

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NovoThirteen 2500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει catridecacog (ανασυνδουασμένος παράγοντας πήξης XIII) (rDNA): 2500 IU ανά 3 ml, μετά από ανασύσταση, που αντιστοιχούν σε συγκέντρωση 833 IU/ ml. Η ειδική δραστηριότητα του NovoThirteen είναι περίπου 165 IU/mg πρωτεΐνης.

Η δραστική ουσία παράγεται σε κύτταρα ζυμομύκητα (*Saccharomyces cerevisiae*) με τεχνολογία ανασυνδουασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Η κόνις είναι λευκή και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μακροχρόνια προφυλακτική θεραπεία αιμορραγίας σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της υπομονάδας A του παράγοντα XIII. Το NovoThirteen μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ενός ιατρού που έχει εμπειρία στη θεραπεία σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών. Η συγγενής ανεπάρκεια της υπομονάδας A του παράγοντα XIII, πρέπει να επιβεβαιώνεται με τις κατάλληλες διαγνωστικές διαδικασίες περιλαμβανομένων της δραστηριότητας του παράγοντα XIII, ανοσολογικών εξετάσεων και γονοτυπικής εξέτασης εάν είναι εφικτό.

#### Δοσολογία

Η δραστηριότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες (IU).

Αν και εκφράζεται στην ίδια μονάδα (IU), η δοσολογία του NovoThirteen είναι διαφορετική από το δοσολογικό σχήμα των άλλων προϊόντων που περιέχουν FXIII (βλέπε παράγραφο 4.4)

Η συνιστώμενη δόση είναι 35 IU/kg σωματικού βάρους (bw) μία φορά τον μήνα (κάθε 28 ημέρες ± 2 ημέρες), η οποία χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση εφόδου.

Με βάση την ουσιαστική συγκέντρωση του NovoThirteen, ο όγκος (σε χιλιοστόλιτρα) που πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με βάρος τουλάχιστον 24 kg μπορεί να υπολογιστεί από τον παρακάτω τύπο:

Όγκος δόσης σε ml = 0,042 x bw ασθενούς (kg)

Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητη από τον ιατρό σε ορισμένες καταστάσεις όπου η πρόληψη της αιμορραγίας δεν καλύπτεται κατάλληλα από την συνιστώμενη 35 IU/kg μηνιαία δόση.

Η αναπροσαρμογή της δόσης πρέπει να βασίζεται στα επίπεδα δραστηριότητας του FXIII.

Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων δραστηριότητας του NovoThirteen χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο προσδιορισμό δραστηριότητας του παράγοντα πήξης FXIII.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δόσης όταν το NovoThirteen χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς και η δόση των 35 IU/kg σωματικού βάρους πρέπει να χρησιμοποιείται (βλέπε παράγραφο 5.2 'Παιδιατρικός πληθυσμός').

Εν τούτοις, εάν το βάρος του παιδιατρικού ασθενούς είναι μικρότερο από 24 kg, το ανασυσταθέν NovoThirteen πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα για τον χειρισμό της δόσολογίας σε μικρά παιδιά (βλέπε παράγραφο 6.6 'Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός – Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό').

Ο όγκος της δόσης για μικρά παιδιά μπορεί στη συνέχεια να υπολογισθεί με τη χρήση του παρακάτω τύπου:

Όγκος δόσης σε ml = 0,117 x σωματικό βάρος σε χιλιόγραμμα.

Ο υπολογισμός του συντελεστή διορθώσεως 0,117 σχετίζεται με την ακριβή ποσότητα του προϊόντος και όχι με την ονομαστική του αξία.

Τα διαθέσιμα δεδομένα έως τώρα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

#### Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το παρασκεύασμα πρέπει να χορηγείται ως αργή ενδοφλέβια ένεση εφόδου με ρυθμό που δεν ξεπερνά τα 2 ml/λεπτό.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Θεωρώντας ότι η δόσολογία και η συγκέντρωση του παράγοντα FXIII στο NovoThirteen είναι διαφορετικές από εκείνες στα άλλα προϊόντα που περιέχουν παράγοντα FXIII, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης για κάθε ασθενή (βλέπε τον τύπο όγκου δόσης που υπάρχει στην παράγραφο 4.2).

#### Συγγενής ανεπάρκεια υπομονάδας Β του FXIII

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια του FXIII, το NovoThirteen δεν είναι αποτελεσματικό εάν χρησιμοποιείται ως μηνιαία προφυλακτική θεραπεία αιμορραγίας σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της υπομονάδας Β του FXIII. Η ανεπάρκεια της υπομονάδας Β του FXIII σχετίζεται με πολύ μειωμένο χρόνο ημίσειας ζωής της χορηγούμενης φαρμακολογικά δραστικής υπομονάδας Α. Η υπομονάδα με ανεπάρκεια των ασθενών πρέπει να καθορίζεται πριν από την θεραπεία, με τις κατάλληλες διαγνωστικές διαδικασίες περιλαμβανομένων της δραστηριότητας του παράγοντα XIII, ανοσολογικών εξετάσεων και γονοτυπικής εξέτασης εάν είναι εφικτό.

#### Θεραπεία κατ' επίκληση

Η θεραπεία κατ' επίκληση των οξέων αιμορραγιών ή των αιμορραγιών παρά τη λήψη αγωγής με το NovoThirteen επιτράπηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο στην τελευταία φάση του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης. Ένας ασθενής θεραπεύτηκε κατ' επίκληση σε μια μελέτη επέκτασης φάσης 3β

(F13CD-3720). Επίσης, θεραπεία κατ' επίκληση ακολουθείται σε μια μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (NN1841-3868). Έως ότου είναι διαθέσιμα περαιτέρω αποτελέσματα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας σε τέτοιες περιπτώσεις.

#### Αλλεργικές αντιδράσεις

Επειδή το NovoThirteen περιέχει μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι σχετικά με τα πρώιμα σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των εξανθημάτων, της γενικευμένης κνίδωσης, του συσφικτικού αισθήματος στον θώρακα, του συριγμού, της υπότασης) και αναφυλαξίας. Εάν παρουσιαστούν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις τύπου αναφυλαξίας, η χορήγηση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μη χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με το NovoThirteen.

#### Σχηματισμός αναστολέων

Σε κλινικές δοκιμές δεν έχει ανιχνευτεί σχηματισμός αναστολέων έναντι της θεραπείας με NovoThirteen. Μπορεί να πιθανολογηθεί η παρουσία αναστολέων σε περίπτωση έλλειψης θεραπευτικής ανταπόκρισης, η οποία εμφανίζεται ως αιμορραγία ή καταδεικνύεται από τα ευρήματα εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένης δραστηριότητας του παράγοντα FXIII που δεν κατορθώνει να φθάσει στα αναμενόμενα επίπεδα. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για την παρουσία αναστολέων, θα πρέπει να διενεργείται ανάλυση για αντισώματα.

Οι ασθενείς που είναι γνωστό ότι διαθέτουν αντισώματα εξουδετέρωσης έναντι του FXIII δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με NovoThirteen χωρίς στενή παρακολούθηση.

