

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoThirteen 2500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține catridecacog* (factor de coagulare XIII recombinant) (ADNr): 2500 UI în 3 ml, care după reconstituire, corespunde la o concentrație de 833 UI/ml. Activitatea specifică a NovoThirteen este de aproximativ 165 UI/mg proteină.

* Substanța activă este produsă în celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae*) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este albă și solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia pe termen lung a sângerării la pacienți cu deficit congenital de subunitate A a factorului XIII.

Tratamentul episoadelor de sângerare survenite între administrări în timpul profilaxiei obișnuite. NovoThirteen poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare rare. Deficitul congenital de subunitate A a factorului XIII trebuie confirmat prin metodele adecvate de diagnostic care includ activitatea factorului XIII, testarea imunologică și dacă este posibil, genotiparea.

Doze

Potența acestui medicament este exprimată în unități internaționale (UI).

Deși se utilizează același tip de unitate (UI), modul de administrare al NovoThirteen este diferit de alte scheme de tratament care conțin FXIII (vezi pct. 4.4).

Profilaxie

Doza recomandată pentru tratamentul profilactic este de 35 UI/kg greutate corporală o dată pe lună (la fiecare 28 zile \pm 2 zile), administrată sub formă de injecție intravenoasă în bolus.

Tratamentul sângerărilor

Dacă o sângerare apare în timpul profilaxiei obișnuite, se recomandă tratamentul cu doză unică de 35 UI/kg greutate corporală administrată sub formă de injecție intravenoasă în bolus.

Dacă sângerările apar la un pacient care nu urmează profilaxia obișnuită, o doză unică de 35 UI/kg greutate corporală sub formă de injecție intravenoasă în bolus poate fi administrată la decizia medicului curant pentru controlul sângerării (vezi pct. 4.4. „Tratamentul la nevoie”).

În funcție de concentrația existentă de NovoThirteen, volumul (în mililitri) care trebuie administrat pacienților cu greutatea de cel puțin 24 kg poate fi calculat cu ajutorul formulei de mai jos:

Volumul dozei în ml = 0,042 x greutatea corporală a subiectului (kg)

Ajustarea dozei poate fi considerată necesară de către medic în anumite situații în care doza recomandată de 35 UI/kg o dată pe lună nu este suficientă pentru prevenirea sângerărilor. Această ajustare a dozei trebuie realizată pe baza determinării nivelului de activitate a FXIII.

Se recomandă monitorizarea nivelului de activitate a NovoThirteen printr-un test standard de determinare a activității FXIII.

Intervenții chirurgicale minore

Se recomandă ca intervențiile chirurgicale minore, inclusiv extracțiile dentare, să fie efectuate în conexiune cu tratamentul profilactic. În caz contrar, o doză suplimentară poate fi administrată, dacă este necesar. Doza trebuie realizată pe baza determinării nivelului de activitate a FXIII.

Copii și adolescenți

Pentru profilaxia și tratamentul sângerărilor, nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează NovoThirteen la pacienți copii și adolescenți și trebuie utilizată doza de 35 UI/kg greutate corporală (vezi pct. 5.2 „Copii și adolescenți”).

Cu toate acestea, dacă pacientul copil are o greutate mai mică de 24 kg, NovoThirteen reconstituit trebuie diluat în continuare cu 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă pentru a permite administrarea dozei la copiii mici (vezi pct. 6.6 „Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare – Utilizare la copii și adolescenți”).

Volumul dozei pentru copii mici poate fi calculat în acest caz folosind formula de mai jos:

Volumul dozei în ml = 0,117 x greutate corporală în kilograme.

Calcularea factorului de corecție 0,117 se referă la cantitatea exactă a medicamentului și nu la valoarea nominală a acestuia.

Datele disponibile în prezent sunt detaliate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Medicamentul trebuie administrat imediat după reconstituire sub formă de injecție intravenoasă lentă în bolus, cu viteza maximă de 2 ml/minut, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Luând în considerare că posologia și concentrația FXIII în NovoThirteen sunt diferite de cele ale altor medicamente care conțin FXIII, trebuie acordată o atenție deosebită la calcularea dozei potrivite individual pentru fiecare pacient (vezi formula volumul dozei de la pct. 4.2)

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Deficit congenital de subunitate B a FXIII

La pacienții cu deficit de factor XIII, NovoThirteen nu este eficient în tratamentul profilactic lunar al sângerărilor la pacienții cu deficit congenital de subunitate B a FXIII. Deficitul de subunitate B a FXIII este asociat cu un timp de înjumătățire plasmatică mult redus al subunității A farmacologic active administrate. Înainte de începerea tratamentului trebuie diagnosticat deficitul de subunitate pe care îl are pacientul prin metodele adecvate de diagnostic care includ activitatea factorului XIII, testarea imunologică și dacă este posibil, genotiparea.

Tratamentul la nevoie

Tratamentul la nevoie al pacienților cărora nu li se administrează tratament profilactic nu a fost studiat în programul de dezvoltare clinică.

Reacții alergice

Deoarece NovoThirteen conține o proteină recombinantă, poate cauza apariția unor reacții alergice, inclusiv a unor reacții anafilactice. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate (inclusiv erupții, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială) și anafilaxie. În cazul apariției unor reacții alergice sau de tip anafilactic, trebuie întreruptă imediat administrarea medicamentului și ulterior nu se va mai administra tratament cu NovoThirteen.

Formarea inhibitorilor:

Formarea de inhibitori la terapia cu NovoThirteen nu a fost detectată în studiile clinice. Apariția inhibitorilor poate fi suspectată în cazul absenței unui răspuns terapeutic care este evidențiat prin sângerări sau prin rezultate de laborator incluzând valori ale activității factorului XIII sub cele așteptate. În cazul în care se suspectează apariția inhibitorilor, trebuie efectuată analiza de detectare a anticorpilor.

Pacienților cunoscuți cu anticorpi neutralizanți la FXIII nu trebuie să li se administreze tratament cu NovoThirteen fără o monitorizare atentă.

