

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoThirteen 2 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje catridecacogum (rekombinantní koagulační faktor XIII) (rDNA): 2 500 IU ve 3 ml. Po rekonstituci odpovídá koncentraci 833 IU/ml. Specifická aktivita přípravku NovoThirteen je přibližně 165 IU/mg proteinu.

Léčivá látka je vyrobena rekombinantní DNA technologií v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae*).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Bílý prášek a čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dlouhodobá profylaxe krvácení u pacientů s vrozeným deficitem podjednotky A faktoru XIII.

Léčba krvácivých příhod během pravidelné profylaxe.

NovoThirteen lze používat ve všech věkových skupinách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou vzácných krvácivých poruch. Vrozený nedostatek podjednotky A faktoru XIII by měl být potvrzen příslušnými diagnostickými postupy zahrnujícími stanovení aktivity faktoru XIII a imunologický test, a pokud je to vhodné, genotypizaci.

Dávkování

Účinnost tohoto léčivého přípravku je vyjádřena v mezinárodních jednotkách (IU).

Ačkoliv je dávkování vyjádřeno ve stejných jednotkách (IU), liší se dávkování přípravku

NovoThirteen od dávkovacího schématu ostatních přípravků obsahujících FXIII (viz bod 4.4).

Profylaxe

Doporučená dávka pro profylaktickou léčbu je 35 IU/kg tělesné hmotnosti jednou měsíčně (každých 28 dnů ± 2 dny), podaná intravenózní bolusovou injekcí.

Léčba krvácení

Pokud se objeví krvácení během pravidelné profylaxe, doporučuje se léčit jednorázovou dávkou 35 IU/kg tělesné hmotnosti podanou intravenózní bolusovou injekcí.

Pokud dojde ke krvácení u pacienta, který nemá pravidelnou profylaxi, lze na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře za účelem kontroly krvácení, podat jednorázovou dávku 35 IU/kg tělesné hmotnosti intravenózní bolusovou injekcí (viz bod 4.4 „Léčba v případě potřeby“).

Na základě aktuální koncentrace přípravku NovoThirteen lze objem (v mililitrech) určený pro podání pacientům s tělesnou hmotností alespoň 24 kg vypočítat z následujícího vzorce:

Objem dávky v ml = 0,042 x tělesná hmotnost pacienta (kg)

Lékař může zvažovat nutnou úpravu dávky v určitých situacích, kdy doporučená dávka 35 IU/kg/měsíc není dostatečná k prevenci krvácení. Tato úprava dávky by měla být založena na hladinách aktivity FXIII.

Doporučuje se sledovat hladiny aktivity přípravku NovoThirteen pomocí standardního testování aktivity FXIII.

Menší operace

Doporučuje se provádět menší operace, včetně extrakce zubů, ve spojení s profylaktickým dávkováním. Jinak lze v případě potřeby podat dodatečnou dávku. Dávka má být založena na hladinách aktivity FXIII.

Pediatrická populace

Při podávání přípravku NovoThirteen pediatrickým pacientům není nutná úprava dávky. Platí, že má být použita dávka 35 IU/kg tělesné hmotnosti jak pro profylaxi, tak pro léčbu krvácení (viz bod 5.2 „Pediatrická populace“).

Pokud však je pacientova tělesná hmotnost nižší než 24 kg, má být při stanovení dávky malým dětem rekonstituovaný přípravek NovoThirteen dále naředěn 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 % (viz bod 6.6 „Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním – použití u pediatrické populace“).

Objem dávky pro malé děti lze pak vypočítat podle následujícího vzorce:

Objem dávky v ml = 0,117 x tělesná hmotnost v kilogramech.

Výpočet korekčního faktoru 0,117 je vztažen na přesné množství přípravku, nikoliv na jeho deklarované množství.