#### Κίνδυνος θρομβοεμβολής:

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χειρίζεται σύμφωνα με την παράγραφο 6.3.

Η λανθασμένη φύλαξη του προϊόντος μετά από την ανασύσταση πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της στειρότητας και αύξηση των επιπέδων μη πρωτεολυτικά ενεργοποιημένου NovoThirteen. Η αύξηση των επιπέδων του ενεργοποιημένου NovoThirteen μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης.

Σε περίπτωση προδιάθεσης σε παθήσεις θρόμβωσης, θα πρέπει να δίνεται προσοχή λόγω της ικανότητας του NovoThirteen να σταθεροποιεί το ινώδες. Μπορεί να συμβεί σταθεροποίηση του θρόμβου, γεγονός το οποίο οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο απόφραξης των αγγείων.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το NovoThirteen μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, εάν η ηπατική δυσλειτουργία είναι τόσο έντονη ώστε να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων των υπομονάδων Β του παράγοντα FXIII. Τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα FXIII θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του NovoThirteen σε ηλικιωμένους ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια του παράγοντα FXIII.

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι χρειάζονται αιμοκάθαρση δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή πρακτικά στερείται νατρίου.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ του NovoThirteen και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Με βάση τη μη κλινική μελέτη (βλέπε παράγραφο 5.3), δεν συνιστάται ο συνδυασμός του NovoThirteen και του ενεργοποιημένου ανασυνδυασμένου FVII (rFVIIa).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του NovoThirteen σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), επειδή το NovoThirteen δεν έχει μελετηθεί σε κυοφορούντα ζώα. Ο κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Ωστόσο, με βάση τις θεραπευτικές ανάγκες, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης του NovoThirteen κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν ο rFXIII απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση του rFXIII στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Θα πρέπει να λαμβάνεται η απόφαση σχετικά με τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με το NovoThirteen, έχοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με NovoThirteen για τη μητέρα.

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα σε μη κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις στη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το NovoThirteen δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η «κεφαλαλγία» που αναφέρθηκε στο 37% των ασθενών.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Σε κλινικές δοκιμές, το NovoThirteen χορηγήθηκε σε 82 ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της υπομονάδας A του παράγοντα XIII (3112 δόσεις NovoThirteen).

Οι περιγραφές συχνότητας όλων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναγνωρίστηκαν σε 82 ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια του παράγοντα FXIII οι οποίοι εκτέθηκαν σε κλινικές δοκιμές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα ανά τάξη συστήματος οργάνων.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία και επιδεινωθείσα ουδετεροπενία
Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία

Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Άλγος στα άκρα
Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Άλγος στο σημείο της ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Μη εξουδετερωτικά αντισώματα
Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Αύξηση του D διμερούς του ινώδους

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ένας ασθενής με προϋπάρχουσα ουδετεροπενία παρουσίασε ήπια επιδείνωση ουδετεροπενίας και λευκοπενίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το NovoThirteen. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με το NovoThirteen, ο αριθμός ουδετερόφιλων του ασθενούς επανήλθε σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα που υπήρχαν πριν από τη θεραπεία με το NovoThirteen.

Σε 4 από τους 82 εκτεθειμένους ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια του παράγοντα FXIII παρατηρήθηκαν μη εξουδετερωτικά αντισώματα. Οι τέσσερις περιπτώσεις των μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων συνέβησαν σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (ηλικίας 8, 8, 14 και 16 ετών). Αυτά τα αντισώματα παρατηρήθηκαν στην έναρξη της θεραπείας με NovoThirteen. Και οι 4 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 2 δόσεις NovoThirteen. 3 από τους ασθενείς διέκοψαν τη μελέτη και επέστρεψαν στην προηγούμενη θεραπεία τους. Ένας συνέχισε να λαμβάνει rFXIII και τα αντισώματα μειώθηκαν κάτω από το όριο ανίχνευσης. Τα αντισώματα δεν είχαν καμία ανασταλτική δράση και οι ασθενείς δεν αντιμετώπισαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια ή αιμορραγία σε σχέση με τα αντισώματα. Τα αντισώματα ήταν παροδικά σε όλους τους ασθενείς.

Ένας υγιής συμμετέχοντας ανέπτυξε παροδικά, μη εξουδετερωτικά αντισώματα χαμηλού τίτλου μετά τη λήψη της πρώτης δόσης του NovoThirteen. Τα αντισώματα δεν είχαν ανασταλτική δράση και ο συμμετέχων δεν παρουσίασε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια ή αιμορραγία που σχετιζόταν με αυτά τα αντισώματα. Τα αντισώματα εξαφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της 6μηνιας παρακολούθησης.

Σε όλες τις περιπτώσεις, τα μη εξουδετερωτικά αντισώματα βρέθηκαν χωρίς κλινική σημασία.

Σε μια μετεγκριτική μελέτη ασφαλείας παρατηρήθηκαν παροδικά μη εξουδετερωτικά αντισώματα σε ένα παιδί με συγγενή ανεπάρκεια παράγοντα FXIII ύστερα από αρκετά χρόνια θεραπείας με NovoThirteen. Δεν συσχετίστηκαν κλινικά ευρήματα με αυτά τα αντισώματα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

21 ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 6 και κάτω των 18 ετών και 6 ασθενείς ήταν κάτω των 6 ετών (συνολικά 986 παιδιά εκτέθηκαν στο NovoThirteen (κάτω των 18 ετών)).

Σε κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών σε σχέση με τους ενήλικες. 3 ασθενείς (14%) ηλικίας μεταξύ 6 και 18 ετών παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τους 0 ασθενείς άνω των 18 ετών οι οποίοι παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέσσερις υποθέσεις μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων αναφέρθηκαν στην αρχή της θεραπείας σε ασθενείς ηλικίας από 6 έως 18 ετών. 3 από αυτούς τους ασθενείς διέκοψαν τη μελέτη εξαιτίας της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών, δεν αναφέρθηκαν αντισώματα anti-rFXIII, θρομβοεμβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή λοιπά θέματα ασφαλείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Στις αναφερθείσες περιπτώσεις υπερδοσολογίας του NovoThirteen έως 2,3 φορές, δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά συμπτώματα.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντισταμορραγικά, παράγοντα πήξης αίματος, ATC κωδικός: B02BD11.

##### Μηχανισμός δράσης

Στο πλάσμα, ο παράγοντας FXIII κυκλοφορεί ως ετεροτετραμερές  $[A_2B_2]$  το οποίο αποτελείται από 2 υπομονάδες A του FXIII και 2 υπομονάδες B του FXIII που συγκρατώνται μαζί μέσω ισχυρών μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων. Η υπομονάδα B του FXIII δρα ως μόριο-φορέας της υπομονάδας A του FXIII στην κυκλοφορία και ανευρίσκεται σε περίσσεια στο πλάσμα. Όταν η υπομονάδα A του FXIII συνδέεται με την υπομονάδα B του FXIII  $[A_2B_2]$ , ο χρόνος ημίσειας ζωής της υπομονάδας A του FXIII  $[A_2]$  παρατείνεται. Ο FXIII είναι ένα προένζυμο (προ-τρανσγλουταμινάση), που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη παρουσία  $Ca^{2+}$ . Η ενζυμική ενεργότητα εντοπίζεται στην υπομονάδα A του FXIII. Κατά την ενεργοποίηση, η υπομονάδα A του FXIII αποσπάται από την υπομονάδα B του FXIII και, κατά συνέπεια, εκθέτει το ενεργό κέντρο της υπομονάδας A του FXIII. Η δραστηκή τρανσγλουταμινάση δημιουργεί διασταυρούμενους δεσμούς μεταξύ του ινώδους και άλλων πρωτεϊνών, οδηγώντας σε αύξηση της μηχανικής αντοχής και της ανθεκτικότητας στην ινωδόλυση του θρόμβου ινώδους και συμβάλλει στην ενίσχυση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και του θρόμβου στον τραυματισμένο ιστό.

