

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Catridecacogum: NovoThirteen[®] Informační brožurka pro lékaře

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nejadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

V hlášení uveďte i přesný obchodní název a číslo šarže.

Tato informace může být také hlášena společnosti Novo Nordisk s.r.o. Evropská 33c, 160 00 Praha 6, tel. č. +420 233 089 611 nebo na adresu infoline@novonordisk.com.

Přečtěte si prosím rovněž Souhrn údajů o přípravku.

Klíčové informace uvedené v této brožuře:

- Přípravek NovoThirteen[®] je indikován k dlouhodobé profylaktické léčbě krvácení u pacientů s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII a lze ho použít ve všech věkových skupinách.
- Přípravek NovoThirteen[®] není indikován k léčbě spontánních či traumatických krvácivých příhod.
- Přípravek NovoThirteen[®] 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[®] je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Přípravek NovoThirteen[®] může způsobovat alergické reakce včetně anafylaktických reakcí.
- Aplikace přípravku NovoThirteen[®] okamžitě po rekonstituci minimalizuje riziko tromboembolických příhod.
- U pacientů s rizikem trombózy může přípravek NovoThirteen[®] zvýšit riziko okluze cév.
- Je důležité podávat zprávy o bezpečnosti. Pacienti byli zahrnuti do poregistrační studie bezpečnosti a mohou být zahrnuti 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[®].

NovoThirteen® – Informační brožurka pro lékaře

1. Úvod

Přípravek NovoThirteen® je 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 uchování a použití přípravku NovoThirteen®. 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®.

Podrobnější informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku, který je součástí této brožury, nebo kontaktujte společnost Novo Nordisk na adrese infoline@novonordisk.com či na telefonním čísle +420 233 089 611.

2. Indikace

Přípravek NovoThirteen® je indikován k dlouhodobé profylaktické léčbě krvácení u pacientů 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. NovoThirteen® lze používat ve všech věkových skupinách.

Přípravek NovoThirteen® 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® přibližně 9 hodin, což jej činí neúčinným pro měsíční profylaxi. Před zahájením léčby je důležité potvrdit nedostatek podjednotky A FXIII.

Přípravek NovoThirteen® není indikován k léčbě spontánních či traumatických krvácivých příhod. V pozdní fázi klinického vývoje byla dle protokolu povolena léčba přípravkem NovoThirteen® u akutního krvácení nebo krvácení během profylaxe. Léčba krvácení během profylaxe následovala v neintervenční post-autorizační studii bezpečnosti (PASS), jak je uvedeno na stránce 8. Dokud nebudou dostupné další výsledky, je nutno zvážit v těchto situacích alternativní léčbu

NovoThirteen[®] – Informační brožurka pro lékaře

3. Diagnóza

Přípravek NovoThirteen[®] je rekombinantní přípravek identický s normální podjednotkou A faktoru XIII a je indikován výhradně u lidí s nedostatkem podjednotky A.

Diagnóza musí být podložena laboratorními testy¹. 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[®]; REA-chrom XIII)
 - test inkorporace (test inkorporace FXIII Pefakit[®])
 - fluorometrické testy (N-zyme BioTec)
- imunologické testy
 - ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) antigenu FXIII.

Pro diagnózu a klasifikaci nedostatku FXIII je doporučený následující algoritmus¹:

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-A2B2 v plazmě. Pokud je koncentrace antigenu FXIII-A2B2 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[®] není účinný pro běžnou profylaxi u pacientů s vrozeným nedostatkem podjednotky B FXIII. Důkladné stanovení diagnózy je také nezbytné pro rodinné poradenství, prenatalní screening a další charakterizaci specifického rizika krvácení.

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.

NovoThirteen[®] – Informační brožurka pro lékaře

4. Dávkování

Dávkování přípravku NovoThirteen[®] se liší od dávkovacího schématu jiných přípravků obsahujících FXIII. Výpočtu vhodné dávky pro konkrétního pacienta je nutné věnovat zvýšenou pozornost.

