

## **Příloha 11**

### **rFXIII/Vrozený nedostatek FXIII**

### **NovoThirteen<sup>®</sup> – Informační brožurka pro lékaře**

**Autor**

Jenny Kastberg a David Truloff  
Safety Medical Writing and Safety Surveillance Haemostasis

## Obsah

	<b>Strana</b>
<b>Obsah</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Úvod</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Indikace</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Diagnóza</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Dávkování</b> .....	<b>5</b>
<b>5 Důležité bezpečnostní informace</b> .....	<b>6</b>
<b>6 Uchovávání</b> .....	<b>6</b>
<b>7 Záznam výsledků bezpečnosti</b> .....	<b>7</b>
<b>8 Edukační materiály pro pacienty</b> .....	<b>7</b>
<b>9 Souhrn údajů o přípravku</b> .....	<b>8</b>

**Klíčové informace uvedené v této brožuře:**

- **Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> je indikován k dlouhodobé profylaktické léčbě krvácení u pacientů ve věku 6 let a více s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII.**
- **Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> není indikován k léčbě spontánních či traumatických krvácivých příhod.**
- **Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> se nesmí používat u pacientů s vrozeným nedostatkem podjednotky B faktoru XIII, jelikož není v této indikaci účinný.**
- **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.**
- **Koncentrace FXIII v přípravku NovoThirteen se liší od koncentrace jiných přípravků obsahujících FXIII. Každému pacientovi se musí vypočítat vhodná dávka.**
- **Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.**
- **Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> může způsobovat alergické reakce včetně anafylaktických reakcí.**
- **Aplikace přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> okamžitě po rekonstituci minimalizuje riziko tromboembolických příhod.**
- **U pacientů s rizikem trombózy může přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> zvýšit riziko okluze cév.**
- **Je důležité podávat zprávy o bezpečnosti. Pacienti mohou být zahrnuti do peregistrační studie bezpečnosti a v dalších registrech.**
- **Brožurka pro pacienty by měla být pacientům distribuována lékařem, aby byla zajištěna maximální informovanost pacienta o tom, jak bezpečně používat přípravek NovoThirteen<sup>®</sup>.**

## 1 Úvod

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> je prvním a jediným rekombinantním přípravkem pro léčbu vrozeného nedostatku podjednotky A faktoru XIII (FXIII) – vzácné poruchy krvácení s možnými život ohrožujícími důsledky.

Tento návod je určen pro lékaře a další zdravotnické pracovníky. Obsahuje souhrn indikací, diagnostických postupů a důležitých bezpečnostních informací vztahujících se k uchovávání a použití přípravku NovoThirteen<sup>®</sup>. Dále zdůrazňuje význam shromažďování dat o bezpečnosti.

Cílem této informace je minimalizovat rizika spojená s nesprávným zacházením s tímto přípravkem a zajistit shromažďování dat o bezpečnosti přípravku NovoThirteen<sup>®</sup>.

Podrobnější informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku, který je součástí této brožury, nebo kontaktujte společnost Novo Nordisk na adrese [infoline@novonordisk.com](mailto:infoline@novonordisk.com) či na telefonním čísle +420233089611.

## 2 Indikace

**Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> je indikován k dlouhodobé profylaktické léčbě krvácení u pacientů ve věku 6 let a více s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII potvrzeným příslušnými diagnostickými postupy zahrnujícími stanovení aktivity podjednotky A faktoru XIII a imunologický test a, pokud je to vhodné, genotypizaci.**

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> se nesmí používat k měsíční profylaktické léčbě u pacientů s nedostatkem podjednotky B faktoru XIII z důvodu jejího krátkého poločasu (přibližně 9 hodin). Při absenci stabilizace podjednotkou B je poločas přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> přibližně 9 hodin, což jej činí neúčinným pro měsíční profylaxi. Před zahájením léčby je důležité potvrdit nedostatek podjednotky A FXIII.

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> není indikován k léčbě spontánních či traumatických krvácivých příhod. Bezpečnost a účinnost přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> pro léčbu krvácivých příhod nebyla ověřena v klinických studiích.

## 3 Diagnóza

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> je rekombinantní přípravek identický s normální podjednotkou A faktoru XIII a je indikován výhradně u lidí s nedostatkem podjednotky A.