Το NovoThirteen είναι μια ανασυνδυασμένη υπομονάδα A του παράγοντα πήξης XIII που παράγεται σε κύτταρα ζυμομύκητα (*Saccharomyces cerevisiae*) με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Είναι δομικά πανομοιότυπη με την ανθρώπινη υπομονάδα A του FXIII  $[A_2]$ . Το NovoThirteen (υπομονάδα A) δεσμεύεται στην ελεύθερη ανθρώπινη υπομονάδα B του FXIII, με αποτέλεσμα να σχηματίζεται ένα ετεροτετραμερές  $[rA_2B_2]$  με παρόμοιο χρόνο ημίσειας ζωής με εκείνον του ενδογενούς  $[A_2B_2]$ .

##### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Προς το παρόν δεν υπάρχουν δείκτες οι οποίοι μπορούν να εκτιμήσουν ποσοτικά την *in vivo* φαρμακοδυναμική του παράγοντα FXIII. Τα αποτελέσματα των τυπικών εξετάσεων πήξης είναι φυσιολογικά, επειδή αυτό που επηρεάζεται είναι η ποιότητα του θρόμβου. Ένας προσδιορισμός διαλυτότητας του θρόμβου χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης ανεπάρκειας του παράγοντα FXIII, αλλά ο προσδιορισμός είναι ποιοτικός και, όταν πραγματοποιείται σωστά, η δοκιμασία είναι θετική μόνο όταν η δραστηκότητα του παράγοντα FXIII στο δείγμα είναι σχεδόν μηδενική.

Το NovoThirteen έχει δειχθεί ότι έχει τις ίδιες φαρμακοδυναμικές ιδιότητες στο πλάσμα με εκείνες του ενδογενούς παράγοντα FXIII.

##### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Διενεργήθηκε μια κύρια, προοπτική, ανοικτή δοκιμή φάσης 3 με ένα σκέλος (F13CD-1725) στην οποία περιλαμβάνονταν 41 ασθενείς με ανεπάρκεια υπομονάδας A του παράγοντα FXIII, προκειμένου να διερευνηθεί η αιμοστατική αποτελεσματικότητα του rFXIII σε ασθενείς με συγγενή

ανεπάρκεια του παράγοντα FXIII, όπως αντανακλάται από το ποσοστό των αιμορραγικών επεισοδίων που απαιτούν θεραπεία με ένα προϊόν το οποίο περιέχει FXIII. Το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν 35 IU/kg/μήνα (κάθε 28 ημέρες  $\pm$  2 ημέρες). Παρατηρήθηκαν πέντε αιμορραγικά επεισόδια που απαιτούσαν θεραπεία με ένα προϊόν το οποίο περιείχε FXIII σε τέσσερις ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας με rFXIII στη δοκιμή.

Το μέσο ποσοστό των αιμορραγιών που απαιτούσαν θεραπεία καθορίστηκε ότι ήταν 0,138 ανά συμμετέχοντα-έτος. Στην πρωταρχική ανάλυση κύριου τελικού σημείου που καλύπτει την περίοδο που αναφέρεται, ο προσαρμοσμένος για την ηλικία ρυθμός (αριθμός ανά συμμετέχοντα-έτος) των αιμορραγιών που απαιτούσαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με rFXIII ήταν 0,048/έτος (95% CI: 0,009 – 0,250, εκτίμηση με βάση το μοντέλο η οποία αντιστοιχεί σε μέση ηλικία του πληθυσμού δοκιμής της τάξης των 26,4 ετών για τους 41 ασθενείς).

Στην επέκταση F13CD-3720 της δοκιμής F13CD-1725, ο προσαρμοσμένος για την ηλικία ρυθμός των αιμορραγιών που απαιτούσαν θεραπεία με προϊόν που περιέχει FXIII υπολογίστηκε σε 0,021 αιμορραγίες ανά συμμετέχοντα-έτος με 95% CI [0,0062, 0,073] (εκτίμηση με βάση το μοντέλο η οποία αντιστοιχεί σε μέση ηλικία του πληθυσμού δοκιμής της τάξης των 31,0 ετών).

Οι ακατέργαστοι ρυθμοί των αιμορραγιών στις δύο δοκιμές, F13CD-1725 και F13CD-3720, μη προσαρμοσμένοι για την ηλικία, ήταν 0,138 και 0,043 αντίστοιχα, αντιστοιχώντας σε σύνολο 13 αιμορραγιών σε 223 συμμετέχοντες-έτος και σε συγκεντρωτικό ρυθμό 0,058.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ανάλυση των δεδομένων από τους παιδιατρικούς ασθενείς που συμπεριλήφθησαν σε κλινικές δοκιμές δεν ανέδειξαν διαφορές στην ανταπόκριση της θεραπείας σύμφωνα με την ηλικία.

Εικοσιένα παιδιά ηλικίας μεταξύ των 6 και κάτω των 18 ετών και έξι παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών χρησιμοποίησαν ως θεραπεία NovoThirteen για συνολικά 986 εκθέσεις.

Τα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών διερευνήθηκαν διαμέσου της πιλοτικής δοκιμής φάσης 3 (F13CD-1725) και της μελέτης επέκτασης (F13CD-3720) για την αξιολόγηση της ασφάλειας της μηνιαίας θεραπείας υποκατάστασης με NovoThirteen.

Οι 6 ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών διερευνήθηκαν διαμέσου μιας εφάπαξ δόσης φαρμακοκινητικής φάσης 3β δοκιμής (F13CD-3760) και ύστερα, συμπεριλήφθησαν στην μακροχρόνια δοκιμή παρακολούθησης (F13CD-3835) για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μηνιαίας θεραπείας υποκατάστασης με NovoThirteen. Δεν ανιχνεύθηκαν αιμορραγικά επεισόδια που να απαιτούσαν θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών κατά τη διάρκεια 17 ετών αθροιστικής παρακολούθησης, αντιπροσωπεύοντας ένα σύνολο 214 δόσεων. Η προτεινόμενη δόση των 35 IU/kg έδειξε πως είναι κατάλληλη για να παρέχει αιμοστατική κάλυψη σε αυτόν τον πληθυσμό νεαρής ηλικίας.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του NovoThirteen αξιολογήθηκε στη δοκιμή F13CD-1725 από ένα περιορισμένο σχήμα δειγματοληψίας αίματος στη 1 ώρα, στις 14 και στις 28 ημέρες μετά από τη δόση. Με βάση τη δραστηριότητα του FXIII, όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία Berichrom σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια του παράγοντα FXIII, υπολογίστηκε γεωμετρικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τάξης των 11,8 ημερών. Αυτό είναι σύμφωνο με τη φαρμακοκινητική αποβολής που έχει εκτιμηθεί από μια κλινική φαρμακολογική δοκιμή σε υγιείς συμμετέχοντες, κατά την οποία καθορίστηκε ο χρόνος ημίσειας ζωής να είναι 11,8 ημέρες. Σε αυτήν τη δοκιμή, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 47 ml/kg, ο μέσος χρόνος παραμονής ήταν 15,5 ημέρες και η μέση κάθαρση ήταν 0,13 ml/kg.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική δοκιμή 6 παιδιά (ηλικίας 1 έως κάτω των 6 ετών) με συγγενή έλλειψη της υπομονάδας A του παράγοντα FXIII εκτέθηκαν σε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση NovoThirteen



