta fórmula, tendo em conta que a dose habitual e a concentração de NovoThirteen são diferentes da dose e concentração dos produtos contendo fator XIII.

O seu médico pode adaptar a dose, se for necessário.

### **Utilização em crianças pequenas**

Para crianças com menos de 24 kg de peso, NovoThirteen reconstituído deve ser ainda diluído com 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, para poder ser administrado a crianças pequenas. Para mais informações ver a secção 'Instruções de utilização de NovoThirteen – Instruções sobre como diluir NovoThirteen reconstituído'.

O volume da dose para NovoThirteen reconstituído, diluído com 6 ml de cloreto de sódio a 0,9%, pode ser calculado a partir da seguinte fórmula:

Volume da dose em mililitros =  $0,117 \times$  peso corporal em quilogramas.

### **Utilização em crianças e adolescentes (com mais de 24 kg de peso)**



NovoThirteen pode ser utilizado em crianças e adolescentes da mesma forma que nos adultos, tanto para prevenção de hemorragias como no caso de ter uma hemorragia.

#### **Se utilizar mais NovoThirteen do que deveria**

Existe informação limitada acerca da sobredosagem com NovoThirteen. Nenhum dos casos notificados apresentou sinais de doença. Fale com o seu médico se tiver injetado uma quantidade de NovoThirteen superior à indicada.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar NovoThirteen**

Caso se esqueça de uma injeção de NovoThirteen, fale com o seu médico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de utilizar NovoThirteen**

Se parar de utilizar NovoThirteen, não estará protegido contra as hemorragias. Não pare de tomar NovoThirteen sem falar com o seu médico. O seu médico irá explicar o que pode acontecer se parar o tratamento e irá apresentar-lhe outras opções.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Os efeitos indesejáveis incluem:**

##### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça (efeito indesejável mais frequente)
- Dor no local de injeção
- Dor nos braços e pernas
- Aumento da quantidade de pequenos fragmentos proteicos devido à desagregação de coágulos sanguíneos
- Diminuição do número de alguns tipos de glóbulos brancos. Isto significa que o seu corpo poderá estar mais suscetível a infeções
- Desenvolvimento de anticorpos contra o fator XIII, os quais não têm influência no efeito do medicamento.

#### **Efeitos indesejáveis em crianças:**

Os efeitos indesejáveis observados em crianças são os mesmos observados nos adultos, mas podem ser mais frequentes nas crianças do que nos adultos.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar NovoThirteen**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a preparação, a solução injetável de NovoThirteen deve ser utilizada imediatamente.

A solução é límpida e incolor. Não utilize este medicamento se apresentar partículas ou se estiver descolorado após a reconstituição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de NovoThirteen**

- A substância ativa é o catridecacog (fator XIII recombinante da coagulação: 2500 UI/3 ml, após a reconstituição, correspondendo a uma concentração de 833 UI/ml).
- Os outros componentes são, para o pó, cloreto de sódio, sacarose e polissorbato 20, L-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e, para o solvente, água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de NovoThirteen e conteúdo da embalagem**

NovoThirteen é fornecido como pó e solvente para solução injetável (2500 UI de pó num frasco para injetáveis e 3,2 ml de solvente num frasco para injetáveis, com um adaptador para frascos para injetáveis).

Embalagem com 1 unidade.

O pó é branco e o solvente é límpido e incolor.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

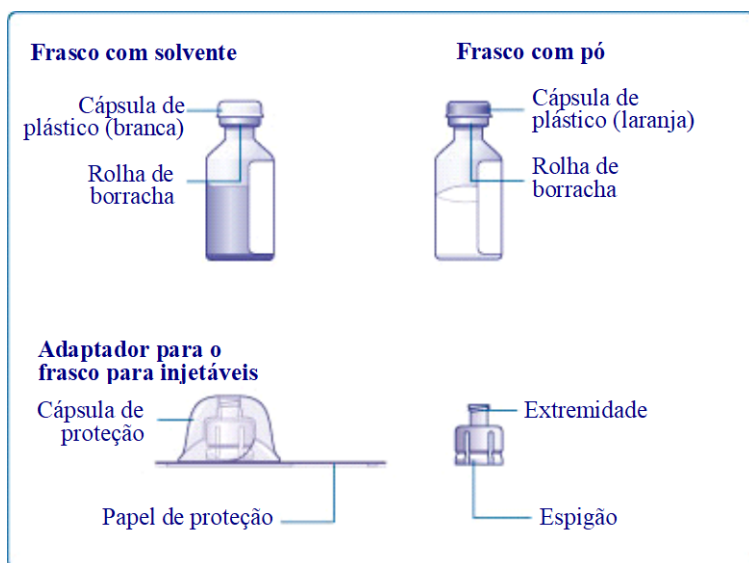
Dinamarca

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

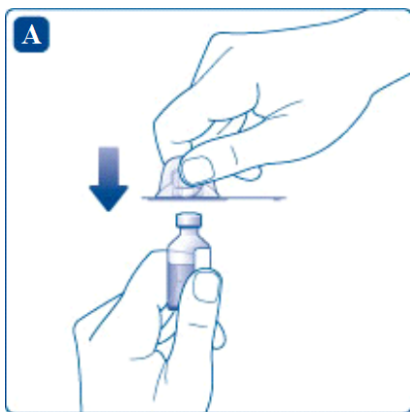
## Instruções de utilização de NovoThirteen

Para reconstituir e administrar este medicamento, são necessários os seguintes utensílios: uma seringa de 10 ml ou uma seringa de um tamanho adequado ao volume para injeção, compressas com álcool, o adaptador para frascos para injetáveis incluído e um kit de perfusão (tubos, agulha *butterfly*).