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

Množství přípravku NovoThirteen[®] je vypočteno v závislosti na tělesné hmotnosti. Na základě aktuální koncentrace přípravku NovoThirteen[®] lze objem (v mililitrech), určený pro podání pacientům s tělesnou hmotností alespoň 24 kg vypočítat z následujícího vzorce:

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

Přípravek NovoThirteen[®] má vyšší koncentraci než ostatní přípravky obsahující FXIII. Objem dávky je proto menší než objem jiných přípravků obsahujících FXIII.

Pokud je NovoThirteen[®] podáván malým dětem s tělesnou hmotností nižší než 24 kg, je doporučeno naředit rekonstituovaný NovoThirteen[®] 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %.

Správnou dávku rekonstituovaného přípravku NovoThirteen[®], naředěného 6,0 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %, lze vypočítat podle následujícího vzorce:

$$\text{Objem dávky naředěného přípravku NovoThirteen[®] v ml} = 0,117 \times \text{tělesná hmotnost pacienta v kilogramech.}$$

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

V tabulce níže jsou uvedeny výpočty injekčních objemů přípravku NovoThirteen[®] (v ml) naředěného 6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 % v porovnání s intervalem tělesné hmotnosti (v kg) u dětí s tělesnou hmotností nižší než 24 kg.

Pacienti v rámci daného intervalu tělesné hmotnosti dostávají všichni stejnou dávku.

Interval tělesné hmotnosti (kg)	Injekční objem naředěného přípravku (ml)
1,7 – 2,5	0,20
2,6 – 3,3	0,30
3,4 – 4,2	0,40
4,3 – 5,0	0,50
5,1 – 5,9	0,60
6,0 – 6,7	0,70
6,8 – 7,6	0,80
7,7 – 8,4	0,90
8,5 – 9,3	1,0
9,4 – 10,2	1,10
10,3 – 11,0	1,20
11,1 – 11,9	1,30
12,0 – 12,7	1,40
12,8 – 13,6	1,50
13,7 – 14,4	1,60
14,5 – 15,3	1,70
15,4 – 16,1	1,80
16,2 – 17,0	1,90
17,1 – 17,8	2,00
17,9 – 18,7	2,10
18,8 – 19,6	2,20
19,7 – 20,4	2,30
20,5 – 21,3	2,40
21,4 – 22,1	2,50
22,2 – 23,0	2,60
23,1 – 23,8	2,70
23,9 – 24,7	2,80

Podrobná informace o použití přípravku je uvedena v informační brožurce pro pacienta „Vlastnosti přípravku, příprava a podání“.

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

NovoThirteen[®] – Informační brožurka pro lékaře

5. Důležité bezpečnostní informace

Přípravek NovoThirteen[®] 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[®] obsahuje 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.

Neneutralizující protilátky byly pozorovány u čtyř (všichni ve věku do 18 let) z 82 pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII léčených v klinických studiích přípravkem NovoThirteen[®] a v PASS u dítěte s nedostatkem FXIII po několika letech léčby. Neneutralizující protilátky neměly klinický význam.

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.

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

6. Uchovávání

K minimalizaci rizika některých vedlejších účinků je důležité, aby byl přípravek NovoThirteen[®] 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[®] se mohou zvýšit. Zvýšené hladiny aktivovaného přípravku NovoThirteen[®] mohou zvýšit riziko tromboembolických příhod.

Jak je třeba přípravek NovoThirteen[®] uchovávat?

Před přípravou k aplikaci

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

Jakmile přípravek NovoThirteen[®] připravíte k aplikaci

Přípravek NovoThirteen[®] připravený k aplikaci musí být okamžitě použit.