Riscul de tromboembolie:

Medicamentul reconstituit trebuie utilizat conform instrucțiunilor de la pct. 6.3.

Trebuie evitată depozitarea incorectă a medicamentului reconstituit deoarece aceasta poate determina pierderea sterilității și creșterea nivelului non-proteolitic de NovoThirteen activat. Concentrația crescută de NovoThirteen activat poate să crească riscul de tromboză.

În cazul unei predispoziții la tromboză, tratamentul trebuie administrat cu atenție din cauza efectului de stabilizare a fibrinei al NovoThirteen. Poate apărea o stabilizare a trombului, determinând astfel un risc crescut de obstrucție vasculară.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost incluși în studii. Este posibil ca NovoThirteen să nu fie eficient la pacienții cu insuficiență hepatică în cazul în care afecțiunea este suficient de severă pentru a determina concentrații scăzute ale subunității B a FXIII. La pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizat nivelul activității FXIII.

Vârșnici

Experiența clinică a administrării NovoThirteen la pacienți vârstnici cu deficit congenital de FXIII este limitată.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală care necesită dializă nu au fost incluși în studii clinice.

Conținut de sodiu

Medicamentul conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per administrare injectabilă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există date clinice disponibile în ceea ce privește interacțiunea dintre NovoThirteen și alte medicamente.

Pe baza studiului non-clinic (vezi pct. 5.3), nu se recomandă administrarea concomitentă a NovoThirteen și FVII recombinant activat (rFVIIa).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii clinice de investigare a riscurilor asociate medicamentului la femeile gravide. Datele din utilizarea clinică a NovoThirteen în rândul femeilor gravide sunt limitate și datele disponibile nu evidențiază niciun efect negativ asupra stării de sănătate a fătului/nou-născutului sau a femeii gravide. Utilizarea NovoThirteen în timpul sarcinii poate fi luată în considerare doar dacă acest lucru este clar indicat.

Nu s-au efectuat studii cu NovoThirteen cu privire la reproducerea la animale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rFXIII se excretă în laptele uman. Excreția de rFXIII în lapte nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a continua/întrerupe tratamentul cu NovoThirteen având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu NovoThirteen pentru mamă.

Fertilitatea

În studiile non-clinice nu s-au observat efecte asupra aparatului genital. Nu sunt disponibile date privind posibilele efecte asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NovoThirteen nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost „cefaleea”, raportată la 37% dintre pacienți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În studiile clinice, NovoThirteen a fost administrat la 82 de pacienți cu deficit congenital de subunitate A a factorului FXIII (31 12 doze de NovoThirteen).

Descrierile frecvenței reacțiilor adverse identificate în studiile clinice la 82 pacienți cu deficit congenital de FXIII, sunt prezentate în tabelul de mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe.

Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare

(< 1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Leucopenie și agravarea neutropeniei
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Cefalee
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Dureri la nivelul extremităților
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Durere la nivelul locului de injectare
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Anticorpi non-neutralizanți
Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Creșterea concentrațiilor de dimeri D ai fibrinei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Un pacient cu neutropenie preexistentă a manifestat o agravare ușoară a neutropeniei și leucopeniei în timpul tratamentului cu NovoThirteen. În urma întreruperii tratamentului cu NovoThirteen, numărul de neutrofile al pacientului a revenit la o valoare asemănătoare cu cea anterioară tratamentului cu NovoThirteen.

Anticorpii non-neutralizanți au apărut la 4 dintre cei 82 de pacienți cu deficit congenital de FXIII expuși la tratament. Cele patru cazuri cu anticorpi non-neutralizanți prezenți s-au manifestat la pacienți cu vârsta sub 18 ani (vârsta de 8, 8, 14 și 16 ani). Prezența anticorpilor a fost observată la începutul tratamentului cu NovoThirteen. La toți cei 4 pacienți s-au administrat cel puțin 2 doze de NovoThirteen. 3 dintre pacienți au întrerupt participarea la studiu și au revenit la tratamentul anterior. Unul dintre aceștia a continuat administrarea de rFXIII și nivelul anticorpilor a scăzut sub limita de detecție. Anticorpii nu au avut nicio acțiune inhibitorie iar pacienții nu au prezentat reacții adverse sau sângerări asociate acestor anticorpi. La toți pacienții, prezența anticorpilor a fost tranzitorie.

După administrarea primei doze de NovoThirteen, un pacient clinic sănătos a prezentat un titru scăzut și cu caracter tranzitoriu de anticorpi non-neutralizanți. Anticorpii nu au avut activitate inhibitorie, iar subiectul nu a prezentat reacții adverse sau hemoragii asociate acestor anticorpi. Anticorpii au dispărut în perioada de monitorizare de 6 luni.

În toate cazurile, anticorpii non-neutralizanți s-au dovedit fără importanță clinică.

Într-un studiu de siguranță post-autorizare, un copil cu deficiență congenitală de FXIII a prezentat după câțiva ani de tratament cu NovoThirteen, anticorpi non-neutralizanți cu caracter tranzitoriu. Nu au fost asociate alte simptome clinice cu acești anticorpi.

Copii și adolescenți

21 de pacienți au vârste cuprinse între 6 ani și sub 18 ani și 6 pacienți au vârsta sub 6 ani (986 total expuneri la NovoThirteen la pacienți copii și adolescenți (sub 18 ani).

În studiile clinice, reacțiile adverse au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârste cuprinse între 6 și sub 18 ani decât la adulți. 3 pacienți (14%) cu vârsta între 6 și 18 ani au prezentat reacții adverse severe față de 0 pacienți cu vârsta peste 18 ani. Au fost raportate patru cazuri de anticorpi non-neutralizanți prezenți la pacienții cu vârsta între 6 și 18 ani. 3 dintre aceștia au întrerupt participarea la studiu din cauza reacțiilor adverse.