### Preparação da solução

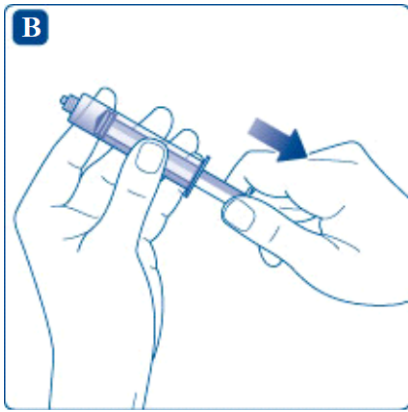
Use sempre uma técnica asséptica. Lave as mãos antes de começar a preparação. Deixe que os frascos para injetáveis de pó e de solvente atinjam uma temperatura não superior a 25°C, segurando os frascos nas mãos, até estarem à mesma temperatura das suas mãos. Retire as cápsulas plásticas dos 2 frascos para injetáveis. Se as cápsulas estiverem soltas ou ausentes, não use os frascos. Limpe as rolhas de borracha dos frascos com as compressas com álcool e deixe secar antes de utilizar.



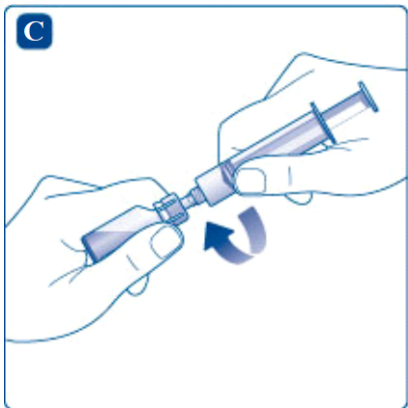
O medicamento é reconstituído utilizando o adaptador para os frascos para injetáveis que vem incluído.

Retire o papel de proteção do adaptador para os frascos para injetáveis sem o tirar fora da cápsula de proteção. Insira o adaptador para os frascos para injetáveis no frasco do solvente (água para preparações injetáveis). Proceda com cuidado para não tocar no espigão do adaptador do frasco para injetáveis.

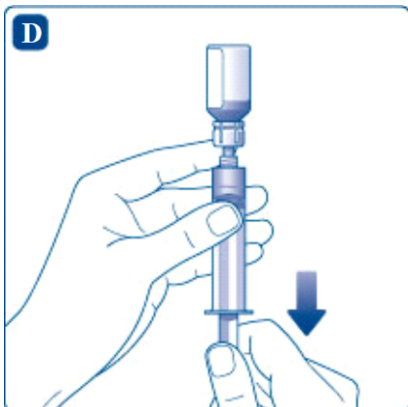
Depois de colocar o adaptador para os frascos para injetáveis, retire a cápsula de proteção do mesmo.



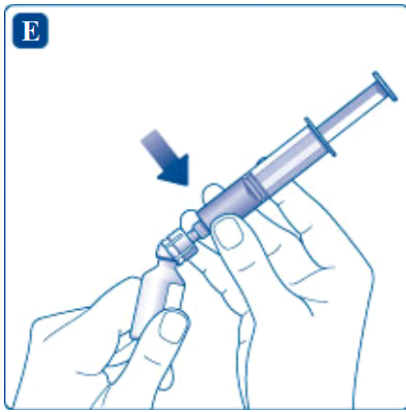
Puxe o êmbolo para introduzir um volume de ar equivalente à quantidade total de solvente no frasco para injetáveis com o solvente.



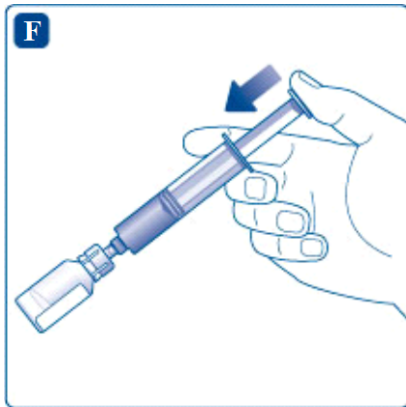
Enrosque firmemente a seringa no adaptador para os frascos para injetáveis no frasco com o solvente. Injete ar no frasco pressionando o êmbolo até sentir uma clara resistência.