35 IU/kg. Ο μέσος  $t_{1/2}$  του παράγοντα FXIII ήταν περίπου 15 ημέρες (εύρος: 10 έως 25 ημέρες). Σε αυτή την δοκιμή, η μέση κάθαρση στα παιδιά ήταν 0,15 ml/h/kg.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Όλα τα ευρήματα στο μη κλινικό πρόγραμμα ασφάλειας έχουν συσχετισθεί με αναμενόμενες υπερβολικές φαρμακολογικές αντιδράσεις (γενικευμένη θρόμβωση, ισχαιμική νέκρωση και, τελικά, θνησιμότητα) του rFXIII και του μη πρωτεολυτικού ενεργοποιημένου ανασυνδυασμένου FXIII σε επίπεδα δόσης που υπερβαίνουν (>48 φορές) τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 35 IU/kg.

Μια πιθανή συνεργιστική δράση της θεραπείας συνδυασμού με rFXIII και rFVIIa σε ένα εξελιγμένο καρδιαγγειακό μοντέλο σε πιθήκους του είδους cynomolgus είχε ως αποτέλεσμα υπερβολική φαρμακολογική δράση (θρόμβωση και θάνατος) σε χαμηλότερο επίπεδο δόσης σε σύγκριση με τα επίπεδα δόσης των μεμονωμένα χορηγούμενων ενώσεων.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγικής ή αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα. Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις σε αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Το γονοτοξικό δυναμικό ή η καρκινογόνος δράση δεν έχουν μελετηθεί, καθώς ο παράγοντας rFXIII είναι μια ενδογενής πρωτεΐνη.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Κόνις:

Χλωριούχο νάτριο

Σακχαρόζη

Πολυσορβικό 20

L-ιστιδίνη

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

#### Διαλύτης:

Ενέσιμο ύδωρ

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μετά από την ανασύσταση, το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά και να μην αναμειγνύεται με διαλύματα έγχυσης, ούτε να χορηγείται στάγδην.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά από την ανασύσταση, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εξαιτίας του κινδύνου μικροβιολογικής επιμόλυνσης.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C–8°C)

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από το φως  
Μην καταψύχετε  
Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κόνις (2500 IU) σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα (χλωροβουτύλιο) και 3,2 ml διαλύτη σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα (βρωμοβουτύλιο) και ένα προσαρμογέα φιαλιδίου για ανασύσταση.

Μέγεθος συσκευασίας του 1.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### Οδηγίες χρήσης του NovoThirteen

Για την ανασύσταση και τη χορήγηση αυτού του προϊόντος, χρειάζονται τα ακόλουθα εργαλεία: μια σύριγγα των 10 ml ή μια σύριγγα κατάλληλου μεγέθους, ανάλογα με τον όγκο ένεσης, τολύπια εμποτισμένα με αλκοόλη, τον προσαρμογέα φιαλιδίου που περιλαμβάνεται στη συσκευασία και ένα σετ έγχυσης (σωλήνωση, φλεβοκαθετήρας τύπου πεταλούδας).

### Προετοιμασία του διαλύματος

Χρησιμοποιείτε πάντα άσηπτη τεχνική. Πριν από την έναρξη, τα χέρια θα πρέπει να πλένονται. Αφήστε τα φιαλίδια της κόνεως και του διαλύτη να έρθουν σε θερμοκρασία όχι πάνω από 25°C, κρατώντας τα φιαλίδια στα χέρια σας. Καθαρίστε τα ελαστικά πώματα στα φιαλίδια με τα εμποτισμένα με αλκοόλη τολύπια και αφήστε τα να στεγνώσουν πριν από τη χρήση.

Η ανασύσταση του προϊόντος γίνεται με χρήση του προσαρμογέα φιαλιδίου που περιλαμβάνεται στη συσκευασία.

Προσαρτήστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στο φιαλίδιο του διαλύτη (ενέσιμο ύδωρ). Προσέξτε να μην ακουμπήσετε την ακίδα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου.

Τραβήξτε το έμβολο για να αναρροφήσετε όγκο αέρα ίσο με την συνολική ποσότητα του διαλύτη στο φιαλίδιο του διαλύτη.

Βιδώστε σφιχτά τη σύριγγα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου, επάνω στο φιαλίδιο του διαλύτη. Ενέστε αέρα εντός του φιαλιδίου, πιέζοντας το έμβολο, έως ότου αισθανθείτε σαφή αντίσταση.

Κρατήστε τη σύριγγα με το φιαλίδιο του διαλύτη ανάποδα. Τραβήξτε το έμβολο για να αναρροφήσετε τον διαλύτη μέσα στη σύριγγα.

Αφαιρέστε το άδειο φιαλίδιο του διαλύτη, γέροντας τη σύριγγα μαζί με τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.

Εφαρμόστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, ο οποίος είναι ακόμα προσαρτημένος στη σύριγγα, επάνω στο φιαλίδιο της κόνεως, μέχρι να ακουστεί ένας χαρακτηριστικός ήχος «κλικ». Πιέστε αργά το έμβολο, για να εγχύσετε τον διαλύτη στο φιαλίδιο της κόνεως. Φροντίστε να μην εκχέετε τον διαλύτη απευθείας επάνω στην κόνι καθώς αυτό θα δημιουργήσει αφρισμό.

Αναδεύστε το φιαλίδιο με ήπιες κινήσεις μέχρι να διαλυτοποιηθεί όλη η ποσότητα της κόνεως. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο, για να μη δημιουργηθεί αφρισμός. Το NovoThirteen θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για εξωγενή (κάθε ξένο) σωματίδια ουσιών και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα δύο, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Το ανασυσταθέν NovoThirteen είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Εάν χρειάζεται μεγαλύτερη δόση, επαναλάβετε τη διαδικασία σε μια ξεχωριστή σύριγγα, μέχρι να λάβετε την απαιτούμενη δόση.

Εάν το βάρος του ασθενούς είναι μικρότερο των 24 kg, το ανασυσταθέν NovoThirteen πρέπει να αραιώνεται με 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα (ανατρέξτε στην παράγραφο Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό για περαιτέρω λεπτομερείς οδηγίες στο βήμα της αραιώσης).