La pacienți cu vârsta sub 6 ani nu au fost raportate cazuri de anticorpi anti-rFXIII, reacții adverse tromboembolice sau alte aspecte legate de siguranță.

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazurile raportate de supradozaj, în urma utilizării unor doze de până la 2,3 ori mai mari decât doza recomandată de NovoThirteen, nu s-au observat simptome clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihemoragice, factor de coagulare a sângelui, codul ATC: B02BD11.

Mecanism de acțiune

În plasmă, FXIII circulă sub formă de heterotetramer $[A_2B_2]$ compus din 2 subunități A FXIII și 2 subunități B FXIII, legate prin interacțiuni necovalente puternice. Subunitatea B FXIII acționează în circulația sanguină sub formă de moleculă transportor pentru subunitatea A FXIII și este prezentă în exces în plasmă. Când subunitatea A a FXIII este legată de subunitatea B a FXIII, $[A_2B_2]$, timpul de înjumătățire a subunității A FXIII $[A_2]$ este prelungit. FXIII este o proenzimă (pro-transglutaminază), care este activată de trombină în prezența de Ca^{2+} . Activitatea enzimatică este realizată de subunitatea A a FXIII. În urma activării, subunitatea A a FXIII, se disociază de subunitatea B, expunându-se astfel situsul activ al subunității A a FXIII. Transglutaminaza activă creează legături încrucișate între fibrină și alte proteine, crescând rezistența mecanică și rezistența la fibrinoliză a cheagului de fibrină, și contribuie la creșterea adeziunii trombocitelor și a cheagurilor la țesutul lezat.

NovoThirteen este subunitatea A a factorului de coagulare XIII recombinant, produs în celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae*) prin tehnologia ADN-ului recombinant. Acesta este identic din punct de vedere structural cu subunitatea A $[A_2]$ a FXIII uman. NovoThirteen (subunitatea A) creează legături cu subunitatea B liberă a FXIII uman, rezultând un heterotetramer $[rA_2B_2]$, cu un timp de înjumătățire plasmatic similar $[A_2B_2]$ endogen.

Efecte farmacodinamice

În prezent, nu există indicatori care să poată evalua cantitativ farmacodinamica FXIII *in vivo*. Rezultatele testelor de coagulare standard sunt normale deoarece calitatea cheagului este afectată. Pe scară largă se utilizează o analiză a solubilității cheagului ca indicator al deficitului de FXIII, dar acest test este calitativ și, dacă este efectuat corect, este pozitiv doar în cazul în care activitatea FXIII în proba respectivă este apropiată de zero.

S-a demonstrat că NovoThirteen are aceleași proprietăți farmacodinamice în plasmă ca și FXIII endogen.

Eficacitate și siguranță clinică

Pentru investigarea eficacității hemostatice a rFXIII în cazul pacienților cu deficit congenital de FXIII, reflectată prin frecvența episoadelor de hemoragie care au necesitat tratament cu un medicament cu FXIII, s-a realizat un studiu prospectiv pivotal, deschis, pe un singur braț, de fază 3 (F13CD-1725), în care au fost înrolați 41 pacienți cu deficit de FXIII subunitatea A. Schema de tratament utilizată a fost 35 UI/kg/lună (la fiecare 28 zile + 2 zile).

În cadrul studiului, cinci episoade de hemoragie, care au necesitat tratament cu un medicament cu FXIII s-au observat la patru pacienți, în timpul tratamentului cu FXIIIr.

Frecvența medie a hemoragiilor care au necesitat tratament a fost determinată ca fiind de 0,138 per subiect - an. În analiza criteriului final principal, rata ajustată în funcție de vârstă (număr per subiect - an) a sângerărilor care au necesitat tratament pe parcursul tratamentului cu rFXIII a fost de 0,048/an (95% ÎI: 0,009 - 0,250; estimare bazată pe model, corespunzând vârstei medii a subiecților studiului, de 26,4 ani pentru cei 41 pacienți).

În F13CD-1725 studiul clinic extensie F13CD-3720, rata ajustată a hemoragiilor în funcție de vârstă care au necesitat tratament cu medicamentele care conțin FXIII a fost estimată a fi 0,021 sângerări per subiect an cu ÎI 95% a [0,0062; 0,073] (estimare bazată pe model, corespunzând vârstei medii a populației de studiu de 31,0 ani).

Ratele brute de sângerare în două studii clinice, F13CD-1725 și F13CD-3720, neajustate în funcție de vârstă, au fost de 0,138 și respectiv 0,043, corespunzând la un total de 13 sângerări la 223 subiecți-ani și la o rată cumulată de 0,058.

Studiul de siguranță postautorizare NN1841-3868, cu o durată de 6 ani și în care au fost înrolați 30 de pacienți cu deficit de subunitate A FXIII, a fost desfășurat cu scopul de a investiga siguranța pe termen lung a rFXIII. Nu au fost identificate îngrijorări privind siguranța. În timpul profilaxiei, cinci episoade traumatiche de sângerare în rândul a patru pacienți au fost tratate cu rFXIII.

Frecvența medie a episoadelor de sângerare care au necesitat tratament cu FXIII a fost de 0,066 sângerări per pacient per an (ÎI 95%: 0,029 – 0,150).

Intervenții chirurgicale minore

În timpul studiului de siguranță postautorizare NN1841-3868, șase pacienți au suferit un total de 9 intervenții chirurgicale minore. Șapte dintre cele 9 cazuri de intervenții chirurgicale minore s-au desfășurat la 0-3 zile de la ultima doză profilactică de rFXIII și, într-unul dintre cazuri, rFXIII a fost administrat post-operator. În ultimele 2 dintre cele 9 cazuri, ultima doză profilactică a fost administrată cu 12-15 zile înaintea intervenției chirurgicale și o doză unică suplimentară de rFXIII de 23,2 UI/kg și, respectiv 21,4 UI/kg, a fost administrată înainte de intervenția chirurgicală. În 8 dintre cele 9 cazuri, răspunsul hemostatic a fost raportat ca fiind bun sau excelent. Pentru ultimul caz, nici un rezultat nu a fost raportat.