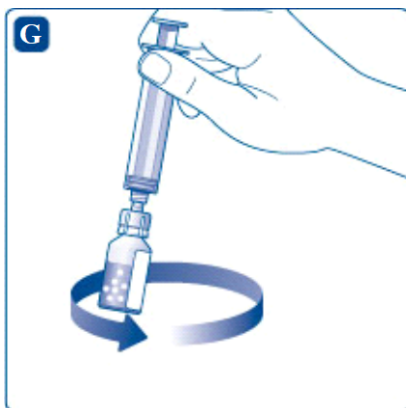
Segure a seringa com o frasco para injetáveis com o solvente invertido. Puxe o êmbolo para introduzir o solvente na seringa.



Retire o frasco de solvente vazio inclinando a seringa com o adaptador para os frascos para injetáveis.



Insira o adaptador para os frascos para injetáveis, ainda colocado na seringa, no frasco com o pó. Mantenha a seringa ligeiramente inclinada, com o frasco para baixo. Pressione lentamente o êmbolo para injetar o solvente no frasco com o pó. O fluxo de solvente não deve ser apontado diretamente para o pó, para evitar que se forme espuma.



Rode lentamente o frasco até todo o pó estar dissolvido. Não agite o frasco, dado que a agitação provocará espuma.

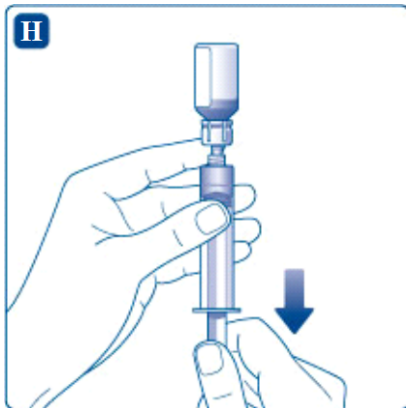
NovoThirteen deve ser observado antes de ser administrado, para detecção de partículas em suspensão e descoloração. Se se verificar qualquer uma destas situações, o medicamento não deve ser utilizado.

NovoThirteen reconstituído é uma solução límpida e incolor.  
Se for necessária uma dose maior, repita o procedimento numa outra seringa até alcançar a dose pretendida.

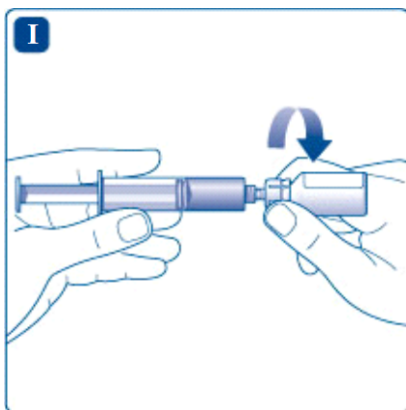
### Informações importantes

Após a preparação, a solução injetável de NovoThirteen deve ser utilizada imediatamente.

Caso seja necessária uma diluição de NovoThirteen reconstituído, consulte a seção 'Diluição do medicamento reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%'.



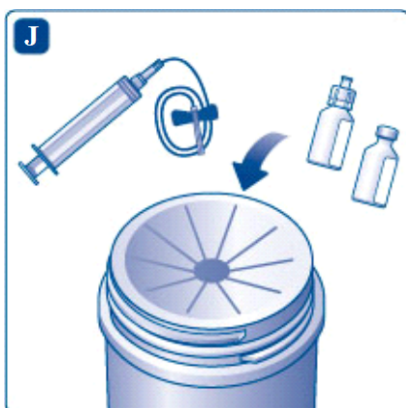
Assegure-se de que o êmbolo está completamente pressionado antes de inverter a seringa (o êmbolo pode ter sido empurrado pela pressão dentro do frasco para injetáveis). Segure a seringa com o frasco invertido e puxe o êmbolo para introduzir a quantidade calculada para injeção.



Desenrosque o adaptador para os frascos para injetáveis com o frasco.

O medicamento encontra-se agora pronto para ser injetado na veia. Siga o procedimento de injeção indicado pelo seu médico.

#### Após a injeção



Elimine de forma segura a seringa, o adaptador para os frascos para injetáveis, o kit de perfusão e os frascos para injetáveis. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **Instruções sobre como diluir NovoThirteen reconstituído**

Para diluir o NovoThirteen reconstituído são necessários os seguintes utensílios: um frasco para injetáveis contendo solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, uma seringa de 10 ml e compressas com álcool.

#### Instruções gerais para a diluição

A diluição deve ser feita de acordo com as técnicas de assepsia.

Encha, com cuidado, a seringa de 10 ml com exatamente 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%.

Injete, lentamente, os 6 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% no frasco para injetáveis de NovoThirteen reconstituído.

Rode lentamente o frasco para injetáveis para misturar a solução.

A solução diluída é uma solução transparente e incolor. Verificar a solução injetável para detecção de partículas em suspensão e descoloração. Se se verificar qualquer uma destas situações, o medicamento não deve ser utilizado.

Após a diluição, avançar para o passo H.

Qualquer material residual do medicamento diluído tem de ser eliminado imediatamente.

Caso tenha alguma dúvida fale com o seu médico ou enfermeiro.