#### Σημαντικές πληροφορίες

Μόλις προετοιμάσετε το ενέσιμο NovoThirteen, θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε αμέσως.

#### Ένεση του διαλύματος

Βεβαιωθείτε ότι έχετε πιέσει το έμβολο πλήρως μέσα στον κύλινδρο της σύριγγας, προτού αναποδογυρίσετε τη σύριγγα (μπορεί να έχει ωθηθεί προς τα έξω λόγω της πίεσης μέσα στο φιαλίδιο). Κρατήστε τη σύριγγα μαζί με το φιαλίδιο ανάποδα και τραβήξτε το έμβολο για να αναρροφήσετε την ποσότητα που έχει υπολογιστεί για την ένεση.

Ξεβιδώστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου μαζί με το φιαλίδιο.

Το προϊόν είναι πλέον έτοιμο για ένεση.

Απορρίψτε τη σύριγγα, τον προσαρμογέα φιαλιδίου, το σετ έγχυσης και τα φιαλίδια με ασφαλή τρόπο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

#### **Αραίωση του ανασυσταθέντος προϊόντος με χλωριούχο νάτριο 0,9%, ενέσιμο διάλυμα**

Εάν το βάρος του παιδιατρικού ασθενούς είναι μικρότερο από 24 kg, το ανασυσταθέν NovoThirteen πρέπει να αραιωθεί με 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα ώστε να είναι δυνατός ο χειρισμός της δοσολογίας σε μικρά παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2 ‘Δοσολογία και τρόπος χορήγησης - Παιδιατρικός πληθυσμός’).

Για την αραιώση του ανασυσταθέντος NovoThirteen χρειάζονται τα ακόλουθα εργαλεία: ένα φιαλίδιο που να περιέχει χλωριούχο νάτριο 0,9%, ενέσιμο διάλυμα, μια σύριγγα των 10 ml και τολύπια αλκοόλης.

#### Γενικές οδηγίες για την αραιώση

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ασηψίας.

Προσεκτικά αναρροφήστε ακριβώς 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα, στην σύριγγα των 10 ml.

Πραγματοποιήστε αργά την ένεση των 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα, μέσα στο φιαλίδιο του ανασυσταθέντος NovoThirteen.

Αναδεύστε ελαφρώς το φιαλίδιο για να αναμείξετε το διάλυμα.

Το αραιωμένο διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Ελέγξτε το ενέσιμο διάλυμα για σχηματισμό σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, παρακαλείσθε να το απορρίψετε.

Ύστερα από την αραιώση προχωρήστε στο βήμα ‘Ένεση του διαλύματος’.

Οποιοδήποτε υπόλειμμα του αραιωμένου προϊόντος πρέπει να απορρίπτεται αμέσως.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/775/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Σεπτεμβρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

### Όνομασία και διεύθυνση των παραγωγών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Novo Nordisk A/S  
Hagedornsvej 1  
DK-2820 Gentofte  
Δανία

### Όνομασία και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### • Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### • Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή μέσα σε 60 ημέρες ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να διασφαλίσει ότι, κατά την έναρξη διάθεσης του προϊόντος στην αγορά, μια επιστολή θα αποσταλεί προς όλους τους αναμενόμενους και ουσιαστικούς συνταγογράφους του NovoThirteen με μια Συσκευασία Εκπαίδευσης που θα περιέχει τα ακόλουθα:

1. Φυλλάδιο για τον ιατρό
2. Φυλλάδιο για τον ασθενή

Και τα δύο έγγραφα θα χρησιμοποιηθούν ως μέρος ενός εκπαιδευτικού σχεδίου που θα στοχεύει στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου από την εσφαλμένη φαρμακευτική αγωγή, κινδύνου θρομβοεμβολικών εκδηλώσεων εξαιτίας αυξημένων επιπέδων μη πρωτεολυτικά ενεργοποιημένου rFXIII σε σχέση με λανθασμένη φύλαξη, και κινδύνου μη εγκεκριμένης χρήσης για θεραπεία των αιμορραγιών παρά τη λήψη αγωγής. Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει την εναρμόνιση μεταξύ της ορολογίας που χρησιμοποιείται στα φυλλάδια και στις πληροφορίες του προϊόντος.

Το φυλλάδιο για τον ιατρό πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία και σημεία:

- Ένδειξη του προϊόντος
- Τους κινδύνους από την μη εγκεκριμένη χρήση εντός της συγγενούς ανεπάρκειας του FXIII
- Τις κατάλληλες διαγνωστικές διαδικασίες για την επιβεβαίωση της ανεπάρκειας της υπομονάδας A του FXIII.
- Προειδοποίηση της διαφοράς της δοσολογίας και της συγκέντρωσης μεταξύ του NovoThirteen και άλλων προϊόντων που περιέχουν FXIII (η συνιστώμενη δόση του NovoThirteen είναι 35 IU/kg σωματικού βάρους (bw) μια φορά μηνιαίως, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια ένεση bolus. Ο όγκος δόσης σε χιλιοστόλιτρα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος κάθε ασθενούς χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο: Όγκος δόσης σε ml = 0,042 x σωματικό βάρος ασθενούς bw (kg) εάν bw > 24 kg ή όγκος δόσης σε ml = 0,117 x bw (kg) εάν bw < 24 kg).
- Σωστό χειρισμό και τους κινδύνους που συσχετίζονται με το λανθασμένο χειρισμό
- Εμβολικά και θρομβοτικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου απόφραξης των αγγείων σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβώσεων
- Τι να κάνουν στην περίπτωση λανθασμένης φύλαξης, θρόμβωσης ή εμβολής
- Αντένδειξη υπερευαισθησίας
- Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις όσον αφορά την αναφυλαξία
- Την σημασία της συλλογής δεδομένων ασφαλείας και πώς να εγγραφούν οι ασθενείς στη PASS και στα λοιπά μητρώα
- Διανομή και χρήση του φυλλαδίου για τους ασθενείς και την αναγκαιότητα να διασφαλισθεί ότι οι ασθενείς έχουν διαβάσει και καταλάβει το φυλλάδιο
- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Το φυλλάδιο για τον ασθενή, το οποίο πρέπει να διανεμηθεί στους ασθενείς από τους συνταγογράφους, πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία και σημεία:

- Ένδειξη του προϊόντος
- Τους κινδύνους από την μη εγκεκριμένη χρήση εντός της συγγενούς ανεπάρκειας του FXIII
- Πώς να φυλάσσουν ασφαλώς, χειρίζονται, ανασυστήνουν και χορηγούν το προϊόν
- Τους κινδύνους που συνδέονται με την λανθασμένη φύλαξη και λανθασμένο χειρισμό
- Πώς να αναγνωρίζουν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρόμβωση και εμβολή)
- Τι να κάνουν στην περίπτωση λανθασμένης φύλαξης, θρόμβωσης ή εμβολής
- Φύλλο οδηγιών χρήσης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσει αυτό το εκπαιδευτικό σχέδιο τοπικά, πριν από την κυκλοφορία. Το τελικό περιεχόμενο, η τελική μορφή και οι τρόποι διανομής και των δύο εγγράφων πρέπει να συμφωνηθούν με τις αρμόδιες εθνικές αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NovoThirteen 2500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
catridecacog (rDNA παράγοντας XIII)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Ένα φιαλίδιο περιέχει catridecacog (ανασυνδυνασμένο παράγοντα πήξης XIII) (rDNA) 2500 IU ανά 3 ml, μετά από ανασύσταση, που αντιστοιχούν σε συγκέντρωση 833 IU/ ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κόνις: Χλωριούχο νάτριο, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξειδίο του νατρίου  
Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
2500 IU κόνεως σε ένα φιαλίδιο,  
3.2 ml διαλύτη σε ένα φιαλίδιο,  
1 προσαρμογέα φιαλιδίου