În studiul clinic F13CD-3720, studiu de extensie al studiului clinic pivotal de fază 3 F13CD-1725, au fost efectuate 12 intervenții chirurgicale minore în rândul a 9 pacienți. Toate intervențiile chirurgicale s-au desfășurat la 1-21 zile după ultima doză profilactică de rFXIII. Nu au fost administrate doze suplimentare. În toate cele 12 cazuri, rezultatul a fost favorabil.

Copii și adolescenți

Analiza datelor provenite de la copii și adolescenți înrolați în studiile clinice nu a identificat diferențe în privința răspunsului la tratament în funcție de vârstă.

Douăzeci și unu copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 18 ani și șase copii cu vârsta sub 6 ani au fost tratați cu NovoThirteen, totalizând 986 expuneri.

Copiii cu vârsta peste 6 ani au fost investigați într-un studiu pivot de fază 3 (F13CD-1725) și în cadrul unei extensii de studiu (F13CD-3720), evaluându-se siguranța terapiei lunare de substituție cu NovoThirteen.

Cei 6 pacienți cu vârsta sub 6 ani au fost investigați într-un studiu clinic de fază 3b (F13CD-3760) de evaluare a farmacocineticii, efectuat cu doză unică, fiind apoi incluși într-un studiu pe termen lung, (F13CD-3835), pentru a evalua siguranța și eficacitatea terapiei lunare de substituție cu NovoThirteen. Niciun episod de sângerare ce a necesitat tratament nu a fost observat la pacienții cu vârsta sub 6 ani pe durata unei perioade de 17 ani de urmărire cumulată, acoperind un număr total de 214 de doze. Doza propusă de 35 UI/kg, s-a dovedit a fi adecvată din punct de vedere al eficienței hemostatice la această populație tânără.

În studiul de siguranță postautorizare NN1841-3868, au fost înrolați 13 copii cu vârsta mai mică de 18 ani. În general, nu au fost observate diferențe în privința răspunsului la tratament sau a profilului de siguranță între copii și adolescenți comparativ cu adulții.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici (FC) ai NovoThirteen la starea de echilibru au fost evaluați în rândul pacienților cu deficit congenital de subunitate A FXIII, după administrarea intravenoasă o dată la 4 săptămâni a dozei de 35 UI/kg de NovoThirteen. Parametrii FC sunt determinați pe baza măsurării activității FXIII folosind metoda Berichrom. Parametrii FC sunt prezentați în tabelul următor.

Parametrii FC la starea de echilibru Media geometrică (interval)	Studiul clinic F13CD-3720
Număr de subiecți	23
Vârsta (ani)	30,7 (7-58)
Sex	5F+18B
C_{max} (UI/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C_{28zile} (UI/ml)	0,16 (0,03-0,32)
ASC_{0-inf} (UI*oră/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/oră/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V_{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
$t_{1/2}$ (zile)	13,7 (10,1-24,6)
TMR (ore)	478 (344-1028)

C_{max} : concentrația plasmatică maximă

C_{28zile} : concentrația plasmatică la 28 de zile după administrare

ASC_{0-inf} : aria de sub curba concentrație-timp de la momentul administrării la infinit

CL: clearance

V_{ss} : volumul aparent de distribuție

$t_{1/2}$: timp de înjumătățire plasmatică terminal

TMR: timp mediu de remanență

Copii și adolescenți

Parametrii FC ai NovoThirteen după doză unică au fost evaluați în rândul a 6 copii cu vârsta mai mică de 6 ani cu deficit congenital de subunitate A FXIII, după administrarea intravenoasă a unei singure doze de 35 UI/kg. Parametrii FC sunt prezentați în tabelul următor.

Parametrii FC după doză unică Media geometrică (interval)	Studiul clinic F13CD-3760 Copii
Număr de subiecți	6
Vârsta (ani)	2,7 (1-4)
Sex	3F+3B
C _{max} (UI/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{30zile} (UI/ml)	0,21 (0,05)#
ASC _{0-inf} (UI*oră/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/oră/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t _½ (zile)	15,0 (9,8-24,8)
TMR (ore)	575 (383-871)

Medie (DS)

C_{max}: concentrația plasmatică maximă

C_{30zile}: concentrația plasmatică la 30 de zile după administrare

ASC_{0-inf}: aria de sub curba concentrație-timp de la momentul administrării la infinit

CL: clearance

V_{ss}: volumul aparent de distribuție

t_½: timp de înjumătățire plasmatică terminal

TMR: timp mediu de remanență

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice bazate pe farmacologia de siguranță și toxicitatea la doze repetate, nu au evidențiat un risc special la om. Toate rezultatele din programul non-clinic de siguranță au fost relaționate cu o farmacologie estimată exagerată (tromboză generalizată, necroză ischemică și, în ultimă instanță, mortalitate) pentru rFXIII și FXIII recombinant activat non-proteolitic, administrați în doze care au depășit (> 48 de ori) doza clinică maximă recomandată, de 35 UI/kg.

În cazul unui model cardiovascular avansat la maimuțe cynomolgus un potențial efect sinergic al tratamentului combinat cu rFXIII și rFVIIa a determinat un efect farmacologic exagerat (tromboză și deces) pentru o concentrație mai mică decât în cazul administrării individuale a medicamentelor.

Nu s-au efectuat studii la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării. În studiile privind toxicitatea, după doze repetate, nu s-au observat efecte asupra organelor genitale.

Având în vedere faptul că rFXIII este o proteină endogenă, nu au fost studiate genotoxicitatea și carcinogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Clorură de sodiu

Zahăr

Polisorbat 20

L-histidină

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. După reconstituire, medicamentul trebuie administrat separat și nu se amestecă cu soluții perfuzabile sau prin picurare.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat din cauza riscului de contaminare microbiană.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere (2500 UI) în flacon (sticlă tip I) cu dop din cauciuc (clorobutil) și solvent 3,2 ml în flacon (sticlă tip I) cu dop din cauciuc (bromobutil) și un adaptor de flacon, pentru reconstituire.