Současně dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Intravenózní podání

Přípravek má být podáván bezprostředně po rekonstituci v pomalé bolusové intravenózní injekci rychlostí nepřekračující 2 ml/minutu, viz bod 4.4.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že se dávkování a koncentrace FXIII v přípravku NovoThirteen liší od ostatních přípravků obsahujících FXIII, je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost výpočtu vhodné dávky pro individuálního pacienta (viz vzorec pro výpočet objemu dávky v bodě 4.2).

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku.

Vrozený nedostatek podjednotky B FXIII

U pacientů s nedostatkem FXIII není přípravek NovoThirteen účinný při použití k měsíční profylaktické léčbě krvácení u pacientů s vrozeným nedostatkem podjednotky B FXIII. Nedostatek podjednotky B FXIII je spojený s mnohem kratším poločasem podávané farmakologicky aktivní podjednotky A. Nedostatek podjednotky by měl být u pacientů stanoven ještě před léčbou příslušnými diagnostickými postupy zahrnujícími stanovení aktivity faktoru XIII a imunologický test a, pokud je to vhodné, genotypizaci.

Léčba v případě potřeby

Léčba v případě potřeby u pacientů, kteří nebyli profylakticky léčeni, nebyla během programu klinického vývoje studována.

Alergické reakce

Protože přípravek NovoThirteen obsahuje rekombinantní protein, může způsobovat alergické reakce včetně anafylaktických reakcí. Pacienti musí být informováni o časných příznacích reakcí přecitlivělosti (zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na prsou, sípot, hypotenzi) a anafylaxe. V případě alergické nebo anafylaktické reakce je třeba podávání přípravku okamžitě přerušit a v další léčbě přípravkem NovoThirteen nepokračovat.

Vznik inhibitorů

V klinických studiích nebyla zjištěna tvorba inhibitorů na léčbu přípravkem NovoThirteen. Přítomnost inhibitorů lze očekávat v případě nedostatečné terapeutické odpovědi, která se projevuje jako krvácení, nebo po získání laboratorních nálezů zahrnujících aktivitu FXIII, která nedosahuje očekávaných úrovní. V případě podezření na inhibitory je potřeba provést testy na protilátky.

Pacienti s potvrzenými neutralizujícími protilátkami proti FXIII nesmí být léčeni přípravkem NovoThirteen bez přísného sledování.

Riziko trombózy:

S rekonstituováním přípravkem je třeba zacházet v souladu s informacemi uvedenými v bodě 6.3. Je třeba zabránit nesprávnému uchování přípravku po rekonstituci, jelikož by mohlo dojít ke ztrátě sterility a zvýšení hladin neproteolyticky aktivovaného přípravku NovoThirteen. Zvýšené hladiny aktivovaného přípravku NovoThirteen mohou zvýšit riziko trombózy.

V případě predispozice k onemocnění trombózou je třeba dbát opatrnosti kvůli stabilizujícímu účinku přípravku NovoThirteen na fibrin. Může dojít ke stabilizaci trombu, což zvyšuje riziko okluze cév.

Poškození funkce jater

Pacienti s poškozením jater nebyli sledováni. Přípravek NovoThirteen nemusí být účinný u pacientů s poškozením jater, pokud je toto poškození dostatečně závažné, aby vedlo ke snížení hladin podjednotek B FXIII. U pacientů se závažným poškozením jater je potřeba sledovat úroveň aktivity FXIII.

Starší pacienti

Existuje omezená klinická zkušenost s podáváním přípravku NovoThirteen starším pacientům s vrozeným nedostatkem FXIII.

Renální insuficience

Pacienti s renální insuficiencí vyžadující dialýzu nebyli v klinických studiích sledováni.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o interakci mezi přípravkem NovoThirteen a jinými léčivými přípravky.