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά από την ανασύσταση, χρησιμοποιείτε το φάρμακο αμέσως εξαιτίας του κινδύνου μικροβιολογικής επιμόλυνσης.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσεται στο ψυγείο.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/775/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

NovoThirteen

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Επισήμανση στο φιαλίδιο της κόνεως

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

NovoThirteen 2500 IU  
κόνις για ενέσιμο  
catridecacog  
IV χρήση μετά από την ανασύσταση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2500 IU

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Novo Nordisk A/S

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Επισήμανση για το φιαλίδιο του διαλύτη

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαλύτης για το NovoThirteen  
Ενέσιμο ύδωρ

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

3,2 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Για ανασύσταση

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### **NovoThirteen 2500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**

catridecacog (ανασυνδυσασμένος παράγοντας πήξης XIII)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει αυτό το φυλλάδιο οδηγιών:**

1. Τι είναι το NovoThirteen και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το NovoThirteen
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το NovoThirteen και ποια είναι η χρήση του**

**Τι είναι το NovoThirteen**

Το NovoThirteen περιέχει τη δραστική ουσία catridecacog, η οποία είναι πανομοιότυπη με τον ανθρώπινο παράγοντα πήξης XIII, ένα ένζυμο απαραίτητο για την πήξη του αίματος. Το NovoThirteen αντικαθιστά τον παράγοντα XIII που λείπει και βοηθά στη σταθεροποίηση του αρχικού θρόμβου αίματος δημιουργώντας ένα πλέγμα γύρω από τον θρόμβο.

**Ποια είναι η χρήση του NovoThirteen**

Το NovoThirteen χρησιμοποιείται για την πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς που δεν έχουν αρκετό ή τους λείπει τμήμα του παράγοντα XIII (το οποίο ονομάζεται υπομονάδα A).

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen**

**Μην χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο catridecacog ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουρος, ρωτήστε τον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen:

- Εάν διατρέχετε ή διατρέχατε στο παρελθόν μεγαλύτερο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων αίματος (θρόμβωση), επειδή το NovoThirteen μπορεί να αυξήσει τη σοβαρότητα ενός προϋπάρχοντος θρόμβου αίματος
- Εάν πάσχετε ή πάσχατε στο παρελθόν από ηπατική βλάβη

**Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας:**



- Εάν παρουσιάσετε αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NovoThirteen που συμβαίνει αυθόρμητα και/ή απαιτείται θεραπεία. Στην τελευταία περίπτωση ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει μια εναλλακτική θεραπεία για να θεραπεύσετε την αιμορραγία.
- Εάν παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση στο NovoThirteen. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: εξανθήματα, κνησμό, πρήξιμο, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή πίεση αίματος (τα σημεία περιλαμβάνουν ωχρότητα και ψυχρότητα του δέρματος, ταχυκαρδία), αίσθημα ζάλης και εφίδρωση.

### **Άλλα φάρμακα και NovoThirteen**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Δεν συνιστάται η χρήση του NovoThirteen μαζί με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης rFVIIa (ένας άλλος παράγοντας πήξης του αίματος).

### **Κόση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Το NovoThirteen περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή πρακτικά στερείται νατρίου.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen**

Η θεραπεία σας με το NovoThirteen πρέπει να ξεκινήσει από έναν γιατρό με εμπειρία στην θεραπεία των σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Για να μπορέσετε να χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen για ένεση είναι απαραίτητο να ανασυστήσετε το προϊόν. Παρακαλείστε να δείτε τις οδηγίες χρήσης του NovoThirteen.

Το NovoThirteen χορηγείται με ένεση σε κάποια φλέβα. Η δόση που θα λάβετε εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας. Η συνήθης δόση είναι 35 IU για κάθε χιλιόγραμμο σωματικού βάρους. Οι ενέσεις γίνονται μία φορά τον μήνα (κάθε  $28 \pm 2$  ημέρες).

Το NovoThirteen πρέπει να χορηγηθεί ως ένεση με ρυθμό όχι υψηλότερο από 2 ml/λεπτό.

Με βάση την συγκέντρωση του διαλύματος NovoThirteen, ο όγκος της δόσης που θα χορηγηθεί ως ένεση (σε χιλιοστόλιτρα) μπορεί να υπολογισθεί από τον τύπο:

Όγκος δόσης σε χιλιοστόλιτρα =  $0,042 \times$  το σωματικό σας βάρος σε χιλιόγραμμα.

Πρέπει να χρησιμοποιείτε μόνο την συνταγογραφημένη δόση που έχει υπολογισθεί από τον γιατρό σας από αυτό τον τύπο λαμβάνοντας υπόψη ότι η συνήθης δόση και η συγκέντρωση του NovoThirteen είναι διαφορετικές από αυτές των άλλων προϊόντων που περιέχουν παράγοντα XIII. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση εάν αυτό θεωρηθεί αναγκαίο.

### **Χρήση σε μικρά παιδιά**

Για παιδιά με βάρος μικρότερο από 24 kg το ανασυσταθέν NovoThirteen πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα ώστε να είναι δυνατός ο χειρισμός της δοσολογίας σε μικρά παιδιά. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 'Οδηγίες χρήσης του NovoThirteen – Οδηγίες για την αραιώση του ανασυσταθέντος NovoThirteen'.

Ο όγκος της δόσης για το ανασυσταθέν NovoThirteen αραιωμένου με 6 ml χλωριούχου νατρίου 0.9%, ενέσιμο διάλυμα μπορεί να υπολογισθεί από αυτόν τον τύπο:

Όγκος δόσης σε χιλιοστόγραμμα = 0,117 x σωματικό βάρος σε χιλιόγραμμα.