Mărime de ambalaj: 1.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru utilizarea NovoThirteen

Pentru reconstituirea și administrarea acestui medicament, sunt necesare următoarele instrumente: o seringă de 10 ml sau o seringă de dimensiune convenabilă, corespunzătoare volumului injectat, tampoane cu alcool, adaptorul de flacon inclus și un set de perfuzie (tub, ac cu fluturaș).

Pregătirea soluției

A se utiliza întotdeauna o tehnică aseptică. Înainte de a începe trebuie să vă spălați pe mâini. Aduceți flaconul cu pulbere și cel cu solvent la temperatura camerei (nu mai mult de 25°C), ținându-le în mână. Curățați dopurile din cauciuc ale flacoanelor cu tampoane cu alcool și lăsați-le să se usuce înainte de utilizare.

Medicamentul se reconstituie cu ajutorul adaptorului de flacon inclus.

Atașați adaptorul de flacon la flaconul cu solvent (apă pentru preparate injectabile). Aveți grijă să nu atingeți vârful ascuțit de pe adaptorul de flacon.

Trageți pistonul pentru a absorbi un volum de aer egal cu cantitatea totală de solvent din flaconul de solvent.

Înșurubați ferm seringă în adaptorul de flacon de pe flaconul cu solvent. Injectați aer în flacon, apăsând pistonul până când simțiți o rezistență clară.

Țineți seringă cu flaconul cu solvent răsturnat. Trageți pistonul pentru a aspira tot solventul în seringă.

Îndepărtați flaconul gol de solvent, prin înclinarea seringii cu adaptorul de flacon.

Fixați cu un clic adaptorul de flacon, atașat în continuare de seringă, la flaconul cu pulbere. Împingeți ușor pistonul pentru a injecta solventul în flaconul cu pulbere. Asigurați-vă că nu orientați jetul de solvent direct spre pulbere, deoarece astfel se va produce spumă.

Rotiți ușor flaconul până la dizolvarea pulberii. Nu agitați flaconul deoarece astfel se va produce spumă. Înainte de administrare, NovoThirteen trebuie examinat vizual pentru a observa prezența unor mici particule (orice particule străine) și modificări de culoare. Dacă observați oricare dintre acestea, îndepărtați medicamentul.

NovoThirteen reconstituit este o soluție limpede, incoloră.

Dacă este necesară o doză mai mare, repetați această procedură cu o nouă seringă până ajungeți la doza necesară.

În cazul în care greutatea pacientului este mai mică de 24 kg, NovoThirteen reconstituit trebuie diluat cu 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă (vezi pct. Utilizare la copii și adolescenți pentru alte informații detaliate asupra etapei de diluare).

Informații importante

După reconstituire, NovoThirteen pentru administrare injectabilă trebuie utilizat imediat.

Injectarea soluției

Asigurați-vă că pistonul este împins până la capăt înainte de a răsturna seringă (este posibil să fi fost împins în afară din cauza presiunii din flacon). Țineți seringă cu flaconul deasupra și trageți de piston pentru a extrage volumul calculat ce trebuie injectat.

Deșurubați adaptorul de flacon cu flaconul.

Acum medicamentul este pregătit pentru a fi administrat injectabil.

Eliminați în condiții de siguranță seringă, adaptorul de flacon, setul de perfuzare și flacoanele. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Utilizare la copii și adolescenți

Diluarea medicamentului reconstituit cu clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă

În cazul în care copilul are o greutate mai mică de 24 kg, NovoThirteen reconstituit trebuie diluat cu 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă pentru respectarea dozei la copiii mici (vezi pct. 4.2. „Doze și mod de administrare – Copii și adolescenți“).

Pentru diluarea NovoThirteen reconstituit aveți nevoie de următoarele: un flacon cu clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă, o seringă de 10 ml și tampoane cu alcool.

Instrucțiuni generale pentru diluare

Diluarea se efectuează respectând tehnica aseptică.

Extrageți cu grijă exact 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă în seringă de 10 ml.

Injecțați încet 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă în flaconul NovoThirteen reconstituit.

Rotiți ușor flaconul pentru a omogeniza soluția.

Soluția diluată este o soluție limpede și incoloră. Examinați vizual soluția injectabilă pentru depistarea particulelor vizibile sau modificări de culoare. În cazul în care se observă oricare dintre aceste modificări, nu utilizați soluția.

După diluare, continuați cu etapa „Injectarea soluției”.

Orice material rezidual din medicamentul diluat trebuie eliminat imediat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/775/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Datei primei autorizări: 03 Septembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală (Vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau în 60 de zile ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoThirteen 2500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
catridecag (factor XIII ADNr)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un flacon conține catridecag (factor de coagulare XIII recombinant) (ADNr) 2500 UI în 3 ml, după reconstituire corespunzător la o concentrație de 833 UI/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Clorură de sodiu, zahăr, polisorbat 20, L-histidină, acid clorhidric, hidroxid de sodiu
Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
2500 UI pulbere într-un flacon,
3,2 ml solvent într-un flacon,
1 adaptor de flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După reconstituire, utilizați medicamentul imediat din cauza riscului de contaminare microbiană.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/775/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NovoThirteen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă pentru flaconul cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoThirteen 2500 UI
pulbere pentru soluție injectabilă
catridecacog
Administrare i.v. după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă pentru flaconul cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru NovoThirteen
Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru reconstituire

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

NovoThirteen 2500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

catridecacog (factorul de coagulare XIII recombinant)

Citiți în întregime și cu atenție acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este NovoThirteen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NovoThirteen
3. Cum să utilizați NovoThirteen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NovoThirteen
6. Conținutul ambalajului și alte informații.