Na základě neklinické studie (viz bod 5.3) se nedoporučuje kombinovat přípravek NovoThirteen a aktivovaný rekombinantní FVII (rFVIIa).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné studie u těhotných žen, které by zkoumaly rizika spojená s přípravkem. O klinickém použití přípravku NovoThirteen u těhotných žen je k dispozici jen omezené množství dat a dostupné údaje neprokazují žádné negativní účinky na zdraví plodu/novorozeneho dítěte ani na těhotnou ženu. Použití přípravku NovoThirteen lze v těhotenství zvážit, pouze pokud je to nezbytně nutné. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem NovoThirteen provedeny (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se rFXIII vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování rFXIII do mléka nebylo studováno na zvířatech. Při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení či zda pokračovat/přerušit léčbu přípravkem NovoThirteen, má být vzat v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem NovoThirteen pro matku.

Fertilita

V neklinických studiích nebyl pozorován účinek na reprodukční orgány. Nejsou známy žádné údaje o možném účinku na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek NovoThirteen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jako nejčastější nežádoucí účinek je uváděna bolest hlavy, která byla hlášena u 37 % pacientů.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V klinických studiích byl přípravek NovoThirteen podáván 82 pacientům s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII (3 112 podání přípravku NovoThirteen).

Frekvence výskytu všech nežádoucích účinků zjištěných u 82 pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII exponovaných v klinických studiích jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů.

Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Leukopenie a zhoršená neutropenie
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolest hlavy
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolest končetin
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolest v místě vpichu

<i>Vyšetření</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Neneutralizující protilátky
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Fibrinové D-dimery zvýšeny

Popis vybraných nežádoucích účinků

U jednoho pacienta s dříve známou neutropenií došlo během léčby přípravkem NovoThirteen k mírnému zhoršení neutropenie a leukopenie. Následné přerušení podávání přípravku NovoThirteen navrátilo množství neutrofilů u tohoto pacienta na podobnou úroveň jako před léčbou tímto přípravkem.

Neneutralizující protilátky byly pozorovány u 4 z 82 exponovaných pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII. Čtyři nežádoucí účinky spojené s neneutralizujícími protilátkami se projevily u pacientů do 18 let (věk 8 let, 8 let, 14 let a 16 let). Tyto protilátky byly pozorovány na začátku léčby přípravkem NovoThirteen. Všichni 4 pacienti dostali alespoň 2 dávky přípravku NovoThirteen. 3 z těchto pacientů byli ze studie vyřazeni a pokračovali ve své původní léčbě. Jeden pacient pokračoval v léčbě rFXIII a hladina protilátek u něj poklesla pod detekční limit. Protilátky neměly žádný inhibiční účinek a u pacientů nedošlo v souvislosti s těmito protilátkami k žádným nežádoucím účinkům či krvácení. Výskyt těchto protilátek byl u všech pacientů přechodný.

U jednoho zdravého subjektu došlo po podání první dávky přípravku NovoThirteen k vytvoření nízkého titru přechodných neneutralizujících protilátek. Protilátky neměly žádnou inhibiční aktivitu a u subjektu nedošlo v souvislosti s těmito protilátkami k žádným nežádoucím účinkům ani ke krvácení. Protilátky během 6měsíčního sledování zmizely.

Ve všech případech byl vliv neneutralizujících protilátek shledán jako klinicky nevýznamný.

V peregistrační studii bezpečnosti byl u dětí s dědičným nedostatkem faktoru XIII po několika letech léčby přípravkem NovoThirteen pozorován přechodný výskyt non-neutralizujících protilátek. S těmito protilátkami nebyly spojeny žádné klinické nálezy.

Pediatrická populace

Celkem 21 pacientů bylo ve věku od 6 let do méně než 18 let a 6 pacientů bylo mladších 6 let (celkem byl přípravek NovoThirteen u pediatrických pacientů (do 18 let) použit k 986 podáním). V klinických studiích byly nežádoucí účinky častěji hlášeny u pacientů od 6 let avšak mladších 18 let než u dospělých. 3 pacienti (14 %) ve věku mezi 6 až 18 roky měli závažné nežádoucí účinky oproti 0 pacientům nad 18 let, kteří byli postiženi závažnými nežádoucími účinky. Ve čtyřech případech byly na počátku léčby hlášeny non-neutralizující protilátky u pacientů ve věku od 6 do 18 let. 3 z těchto pacientů byli ze studie vyřazeni z důvodů nežádoucích účinků.