**Tato diagnóza musí být před zahájením léčby potvrzena. Diagnóza vrozeného nedostatku FXIII může být potvrzena metodami *in vitro* používanými k měření stability sraženiny, pevnosti sraženiny nebo aktivity FXIII, např.:**

- funkční testy
  - fotometrické testy (test aktivity FXIII Berichrom<sup>®</sup>; REA-chrom XIII)
  - test inkorporace (test inkorporace FXIII Pefakit<sup>®</sup>)
  - fluorometrické testy (N-zyme BioTec)
- imunologické testy
  - ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) antigenu FXIII.

Pro diagnózu a klasifikaci nedostatku FXIII je doporučený následující algoritmus<sup>1</sup>:

1. Kvantitativní test funkční aktivity FXIII, který detekuje všechny formy nedostatku FXIII, je třeba použít jako screeningový test první volby.
2. Pokud je aktivita FXIII v plazmě snížena, podtyp nedostatku FXIII musí být určen pomocí následujících testů:
  - Měření koncentrací antigenu FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> v plazmě. Pokud je koncentrace antigenu FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> snížena, je třeba změřit také antigeny FXIII-A a FXIII-B. Pro klasifikaci je případně dostatečné také měření obou izolovaných podjednotek.
  - Měření aktivity FXIII a antigenu FXIII-A v lyzátu destiček.
3. Detekce autoprotilátek proti podjednotkám FXIII:
  - Detekce neutralizujících protilátek proti FXIII-A - „mixing study“.
  - Testy vazebnosti k detekci neneutralizujících protilátek proti FXIII-A a FXIII-B.
4. Doplnující test k posouzení síťování fibrinu metodou SDS-PAGE.
5. Detekce molekulárně genetických defektů.

Pro genetické testování se mohou použít molekulární analýzy, jako je amplifikace a sekvencování genů FXIII-A a/nebo FXIII-B.

Důkladné stanovení diagnózy podtypu vrozeného nedostatku FXIII je velmi důležité, jelikož přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> není účinný pro běžnou profylaxi u pacientů s vrozeným nedostatkem podjednotky B FXIII. Důkladné stanovení diagnózy je také nezbytné pro rodinné poradenství, prenatální screening a další charakterizaci specifického rizika krvácení.

## 4 Dávkování

**Dávkování přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> se liší od dávkovacího schématu jiných přípravků obsahujících FXIII.**

Doporučená dávka přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> je 35 IU/kg tělesné hmotnosti (TH) jednou měsíčně, podaná intravenózní bolusovou injekcí.

---

**Odkaz 1.** Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RAS, Muszbek L; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7) : 1404–1406.

Objem dávky v mililitrech je třeba vypočítat na základě tělesné hmotnosti pro každého pacienta z následujícího vzorce:

$$\text{Objem dávky v ml} = 0,042 \times \text{TH pacienta (kg)}$$

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> má vyšší koncentraci než ostatní přípravky obsahující FXIII. Objem dávky je proto menší než objem jiných přípravků obsahujících FXIII.

## 5 Důležité bezpečnostní informace

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 v Souhrnu údajů o přípravku.

Protože přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> nepokračovat.

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

Další informace o bezpečnosti naleznete v příloženém Souhrnu údajů o přípravku.

## 6 Uchovávání

K minimalizaci rizika některých vedlejších účinků je důležité, aby byl přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> uchováván správným způsobem. Jakmile je přípravek připraven k aplikaci, musí být okamžitě použit. Jestliže nebudou dodrženy pokyny k uchovávání rekonstituovaného přípravku, hladiny aktivovaného přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> se mohou zvýšit. Zvýšené hladiny aktivovaného přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> mohou zvýšit riziko tromboembolických příhod.

### Jak je třeba přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> uchovávat?

#### **Před přípravou k aplikaci**

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> musí být uchováván v chladničce (2°C – 8°C) a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **Jakmile přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> připravíte k aplikaci**

Přípravek NovoThirteen<sup>®</sup> připravený k aplikaci musí být okamžitě použit.