1. Ce este NovoThirteen și pentru ce se utilizează

Ce este NovoThirteen

NovoThirteen conține substanța activă catridecacog, care este identică cu factorul uman de coagulare XIII, o enzimă necesară pentru coagularea sângelui. NovoThirteen înlocuiește factorul XIII lipsă și ajută la stabilizarea cheagului de sânge inițial prin crearea unui înveliș în jurul acestuia.

Pentru ce se utilizează NovoThirteen

NovoThirteen se utilizează pentru prevenirea hemoragiilor în cazul pacienților care nu au o cantitate suficientă de factor XIII sau lipsește o parte a acestuia (numită subunitatea A).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NovoThirteen

Este important să folosiți NovoThirteen injectabil imediat după reconstituire.

Nu utilizați NovoThirteen

- Dacă sunteți alergic la catridecacog sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați NovoThirteen, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- Dacă prezentați sau ați prezentat în trecut un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge (tromboză), deoarece NovoThirteen poate să crească severitatea unui cheag preexistent.
- Dacă aveți sau ați avut în trecut afecțiuni ale ficatului.

Adresați-vă imediat medicului:

- Dacă aveți o sângerare apărută spontan în timpul tratamentului cu NovoThirteen, și/sau este necesar tratament.

- Dacă aveți o reacție alergică la NovoThirteen. Semnele pot include: urticarie, mâncărime, umflături, respirație dificilă, tensiune arterială mică (semnele includ paloare și piele rece, ritm rapid al bătăilor inimii), amețeli și transpirație.

NovoThirteen împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu se recomandă să utilizați în același timp NovoThirteen și factor de coagulare VIIa recombinant (alt factor de coagulare a sângelui).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați sau credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

NovoThirteen conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru fiecare administrare injectabilă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați NovoThirteen

Tratamentul dumneavoastră cu NovoThirteen trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor rare care afectează modul de coagulare a sângelui.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Înainte de a utiliza NovoThirteen injectabil, trebuie să reconstituiți medicamentul. Vezi Instrucțiuni de utilizare ale NovoThirteen.

NovoThirteen se administrează prin injecție într-o venă. Doza dumneavoastră depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată pentru prevenirea sângerărilor este de 35 UI pentru fiecare kilogram de greutate corporală. Injecțiile se administrează o dată pe lună (la fiecare 28 ± 2 zile).

Dacă aveți o sângerare, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră care va decide dacă o injecție este necesară.

NovoThirteen trebuie injectat cu o rată nu mai mare de 2 ml/minut.

Pe baza concentrației soluției de NovoThirteen, volumul dozei (în mililitri) ce trebuie administrată se poate calcula utilizând formula:

Volumul dozei în ml = $0,042 \times$ greutatea dumneavoastră corporală în kilograme.

Trebuie să utilizați doar doza prescrisă calculată de medicul dumneavoastră cu această formulă ținând cont că doza și concentrația NovoThirteen sunt diferite față de alte medicamente care conțin factor XIII.

Medicul dumneavoastră poate adapta doza dacă se consideră necesar.

Utilizare la copii mici

La copii cu greutate mai mică de 24 kg, NovoThirteen reconstituit trebuie diluat în continuare cu 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă pentru respectarea dozei la copii mici. Pentru mai multe informații vezi pct. „Instrucțiuni de utilizare ale NovoThirteen – Instrucțiuni despre cum să diluați NovoThirteen reconstituit”.

Volumul dozei pentru NovoThirteen reconstituit diluat cu 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă poate fi calculat din această formulă:

Volumul dozei în mililitri = 0,117 x greutate corporală în kilograme.

Utilizarea la copii și adolescenți (cântărind mai mult de 24kg)

NovoThirteen poate fi utilizat la copii și adolescenți, în același fel cum este utilizat la adulți atât pentru prevenirea sângerărilor, cât și în cazul în care aveți o sângerare.

Dacă utilizați mai mult NovoThirteen decât trebuie

Informațiile cu privire la supradozarea cu NovoThirteen sunt limitate. Niciunul dintre cazurile raportate nu a prezentat semne de boală. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați injectat mai mult NovoThirteen decât vi s-a indicat.

Dacă uitați să utilizați NovoThirteen

Dacă uitați să administrați o injecție cu NovoThirteen, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați NovoThirteen

Dacă încetați să utilizați NovoThirteen nu sunteți protejat împotriva sângerărilor. Nu întrerupeți utilizarea de NovoThirteen fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va explica ce se poate întâmpla dacă încetați tratamentul și vă va prezenta alte opțiuni de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse includ:

Reacții adverse frecvente:

(pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap (cea mai frecventă reacție adversă)
- Durere la nivelul locului de injecție
- Dureri la nivelul brațelor și picioarelor
- Cantitate crescută de fragmente proteice mici în sânge, determinată de descompunerea cheagurilor de sânge
- Scădere a numărului unor anumite tipuri de celule albe din sânge. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră poate fi mai sensibil la infecții
- Dezvoltarea de anticorpi anti factor XIII, care nu influențează efectul medicamentului.

Reacții adverse la copii

Reacțiile adverse observate la copii sunt asemănătoare cu cele observate la adulți, dar aceste reacții adverse pot fi mai frecvente la copii decât la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NovoThirteen

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După ce a fost reconstituit, NovoThirteen pentru injectare trebuie utilizat imediat.

Soluția este limpede și incoloră. Nu utilizați acest medicament dacă soluția prezintă particule sau dacă apar modificări de culoare în timpul reconstituirii.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NovoThirteen

- Substanța activă este catridecacog* (factorul de coagulare XIII recombinant: 2500 UI/3 ml), după reconstituire, corespunde la o concentrație de 833 UI/ml.
- Celelalte componente ale pulberii sunt clorură de sodiu, zahăr și polisorbit 20, L-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și pentru solvent apă pentru preparate injectabile.

Cum arată NovoThirteen și conținutul ambalajului

NovoThirteen este disponibil sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (2500 UI pulbere într-un flacon și solvent 3,2 ml într-un flacon cu adaptor de flacon).