U pacientů ve věku do 6 let nebyly hlášeny ani protilátky proti rFXIII, ani tromboembolické nežádoucí příhody či další problémy s bezpečností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V hlášených případech předávkování přípravkem NovoThirteen (až 2,3násobek dávky) nebyly pozorovány žádné klinické příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, koagulační faktor, ATC kód: B02BD11.

Mechanismus účinku

V plazmě cirkuluje FXIII jako heterotetramer $[A_2B_2]$ složený ze 2 podjednotek A FXIII a 2 podjednotek B FXIII vázaných mezi sebou silnými nekovalentními vazbami. Podjednotka B FXIII působí v oběhu jako nosičová molekula podjednotky A FXIII a je přítomná v plazmě v nadbytku. Když se podjednotka A FXIII naváže na podjednotku B FXIII $[A_2B_2]$, poločas podjednotky A FXIII $[A_2]$ se prodlouží. FXIII je proenzym (protransglutamináza), který je aktivovaný trombinem za přítomnosti iontů Ca^{2+} . Enzymatickou aktivitu nese podjednotka A FXIII. Po aktivaci se podjednotka A FXIII oddělí od podjednotky B FXIII, a tím se odkryje aktivní místo podjednotky A FXIII. Aktivní transglutamináza příčně naváže fibrin a další proteiny, což vede ke zvýšení mechanické pevnosti a odolnosti vůči fibrinolýze fibrinové sraženiny a přispívá ke zlepšení adheze destiček a sraženiny k poškozené tkáni.

Přípravek NovoThirteen je podjednotka A rekombinantního koagulačního faktoru XIII, která je vyrobená rekombinantní DNA technologií v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae*). Je strukturálně shodná s lidskou podjednotkou A FXIII $[A_2]$. Přípravek NovoThirteen (podjednotka A) se váže na volnou lidskou podjednotku B FXIII, čímž vznikne heterotetramer $[rA_2B_2]$ s podobným poločasem, jaký má endogenní $[A_2B_2]$.

Farmakodynamické účinky

V současnosti neexistují metody, které by mohly posloužit ke kvantitativnímu zhodnocení farmakodynamiky FXIII *in vivo*. Výsledky běžných koagulačních testů jsou normální, jelikož je ovlivněna kvalita sraženiny. Testování rozpustnosti sraženiny má široké použití jako indikátor nedostatku FXIII; toto testování je však kvalitativní, a pokud je provedeno správně, je test pozitivní pouze tehdy, je-li aktivita FXIII ve vzorku blízka nule.

Přípravek NovoThirteen vykazuje stejné farmakodynamické vlastnosti v plazmě jako endogenní FXIII.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byla provedena pilotní prospektivní, otevřená, jednoramenná studie fáze 3 (F13CD-1725) zahrnující 41 pacientů s nedostatkem podjednotky A FXIII, mající za úkol zjistit hemostatickou účinnost rFXIII u pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII, tak jak ji odráží frekvence krvácivých příhod vyžadujících léčbu přípravkem obsahujícím FXIII. Použité dávkovací schéma bylo 35 IU/kg/měsíc (každých 28 dnů \pm 2 dny). Ve studii bylo u čtyř pacientů během léčby pomocí rFXIII pozorováno pět krvácivých příhod vyžadujících léčbu přípravkem obsahujícím FXIII.

Průměrný počet krvácení vyžadujících léčbu byl stanoven na 0,138 na pacienta/rok. V analýze primárních cílových parametrů, zahrnující zkoumané období, byla frekvence výskytu u 41 pacientů upravená podle věku (počet na pacienta/rok) pro krvácení vyžadující léčbu během léčby rFXIII 0,048/rok (95% CI: 0,009 – 0,250; stanoveno na základě modelu odpovídajícího průměrnému věku testované populace 26,4 let).