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους (με βάρος πάνω από 24 kg)**

Το NovoThirteen μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους κατά τον ίδιο τρόπο όπως στους ενήλικες.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση NovoThirteen από την κανονική**

Οι πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία του NovoThirteen είναι περιορισμένες. Καμία από τις αναφερθείσες περιπτώσεις δεν έχει καταδείξει σημεία ασθένειας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, εάν έχετε χορηγήσει μεγαλύτερη ποσότητα NovoThirteen από τη συνιστώμενη.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το NovoThirteen**

Εάν ξεχάσετε μια ένεση NovoThirteen, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το NovoThirteen**

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το NovoThirteen, δεν έχετε προστασία έναντι της αιμορραγίας. Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το NovoThirteen χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τι μπορεί να συμβεί εάν διακόψετε τη θεραπεία και θα συζητήσει μαζί σας τις άλλες επιλογές.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πονοκέφαλος (η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια)
- Πόνος στο σημείο της ένεσης
- Πόνος στα πόδια και τα χέρια
- Αυξημένη ποσότητα μικρών κλασμάτων πρωτεϊνών που δημιουργούνται από τη διάσπαση των θρόμβων αίματος
- Μείωση του αριθμού ορισμένων τύπων λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτό σημαίνει ότι ο οργανισμός σας μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητος σε λοιμώξεις
- Παραγωγή αντισωμάτων έναντι στον παράγοντα XIII τα οποία δεν έχουν καμία επίδραση στη δράση του φαρμάκου.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά:**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στα παιδιά είναι οι ίδιες που παρατηρήθηκαν επίσης στους ενήλικες αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο συχνές στα παιδιά από ότι στους ενήλικες.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το NovoThirteen

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C–8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από το φως.

Μόλις ετοιμαστεί, το NovoThirteen για ένεση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, εάν περιέχει σωματίδια ή εάν είναι αποχρωματισμένο μετά από την ανασύσταση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το NovoThirteen

- Η δραστική ουσία είναι το catridecacog (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης XIII: 2500 IU/3 ml, μετά από ανασύσταση, που αντιστοιχούν σε συγκέντρωση 833 IU/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι για την κόνι το χλωριούχο νάτριο, η σακχαρόζη και το πολυσορβικό 20, η L-ιστιδίνη, το υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH), το υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) και για τον διαλύτη το ενέσιμο ύδωρ.

### Εμφάνιση του NovoThirteen και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το NovoThirteen παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (κόνις 2500 IU σε ένα φιαλίδιο και 3.2 ml διαλύτη σε ένα φιαλίδιο, με ένα προσαρμογέα φιαλιδίου).

Μεγέθη συσκευασίας του 1.

Η κόνις είναι λευκή και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Δανία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

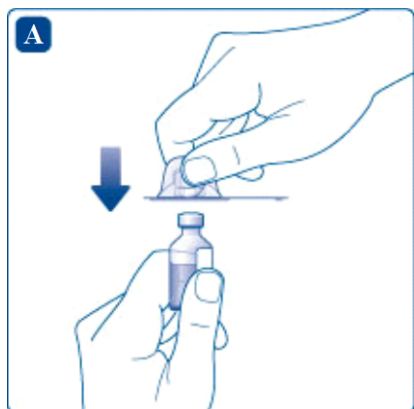
## Οδηγίες χρήσης του NovoThirteen

Για την ανασύσταση και τη χορήγηση αυτού του προϊόντος, θα χρειαστείτε τα εξής εργαλεία: μια σύριγγα των 10 ml ή μια σύριγγα βολικού μεγέθους, ανάλογα με τον όγκο ένεσης, τολύπια εμποτισμένα με αλκοόλη, τον προσαρμογέα φιαλιδίου που περιλαμβάνεται στη συσκευασία και ένα σετ έγχυσης (σωλήνωση, φλεβοκαθετήρας τύπου πεταλούδας).



### Προετοιμασία του διαλύματος

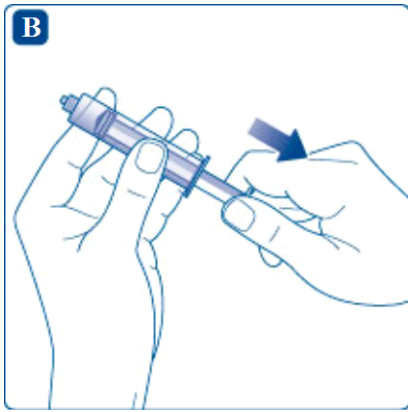
Χρησιμοποιείτε πάντα άσηπτη τεχνική. Είναι σημαντικό να πλένετε τα χέρια σας πριν ξεκινήσετε. Φέρετε τα φιαλίδια της κόνεως και του διαλύτη σε θερμοκρασία όχι πάνω από 25°C, κρατώντας τα φιαλίδια στα χέρια σας μέχρι να αισθανθείτε ότι είναι τόσο ζεστά όσο τα χέρια σας. Αφαιρέστε τα πλαστικά πώματα από τα 2 φιαλίδια. Εάν τα πώματα είναι χαλαρά ή λείπουν, μη χρησιμοποιήσετε τα φιαλίδια. Καθαρίστε τα ελαστικά πώματα εισχώρησης στα φιαλίδια με τα εμποτισμένα τολύπια με αλκοόλη και αφήστε τα να στεγνώσουν πριν από τη χρήση.



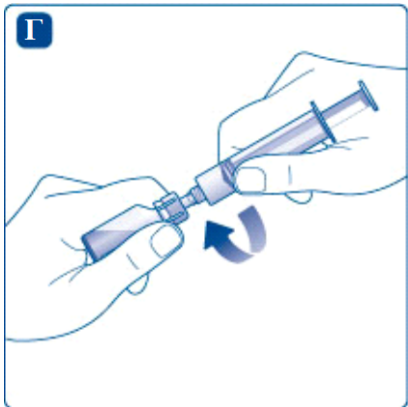
Η ανασύσταση του προϊόντος γίνεται με χρήση του προσαρμογέα φιαλιδίου που περιλαμβάνεται στη συσκευασία.

Αφαιρέστε το προστατευτικό χαρτί από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, χωρίς να αφαιρέσετε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου από το προστατευτικό πώμα. Προσαρτήστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στο φιαλίδιο του διαλύτη (ενέσιμο ύδωρ). Προσέξτε να μην ακουμπήσετε την ακίδα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου.

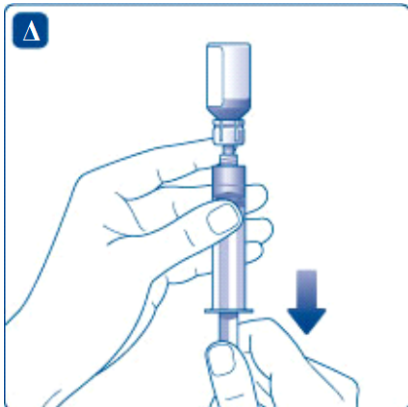
Μόλις τον προσαρτήσετε, αφαιρέστε το προστατευτικό πώμα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.



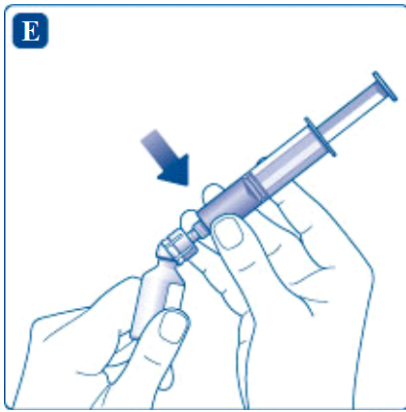
Τραβήξτε το έμβολο για να εισροφήσετε όγκο αέρα ίσο με την συνολική ποσότητα του διαλύτη στο φιαλίδιο του διαλύτη.