## 7 Záznam výsledků bezpečnosti

Společnost Novo Nordisk A/S se zavazuje provést poregistrační studii bezpečnosti (PASS), ve které budou shromážděny důležité doplňující dlouhodobé informace o bezpečnosti a účinnosti.

Tato studie má za cíl zahrnout všechny pacienty léčené přípravkem NovoThirteen<sup>®</sup>. Společnost Novo Nordisk bude zodpovědná za zpřístupnění studie všem zainteresovaným centřům. V průběhu observační studie PASS budou prováděny aktivní kontroly v centrech, aby byl zajištěn maximální počet zahrnutých pacientů a aby bylo zajištěno shromažďování a hlášení dat o bezpečnosti. Bližší informace včetně pacientů zahrnutých do studie PASS získáte na e-mailu/telefonním čísle [kryc@novonordisk.com](mailto:kryc@novonordisk.com)/+420233089627

Za účelem shromáždit bezpečnostní údaje o maximálním počtu léčených pacientů včetně těhotných žen a dětí byla rovněž zajištěna spolupráce s již existujícími registry. Studie PASS a registry se budou vzájemně doplňovat a použité postupy zajistí, aby bezpečnostní údaje nebyly hlášeny dvakrát.

Aby dokázala vytvořit soubor prospektivních dat o vrozeném nedostatku FXIII, spolupracuje společnost Novo Nordisk A/S se současným globálním registrem PRO-RBDD (Prospective Rare Bleeding Disorder Database). To společnosti Novo Nordisk A/S umožňuje shromažďovat důležité dlouhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Registr prospektivního souboru dat o pacientech s nedostatkem FXIII, zahrnující pacienty léčené přípravkem NovoThirteen<sup>®</sup>, bude k dispozici globálně a bude zpřístupněn všem výzkumným zařízením/poskytovatelům zdravotní péče, kteří budou mít zájem o spolupráci. Máte-li zájem o informace týkající se zahrnutí pacientů do tohoto registru, využijte prosím následujících kontaktů: [kryc@novonordisk.com](mailto:kryc@novonordisk.com)/+420233089627

## 8 Edukační materiály pro pacienty

Společnost Novo Nordisk Vám poskytla edukační materiály pro pacienty, jež mají být použity k zajištění maximálně bezpečného použití přípravku NovoThirteen<sup>®</sup>. Účelem těchto edukačních materiálů pro pacienty je vytvořit u pacientů povědomí o riziku embolických a tromboembolických příhod ve spojení s nesprávným uchováváním přípravku NovoThirteen<sup>®</sup> a povědomí o riziku použití mimo schválené indikace, a snížit tak výskyt embolických a trombotických příhod ve spojení s nesprávným uchováváním přípravku NovoThirteen<sup>®</sup>.

Je důležité poskytnout tyto edukační materiály všem pacientům a také zajistit, aby je pacienti přečetli a porozuměli jim.

## 9 Souhrn údajů o přípravku

### 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.

\* 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 profylaktická léčba krvácení u pacientů ve věku 6 let a více s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla 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.).

Doporučená dávka je 35 IU/kg tělesné hmotnosti (TH) jednou měsíčně (každých 28 dnů +/- 2 dny), podaná intravenózní bolusovou injekcí.

Na základě aktuální koncentrace přípravku NovoThirteen lze objem dávky určený pro podání (v mililitrech) vypočítat z následujícího vzorce:



Objem dávky v ml = 0,042 x TH 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.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku NovoThirteen u dětí mladších 6 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Po rekonstituci je třeba přípravek podávat samostatně a nikoliv smísený s infuzními roztoky či v infuzi. Přípravek by měl být podáván v pomalé bolusové intravenózní injekci rychlostí nepřekračující 2 ml/minutu.

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**

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.

Symptomatická (on demand) léčba akutního krvácení nebo krvácení mezi jednotlivými infuzemi přípravku NovoThirteen nebyla v klinických studiích zkoumána. V takových situacích je nutno zvažovat alternativní léčbu.

Vzhledem k tomu, že se dávkování a koncentrace FXIII v přípravku NovoThirteen liší od dávkování a koncentrace jiných přípravků obsahujících FXIII, je nutno při výpočtu vhodné dávky u jednotlivých pacientů dbát opatrnosti (viz vzorec pro výpočet dávky v bodě 4.2.).