Ve studii F13CD-3720, která je prodloužením studie F13CD-1725, byla četnost výskytu krvácení vyžadujících léčbu přípravkem obsahujícím FXIII, upravená dle věku, odhadována na 0,021 krvácení na pacientorok s 95% CI [0,0062; 0,073] (odhad založený na modelování odpovídající průměrnému věku populace ve studii 31,0 let).

Přibližné četnosti výskytu krvácení ve dvou klinických hodnoceních, F13CD-1725 a F13CD-3720, neupravené dle věku, byly 0,138 a 0,043, odpovídající celkově 13 krvácivým příhodám na 223 pacientoroků, a souhrnná četnost výskytu byla 0,058.

Byla provedena 6letá peregistrační studie bezpečnosti NN1841-3868 zahrnující 30 pacientů s nedostatkem podjednotky A FXIII, která měla za úkol prozkoumat dlouhodobou bezpečnost rFXIII.

Nebyly zjištěny žádné problémy týkající se bezpečnosti. Během profylaxe bylo přípravkem obsahujícím rFXIII léčeno pět epizod traumatického krvácení u čtyř pacientů.

Průměrná míra krvácivých epizod vyžadujících léčbu FXIII byla 0,066 krvácení na pacienta za rok (95% CI: 0,029 - 0,150).

Menší operace

Během peregistrační studie bezpečnosti NN1841-3868 mělo šest pacientů celkem 9 menších operací. Sedm z 9 menších chirurgických případů se uskutečnilo 0 až 3 dny po poslední profylaktické dávce rFXIII a rFXIII byl po operaci podán v jednom případě. V posledních dvou případech z 9 byla poslední profylaktická dávka podána 12-15 dní před chirurgickým výkonem a další jednorázová dávka rFXIII v dávce 23,2 IU/kg a 21,4 IU/kg. U 8 z 9 případů byla hemostatická odpověď hlášena jako dobrá nebo vynikající. U posledního případu nebyl výsledek uveden.

Ve studii F13CD-3720, prodloužená studie k pivotní studii fáze 3 F13CD-1725, bylo provedeno 12 menších operací u 9 pacientů. Všechny operace se uskutečnily během 1-21 dnů po poslední profylaktické dávce rFXIII. Nebyly podány žádné další dávky. Výsledek ve všech 12 případech byl příznivý.

Pediatrická populace

Analýzy dat pediatrických pacientů zahrnutých do klinických studií neprokázaly rozdíly v odezvě na léčbu související s věkem.

Celkem 21 dětí ve věku od 6 let do méně než 18 let a šest dětí mladších 6 let bylo léčeno přípravkem NovoThirteen při celkem 986 podáních.

Děti ve věku nad 6 let byly sledovány v pivotní klinické studii fáze 3 (F13CD-1725) a v prodloužené studii (F13CD-3720), jež hodnotila bezpečnost substituční léčby přípravkem NovoThirteen podávaným jednou měsíčně.

Šest pacientů mladších 6 let bylo sledováno ve farmakokinetické studii fáze 3b (F13CD-3760) s podáním jednorázové dávky. Poté byli zahrnuti do dlouhodobé follow-up studie (F13CD-3835) hodnotící bezpečnost a účinnost substituční léčby přípravkem NovoThirteen podávaným jednou měsíčně. Během 17 let kumulativního dalšího sledování nebyly u pacientů mladších 6 let (při celkovém počtu dávek 214) zaznamenány žádné krvácivé příhody vyžadující léčbu. Navrhovaná dávka 35 IU/kg se ukázala jako vhodná k poskytnutí hemostatického pokrytí u této mladé populace.