Mărimea ambalajului este 1.

Pulberea este albă, iar solventul este limpede și incolor.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

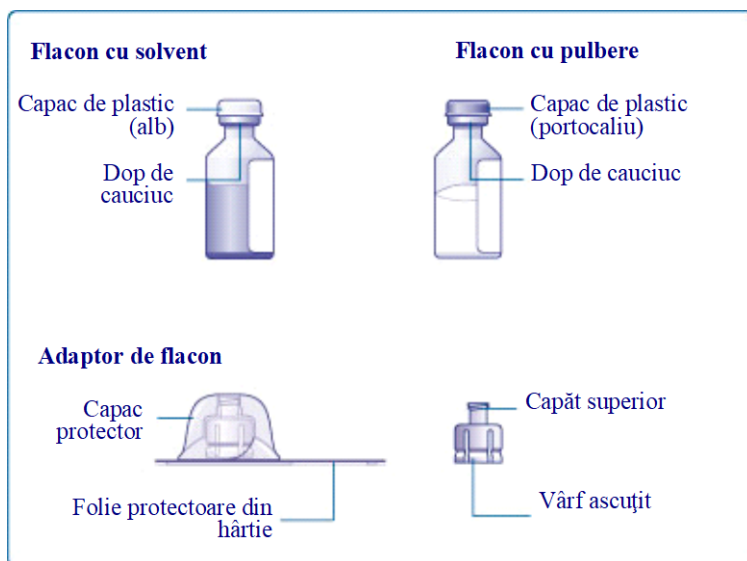
Danemarca

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

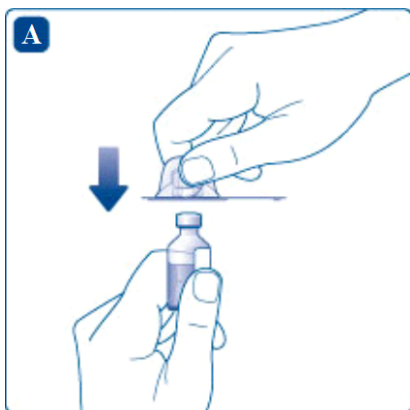
Instrucțiuni pentru utilizarea NovoThirteen

Pentru reconstituirea și administrarea acestui medicament, sunt necesare următoarele instrumente: o seringă de 10 ml sau o seringă de dimensiune convenabilă, corespunzătoare volumului injectat, tampoane cu alcool, adaptorul de flacon inclus și un set de perfuzie (tub, ac cu fluturaș).



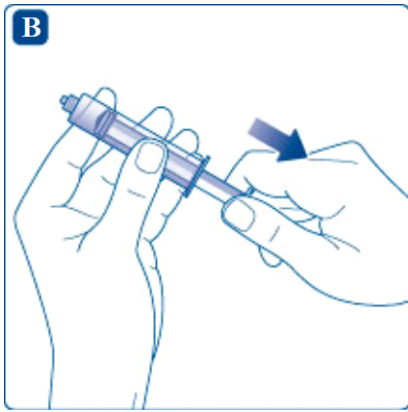
Pregătirea soluției

A se utiliza întotdeauna o tehnică aseptică. Înainte de a începe trebuie să vă spălați pe mâini. Aduceți flaconul cu pulbere și cel cu solvent la o temperatură care să nu depășească 25°C ținându-le în mână până când le simțiți la fel de calde ca mâinile dumneavoastră. Îndepărtați capacele din plastic ale celor 2 flacoane. În cazul în care capacele sunt slăbite sau lipsesc, nu utilizați flacoanele. Curățați dopurile din cauciuc ale flacoanelor cu tampoane cu alcool și lăsați-le să se usuce înainte de utilizare.

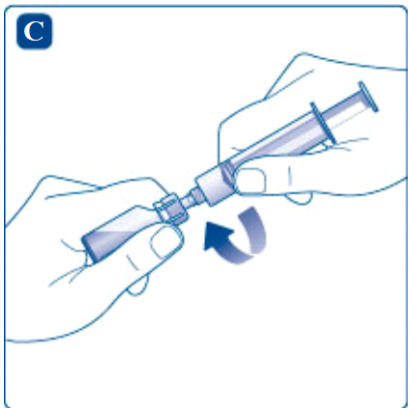


Medicamentul se reconstituie cu ajutorul adaptorului de flacon inclus. Îndepărtați folia protectoare din hârtie de pe adaptorul de flacon fără a scoate adaptorul de flacon din capacul protector. Atașați adaptorul de flacon la flaconul cu solvent (apă pentru preparate injectabile). Aveți grijă să nu atingeți vârful ascuțit de pe adaptorul de flacon.

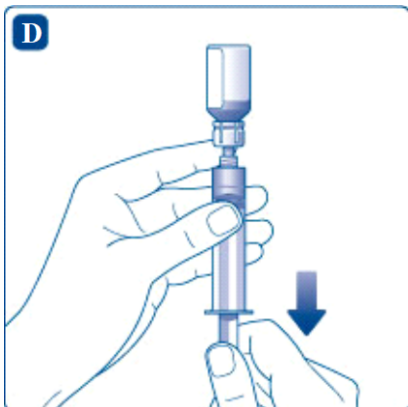
După ce este atașat, îndepărtați capacul protector al adaptorului de flacon.



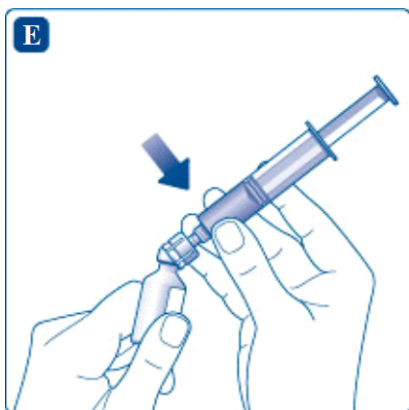
Trageți pistonul pentru a absorbi un volum de aer egal cu cantitatea totală de solvent din flaconul de solvent.