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 rekonstituovaným 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 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.

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 úrovně aktivity FXIII.

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

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

Léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na injekční lahvičku. To znamená, že je v podstatě sodíku prostý.

#### **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 rFVIIa.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Klinické údaje o podávání přípravku NovoThirteen těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3), jelikož přípravek NovoThirteen nebyl testován na březích zvířatech. Riziko pro člověka není známo. S ohledem na terapeutickou potřebu lze však použití přípravku NovoThirteen jako substituční terapie během těhotenství zvážit.

##### Kojení

Není známo, zda se rFXIII vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování léčivé látky rFXIII do mléka nebylo studováno na zvířatech. Při rozhodování zda pokračovat/přerušit kojení či zda pokračovat/přerušit léčbu přípravkem NovoThirteen by měl 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

V klinických studiích byl přípravek NovoThirteen podáván 51 pacientům s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII (924 dávek). 15 pacientů bylo ve věku od 6 let do 18 let.

Jako nejčastější nežádoucí účinek je uváděna bolest hlavy, která byla hlášena u 31,7 % pacientů.

#### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence výskytu všech nežádoucích účinků zjištěných u 51 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), 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 $< 1/10$ ) •	Bolesti 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 51 exponovaných pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII. Čtyři nežádoucí účinky spojené s neneutralizujícími protilátkami se projevíly 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.

#### Pediatrická populace

V klinických studiích byly nežádoucí účinky častěji hlášeny u pacientů od 6 let avšak mladších 18 let než u dospělých. 4 pacienti (25 %) ve věku do 18 let měli závažné nežádoucí účinky oproti 3 pacientům (8,5 %) nad 18 let, kteří byli postiženi závažnými nežádoucími účinky. Ve čtyřech případech byly na počátku léčby hlášeny neneutralizující protilátky u pacientů do 18 let. 3 z těchto pacientů byli ze studie vyřazeni z důvodů nežádoucích účinků.

### **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 XIII, 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<sub>2</sub>]. Přípravek NovoThirteen (podjednotka A) se váže na volnou lidskou podjednotku B FXIII, čímž vznikne heterotetramer [rA<sub>2</sub>B<sub>2</sub>] s podobným poločasem, jaký má endogenní [A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>].

### 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 blízká 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 +/- 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 0,151 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 0,053/rok (95% CI: 0,010 – 0,272; stanoveno na základě modelu odpovídajícího průměrnému věku testované populace 26,4 let).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem NovoThirteen u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s vrozeným nedostatkem faktoru XIII.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Na základě aktivity FXIII změřené Berichromovým testem pro 471 měsíčních dávek rFXIII byl u pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII odhadovaný poločas rFXIII 11,8 dne. To je v souladu s eliminační farmakokinetikou odhadovanou z klinické farmakologické studie u zdravých subjektů, která stanovila poločas na 11,8 dne. V této studii byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu 47 ml/kg, průměrná doba výskytu 15,5 dne a průměrná clearance 0,13 ml/kg.

## **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 cynomolgus (makak) vedl k neadekvátně silné farmakologické reakci (trombóze a úmrtí) při nižší hladině dávky 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  
L-histidin  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

#### Rozpouštědlo:

Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **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 uchování rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Prášek (2 500 IU) v injekční lahvičce (sklo typu 1) s pryžovou zátkou (chlorobutyl) a 3,2 ml rozpouštědla v

injekční lahvičky (sklo typu 1) s pryžovou zátkou (bromobutyl) a adaptér na injekční lahvičku pro rekonstituci.

Velikost balení: po jedné injekční lahvičky s práškem, jedné injekční lahvičky 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 rekonstituuje pomocí přibaleného adaptéru na injekční lahvičku.

Připojte adaptér injekční lahvičky k lahvičce s rozpouštědlem (voda na injekci). Dávejte pozor, abyste se nedotkli 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 rozpustíte 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.

#### 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.

## **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**

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

09/2012

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

NovoThirteen® je registrovaná ochranná známka ve vlastnictví společnosti Novo Nordisk Health Care AG.

© 2012 Novo Nordisk Healthcare AG, Curych, Švýcarsko.

NovoThirteen\_4089\_July2012