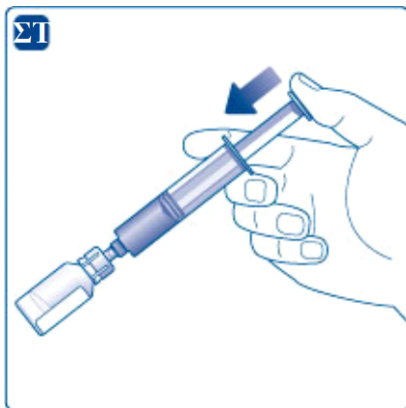
Βιδώστε καλά τη σύριγγα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου, επάνω στο φιαλίδιο του διαλύτη. Ενέστε αέρα στο φιαλίδιο, πιέζοντας το έμβολο, ωσότου αισθανθείτε σαφή αντίσταση.



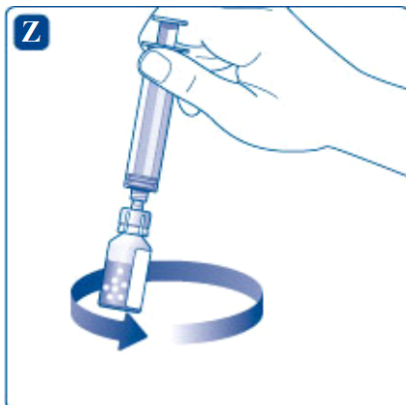
Κρατήστε τη σύριγγα με το φιαλίδιο του διαλύτη ανάποδα. Τραβήξτε το έμβολο για να αναρροφήσετε τον διαλύτη μέσα στη σύριγγα.



Αφαιρέστε το άδειο φιαλίδιο του διαλύτη, γέρνοντας τη σύριγγα μαζί με τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.



Εφαρμόστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, ο οποίος είναι ακόμα προσαρτημένος στη σύριγγα, επάνω στο φιαλίδιο της κόνεως, ωσότου ακουστεί ένας χαρακτηριστικός ήχος «κλικ». Κρατήστε τη σύριγγα υπό μια μικρή κλίση, με το φιαλίδιο στραμμένο προς τα κάτω. Σπρώξτε αργά το έμβολο, για να εγχύσετε τον διαλύτη στο φιαλίδιο της κόνεως. Φροντίστε να μην εκχέετε τον διαλύτη απευθείας επάνω στην κόνι για να μη δημιουργηθεί αφρισμός.

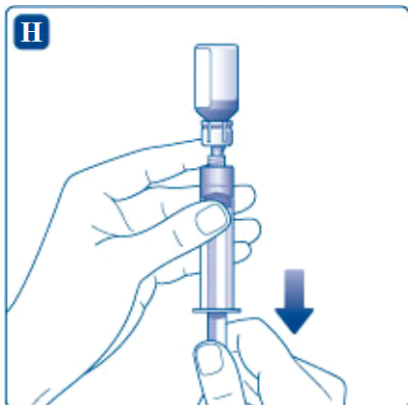


Αναδεύστε το φιαλίδιο με ήπιες κινήσεις ωσότου διαλυτοποιηθεί όλη η ποσότητα της κόνεως. Μην ανακινείτε έντονα το φιαλίδιο, για να μη δημιουργηθεί αφρισμός.  
Ελέγξτε το διάλυμα για τυχόν ίχνη στερεού (για κάθε ξένο) σωματιδίου και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα δύο, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.  
Το ανασυσταθέν NovoThirteen είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.  
Εάν χρειάζεστε μεγαλύτερη δόση, επαναλάβετε τη διαδικασία σε μια ξεχωριστή σύριγγα, ωσότου λάβετε την απαιτούμενη δόση.

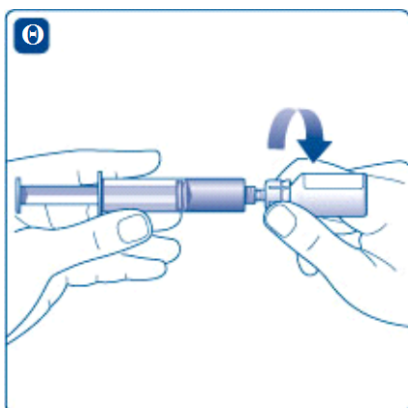
### Σημαντικές πληροφορίες

Μόλις προετοιμάσετε το ενέσιμο NovoThirteen, θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε αμέσως.

Σε περίπτωση που χρειάζεται η αραιώση του ανασυσταθέντος NovoThirteen προχωρήστε στη παράγραφο 'Αραιώση του ανασυσταθέντος προϊόντος με χλωριούχο νάτριο 0,9%, ενέσιμο διάλυμα'.



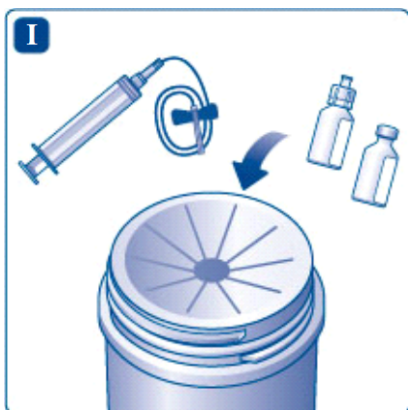
Βεβαιωθείτε ότι έχετε σπρώξει το έμβολο πλήρως μέσα στον κύλινδρο της σύριγγας, προτού αναποδογυρίσετε τη σύριγγα (μπορεί να έχει ωθηθεί προς τα έξω λόγω της πίεσης που αναπτύσσεται μέσα στο φιαλίδιο). Κρατήστε τη σύριγγα μαζί με το φιαλίδιο ανάποδα και τραβήξτε το έμβολο για να αναρροφήσετε την ποσότητα που έχει υπολογιστεί για την ένεση.



Ξεβιδώστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου μαζί με το φιαλίδιο.

Το προϊόν είναι πλέον έτοιμο για ένεση μέσα στη φλέβα. Ακολουθήστε τη διαδικασία για την ένεση, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

### Μετά την ένεση



Απορρίψτε τη σύριγγα, τον προσαρμογέα φιαλιδίου, το σετ έγχυσης και τα φιαλίδια με ασφαλή τρόπο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **Οδηγίες για την αραίωση του ανασυσταθέντος NovoThirteen**

Για την αραίωση του ανασυσταθέντος NovoThirteen χρειάζονται τα ακόλουθα εργαλεία: ένα φιαλίδιο που περιέχει χλωριούχο νάτριο 0,9%, ενέσιμο διάλυμα, μια σύριγγα των 10 ml και τολύπια αλκοόλης.

#### Γενικές οδηγίες για την αραίωση

Η αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ασηψίας.

Προσεκτικά αναρροφήστε ακριβώς 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα, στην σύριγγα των 10 ml.

Πραγματοποιήστε αργά την ένεση των 6 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα, μέσα στο φιαλίδιο του ανασυσταθέντος NovoThirteen.

Αναδεύστε ελαφρώς το φιαλίδιο για να αναμειξτε το διάλυμα.

Το αραιωμένο διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Ελέγξτε το ενέσιμο διάλυμα για σχηματισμό σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, παρακαλείσθε να το απορρίψτε.

Ύστερα από την αραίωση προχωρήστε στο βήμα Η.

Οποιοδήποτε υπόλειμμα του αραιωμένου προϊόντος πρέπει να απορρίπτεται αμέσως.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.