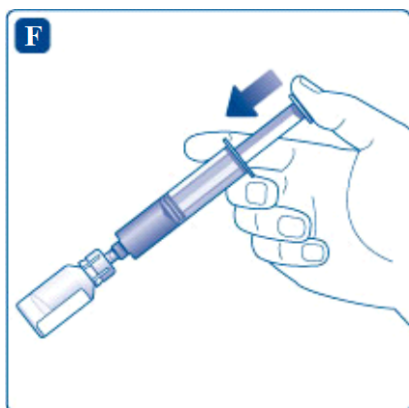
Înșurubați ferm seringă în adaptorul de flacon de pe flaconul cu solvent. Injectați aer în flacon, apăsând pistonul până când simțiți o rezistență clară.



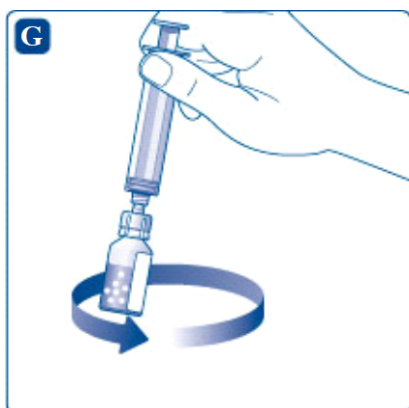
Țineți seringă cu flaconul cu solvent răsturnat. Trageți pistonul pentru a aspira solventul în seringă.



Îndepărtați flaconul de solvent gol, prin înclinarea seringii cu adaptorul de flacon.



Fixați cu un clic adaptorul de flacon, atașat în continuare de seringă, la flaconul cu pulbere. Țineți seringă ușor înclinată, cu flaconul orientat în jos. Împingeți ușor pistonul pentru a injecta solventul în flaconul cu pulbere. Asigurați-vă că nu orientați jetul de solvent direct spre pulbere, deoarece astfel se va produce spumă.



Rotiți ușor flaconul până la dizolvarea pulberii. Nu agitați flaconul, deoarece astfel se va produce spumă.

Înainte de administrare, NovoThirteen trebuie examinat vizual pentru a observa prezența unor mici particule (orice particule străine) și modificările de culoare. Dacă observați oricare dintre acestea, nu utilizați medicamentul.

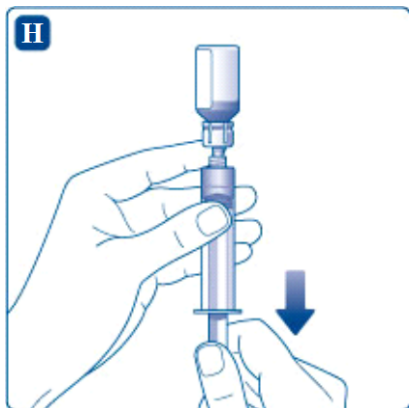
NovoThirteen reconstituit este o soluție limpede, incoloră.

Dacă este necesară o doză mai mare, repetați această procedură cu o nouă seringă până ajungeți la doza necesară.

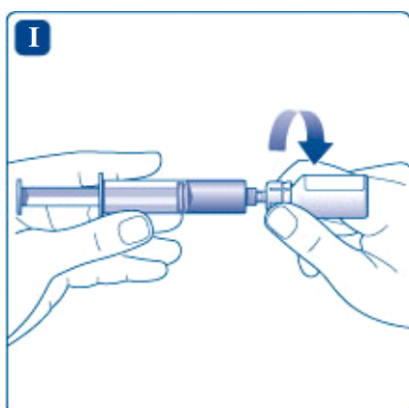
Informații importante

După reconstituire, NovoThirteen injectabil, trebuie utilizat imediat.

În cazul în care NovoThirteen reconstituit trebuie diluat urmați procedura de la pct. „Diluarea medicamentului reconstituit cu clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă“.



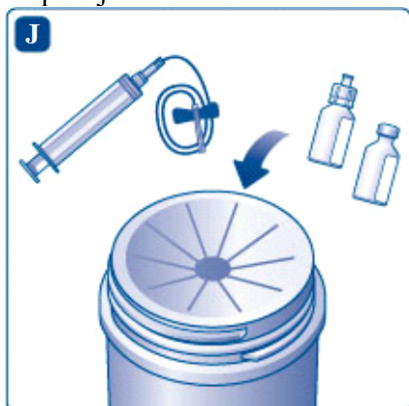
Asigurați-vă că pistonul este împins până la capăt înainte de a răsturna seringă (este posibil ca presiunea din flacon să îl fi împins în afară). Țineți seringă cu flaconul răsturnat și trageți de piston pentru a extrage volumul de injecție calculat.



Deșurubați adaptorul de flacon cu flaconul.

Medicamentul este pregătit pentru injecție în venă. Urmăți procedura de injecție, conform indicațiilor medicului dumneavoastră.

După injecție



Îndepărtați în condiții de siguranță seringă, adaptorul de flacon, setul de perfuzare și flacoanele. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni despre cum să diluați NovoThirteen reconstituit

Pentru diluarea NovoThirteen reconstituit aveți nevoie de următoarele: un flacon cu clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă, o seringă de 10 ml și tampoane cu alcool.

Instrucțiuni generale pentru diluare

Diluarea se efectuează respectând tehnica aseptică.

Extrageți cu grijă exact 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă în seringă de 10 ml.

Injecțați încet 6 ml clorură de sodiu 0,9%, soluție injectabilă în flaconul NovoThirteen reconstituit.

Rotiți ușor flaconul pentru a omogeniza soluția.

Soluția diluată este o soluție limpede și incoloră. Examinați vizual soluția injectabilă pentru depistarea particulelor vizibile sau modificărilor de culoare. În cazul în care se observă oricare dintre aceste modificări, nu utilizați soluția.

După diluare continuați cu etapa H.

Orice material rezidual din medicamentul diluat trebuie eliminat imediat.

Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.