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

V případě, že rekonstituovaný NovoThirteen[®] není použit okamžitě, musí být přípravek zlikvidován. Pokud přípravek nebyl uchováván dle uvedených skladovacích podmínek, nesmí být použit a musí být zlikvidován.

NovoThirteen® – Informační brožurka pro lékaře

7. Záznam výsledků bezpečnosti

Společnost Novo Nordisk A/S provádí PASS za účelem shromáždit důležité doplňující dlouhodobé informace o bezpečnosti a účinnosti.

Nábor do této studie byl dokončen v květnu 2017 a studie měla za cíl zahrnout všechny pacienty léčené v té době přípravkem NovoThirteen®. V rámci center jsou prováděny aktivní kontroly, aby bylo zajištěno shromažďování a hlášení dat o bezpečnosti.

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®, 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 / +420 233 089 627.

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[®]. Účelem těchto edukačních materiálů pro pacienty je vytvořit u pacientů povědomí o riziku embolických a tromboembolických příhod ve spojení s nesprávným uchováváním přípravku NovoThirteen[®] a povědomí o riziku použití mimo schválené indikace, a snížit tak výskyt embolických a trombotických příhod ve spojení s nesprávným uchováváním přípravku NovoThirteen[®].

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

NovoThirteen[®] – Informační brožurka pro lékaře

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.

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 profylaktická léčba krvácení u pacientů s vrozeným deficitem podjednotky A faktoru XIII. 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).

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

Při podávání přípravku NovoThirteen pediatrickým pacientům není nutná úprava dávky. Platí, že má být použita dávka 35 IU/kg tělesné hmotnosti (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 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

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).

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 (on demand)

V pozdní fázi klinického vývoje byla dle protokolu povolena léčba akutního krvácení nebo krvácení během profylaxe v případě potřeby (on demand). U jednoho pacienta byla použita léčba on demand ve fázi 3b prodloužené studie (F13CD-3720). Léčba on demand také následovala v neintervenci post-autorizační studii bezpečnosti (NN1841-3868). Dokud nebudou dostupné další výsledky, je nutno zvážit v těchto situacích alternativní léčbu.

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 rekonstituovaným přípravkem je třeba zacházet v souladu s informacemi uvedenými v bodě 6.3. Je třeba zabránit nesprávnému uchovávání 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 sodíku (23 mg) na injekční lahvičku, tj. v podstatě je „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

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 během těhotenství zvážit.

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 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

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. Následně přerušeni 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek .

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: Antikoagulanca, 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 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 0,138 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.

Pediatriká 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Poločas přípravku NovoThirteen byl hodnocen ve studii F13CD-1725 z omezeného schématu odebírání vzorků krve 1 hodinu, 14 dnů a 28 dnů po podání dávky. Na základě aktivity FXIII změřené Berichromovým testem u pacientů s vrozeným nedostatkem FXIII byl odhadovaný geometrický průměrný 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.

Pediatriká populace

Ve farmakokinetické studii u 6 dětí (ve věku od 1 roku do méně než 6 let) s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII byla intravenózně podána jednorázová dávka 35 IU/kg přípravku NovoThirteen. Průměrný $t_{1/2}$ faktoru XIII byl přibližně 15 dní (rozmezí 10 až 25 dní). Průměrná clearance u dětí v této studii byla 0,15 ml/h/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 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 na 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 uchovávání

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 rekonstituuje pomocí přibaleného adaptéru na injekční lahvičku.

Připojte adaptér injekční lahvičky k lahvičce s rozpouštědlem (voda na 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.

Nasad'te 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 nesměřuje přímo na prášek. Mohlo by to způsobit napěnění.

Jemným kroužením injekční lahvičkou rozpust'te 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 zabarven. 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.

Naředený 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 naředené 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:

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2017

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.
© 2018 Novo Nordisk Healthcare AG, Curych, Švýcarsko.
Zinc number: HQMMA/N13/0518/0005/ May 2018

Schváleno SÚKL 10/2018