Do peregistrační studie bezpečnosti NN1841-3868 bylo zařazeno 13 dětí do 18 let. Celkově nebyly u pediatrické populace pozorovány žádné rozdíly v odpovědi na léčbu nebo v bezpečnostním profilu v porovnání s dospělou populací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) v ustáleném stavu přípravku NovoThirteen byla hodnocena u pacientů s vrozeným deficitem podjednotky A FXIII po podání 35 IU/kg přípravku NovoThirteen i.v. každý 4. týden. PK parametry jsou založeny na aktivitě FXIII měřené testem Berichrom. PK parametry jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

PK parametry v ustáleném stavu Geometrický průměr (rozsah)	Studie F13CD-3720
Počet subjektů	23
Věk (roky)	30,7 (7-58)

Pohlaví	5F+18M
C _{max} (IU/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C _{28dní} (IU/ml)	0,16 (0,03-0,32)
AUC _{0-inf} (IU*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} (dny)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (h)	478 (344-1028)

C_{max}: maximální plazmatická koncentrace

C_{28dní}: plazmatická koncentrace 28 dní po podání

AUC_{0-inf}: plocha pod křivkou koncentrace-čas od času podání do nekonečna

CL: clearance

V_{ss}: zdánlivý distribuční objem

t_{1/2}: konečný eliminační poločas

MRT: průměrná doba setrvání

Pediatrická populace

Jednorázová PK přípravku NovoThirteen byla zkoumána u 6 dětí mladších 6 let s vrozeným deficitem podjednotky A FXIII po jedné i.v. dávce 35 IU/kg. PK parametry jsou uvedeny v následující tabulce.

Jednorázové PK parametry Geometrický průměr (rozsah)	Studie F13CD-3760 Pediatričtí pacienti
Počet subjektů	6
Věk (roky)	2,7 (1-4)
Pohlaví	3F+3M
C _{max} (IU/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{30dní} (IU/ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (IU*h/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t _{1/2} (dny)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (h)	575 (383-871)

Průměr (SD)

C_{max} : maximální plazmatická koncentrace

$C_{30dní}$: plazmatická koncentrace 30 dní po podání

AUC_{0-inf} : plocha pod křivkou koncentrace-čas od času podání do nekonečna

CL: clearance

V_{ss} : zdánlivý distribuční objem

$t_{1/2}$: konečný eliminační poločas

MRT: průměrná doba setrvání

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Všechna zjištění v programu neklinické bezpečnosti se vztahovala k očekávané nadměrně zvýšené farmakologii (povšechná trombóza, ischemická nekróza a konečná úmrtnost) rFXIII a neproteolyticky aktivovaného rekombinantního FXIII při hladinách dávek přesahujících (>48krát) maximální doporučenou klinickou dávku 35 IU/kg.

Možný synergický účinek kombinované léčby rFXIII a rFVIIa na pokročilém kardiovaskulárním modelu u opice makaka jávského vedl k neadekvátně silné farmakologické reakci (trombóze a úmrtí) při nižší dávce než při podávání samostatných složek.

Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u zvířat. U studií toxicity po opakovaném podávání nebyly zaznamenány žádné účinky na reprodukční orgány. Genotoxický potenciál ani karcinogenita nebyly studovány, jelikož rFXIII je endogenní protein.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Chlorid sodný

Sacharóza

Polysorbát 20

Histidin

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo:

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Po rekonstituci musí být přípravek podáván odděleně a nesmí být mísen s infuzními roztoky ani nesmí být podáván infuzně.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Přípravek musí být použit okamžitě po rekonstituci z důvodu rizika mikrobiologické kontaminace.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.
Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek (2 500 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy I) s pryžovou zátkou (chlorobutyl) a 3,2 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) s pryžovou zátkou (bromobutyl) a adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci.

Velikost balení: po jedné injekční lahvičce s práškem, jedné injekční lahvičce s rozpouštědlem a jednom adaptéru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro použití přípravku NovoThirteen

K rekonstituci a podání tohoto přípravku je zapotřebí následující vybavení: 10ml injekční stříkačka nebo injekční stříkačka vhodné velikosti odpovídající injekčnímu objemu, alkoholové tampony, přibalený adaptér na injekční lahvičku a infuzní souprava (hadička, motýlková jehla).

Příprava roztoku

Vždy používejte aseptickou techniku. Než začnete, umyjte si ruce. Zahřejte injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem na teplotu nepřevyšující 25 °C držením lahviček v ruce. Očistěte pryžové zátky na injekčních lahvičkách alkoholovými tampony a nechejte je před použitím oschnout.

Přípravek se rekonstruuje pomocí přibaleného adaptéru na injekční lahvičku.

Připojte adaptér injekční lahvičky k lahvičce s rozpouštědlem (voda pro injekci). Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) hrotu na adaptéru injekční lahvičky.

Natáhněte vzduch do stříkačky vytažením pístu v množství, které odpovídá celkovému množství rozpouštědla v injekční lahvičce s rozpouštědlem.

Našroubujte pevně injekční stříkačku na adaptér na injekční lahvičce s rozpouštědlem. Stlačením pístu vytlačte vzduch do injekční lahvičky, dokud nepocítíte zřetelný odpor.

Držte stříkačku s injekční lahvičkou s rozpouštědlem dnem vzhůru. Vytažením pístu natáhněte rozpouštědlo do injekční stříkačky.

Nakloněním injekční stříkačky s adaptérem odstraňte prázdnou injekční lahvičku.

Nasaďte adaptér, který je stále připojen k injekční stříkačce, na injekční lahvičku s práškem. Pomalým stisknutím pístu vstříkněte rozpouštědlo do injekční lahvičky s práškem. Ujistěte se, že proud rozpouštědla nesměruje přímo na prášek. Mohlo by to způsobit napěnění.

Jemným kroužením injekční lahvičkou rozpust'ete všechny prášek. Injekční lahvičkou netřepejte, mohlo by to způsobit napěnění. NovoThirteen musí být před aplikací vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částičky hmoty nebo zda není zbarven.

Pokud toto zaznamenáte, roztok nepoužívejte.

Rekonstituovaný přípravek NovoThirteen je čirý bezbarvý roztok.

Pokud je zapotřebí větší dávky, opakujte postup v samostatné injekční stříkačce, dokud nebude k dispozici požadovaná dávka.

Pokud je pacientova tělesná hmotnost nižší než 24 kg, má být rekonstituovaný přípravek NovoThirteen naředěn 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 % (další instrukce k naředění viz bod Použití u pediatrické populace).

Důležité upozornění

Jakmile je přípravek NovoThirteen připraven k injekci, musí být okamžitě použit.

Aplikace roztoku

Před otočením stříkačky dnem vzhůru se ujistěte, že je píst zcela zatlačený dovnitř (píst může být tlakem v injekční lahvičce vytlačen ven). Držte stříkačku s injekční lahvičkou dnem vzhůru a vytažením pístu natáhněte množství vypočítané pro injekci.

Odšroubujte adaptér s injekční lahvičkou.

Přípravek je nyní připraven k injekci.

Injekční stříkačku, adaptér na injekční lahvičku, infuzní soupravu a injekční lahvičky bezpečně zlikvidujte. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Použití u pediatrické populace

Naředění rekonstituovaného přípravku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 0,9 %

Pokud je pacientova tělesná hmotnost nižší než 24 kg, musí být rekonstituovaný přípravek NovoThirteen naředěn 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %. To umožní podání dávky malým dětem (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání – Pediatrická populace“).

K naředění rekonstituovaného přípravku NovoThirteen je zapotřebí následující vybavení: injekční lahvička obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 0,9 %, 10ml injekční stříkačka a alkoholové tampony.

Obecný návod k naředění

Při naředění je třeba dodržovat aseptické postupy.

Do 10ml injekční stříkačky opatrně natáhněte přesně 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %.

Do injekční lahvičky s rekonstituovaným přípravkem NovoThirteen pomalu vstříkněte 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %.

Jemným kroužením injekční lahvičkou roztok promíchejte.

Naředěný roztok je čirý a bezbarvý. Roztok zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice či zda není zabarvený. Pokud ano, zlikvidujte jej.

Po naředění přejděte ke kroku „Aplikace roztoku“.

Všechny zbylé naředěné přípravky musí být okamžitě zlikvidovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/12/775/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. září 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.