

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoThirteen 2500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene catridecacog (fattore di coagulazione XIII ricombinante) (rDNA): 2500 UI per 3 ml, dopo la ricostituzione corrispondente a una concentrazione di 833 UI/ml. L'attività specifica di NovoThirteen è di circa 165 UI/mg di proteina.

Il principio attivo è prodotto in cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) con tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca e il solvente è limpido e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti con deficit congenito della subunità A del fattore XIII. Trattamento di episodi emorragici intercorrenti durante la profilassi regolare. NovoThirteen può essere usato in pazienti di tutte le età.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dei disordini rari della coagulazione. Il deficit congenito della subunità A del fattore XIII deve essere confermato da procedure diagnostiche che includono l'attività e la determinazione del titolo anticorpale del fattore XIII e la genotipizzazione se applicabile.

#### Posologia

La potenza di questo medicinale è espressa in unità internazionali (UI). Sebbene espressa nelle stesse unità (UI), la posologia di NovoThirteen è diversa dallo schema posologico degli altri prodotti contenenti fattore XIII (vedere paragrafo 4.4).

#### *Profilassi*

La dose raccomandata per il trattamento di profilassi è di 35 UI/kg di peso corporeo una volta al mese (ogni 28 giorni  $\pm$  2 giorni), somministrata in bolo endovenoso.

#### *Trattamento delle emorragie*

Se si verifica un'emorragia intercorrente durante la profilassi regolare, si raccomanda di trattare con una singola dose di 35 UI/kg di peso corporeo somministrata in bolo endovenoso.

Se si verifica un'emorragia in un paziente che non si sottopone a profilassi regolare, può essere somministrata una singola dose di 35 UI/kg di peso corporeo in bolo endovenoso a discrezione del medico curante al fine di controllare l'emorragia (vedere il paragrafo 4.4 "Trattamento su richiesta").

Sulla base dell'attuale concentrazione di NovoThirteen, il volume (in millilitri) da somministrare in pazienti che pesano almeno 24 kg può essere calcolato tramite la seguente formula:

Volume della dose in ml = 0,042 x peso corporeo del soggetto (kg)

Un aggiustamento della dose può essere considerato necessario dal medico in alcune situazioni in cui la prevenzione del sanguinamento non è appropriatamente coperta dalla dose raccomandata di 35 UI/kg/mese. Quest'aggiustamento della dose deve essere basato sui livelli di attività del fattore XIII.

Si raccomanda di monitorare i livelli di attività di NovoThirteen usando il test di attività standard per il fattore XIII.

#### *Chirurgia minore*

Si raccomanda di effettuare interventi chirurgici minori, inclusa l'estrazione dentaria, al dosaggio profilattico. Altrimenti, se necessario, può essere somministrata una dose aggiuntiva. La dose deve essere basata sui livelli di attività di FXIII.

#### Popolazione pediatrica

Quando NovoThirteen è usato in pazienti in età pediatrica, nessun aggiustamento della dose è necessario e deve essere usata la dose di 35 UI/kg di peso corporeo sia per la profilassi che per il trattamento delle emorragie (vedere paragrafo 5.2 'Popolazione pediatrica').

Tuttavia, se il paziente in età pediatrica pesa meno di 24 kg, per gestire la dose nei bambini piccoli, NovoThirteen ricostituito deve essere ulteriormente diluito con 6 ml di cloruro di sodio per soluzione iniettabile allo 0,9% (vedere paragrafo 6.6 'Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Uso nella popolazione pediatrica').

Il volume della dose per i bambini piccoli può essere calcolato utilizzando la seguente formula:

Volume della dose in ml = 0,117 x kilogrammo di peso corporeo.

Il calcolo del fattore di correzione 0,117 è legato alla quantità esatta del prodotto e non al valore nominale del prodotto.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

#### Modo di somministrazione

##### Uso endovenoso.

La preparazione deve essere somministrata immediatamente dopo la ricostituzione in bolo endovenoso lento a una velocità massima di 2 ml/minuto, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Considerando che la posologia e la concentrazione del fattore XIII in NovoThirteen sono diverse dagli altri prodotti contenenti fattore XIII, deve essere fatta particolare attenzione nel calcolo della dose appropriata per i singoli pazienti (vedere la formula del volume della dose fornita nel paragrafo 4.2).

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Deficit congenito della subunità B del fattore XIII

In pazienti con deficit del fattore XIII, NovoThirteen non è efficace se utilizzato per il trattamento di profilassi mensile delle emorragie nei pazienti con deficit congenito della subunità B del fattore XIII. Il deficit della subunità B del fattore XIII è associato a un'emivita molto ridotta della subunità A attiva somministrata farmacologicamente. Il deficit della subunità dei pazienti deve essere determinato prima del trattamento con procedure diagnostiche appropriate incluse l'attività e la determinazione del titolo anticorpale del fattore XIII e, se applicabile, la genotipizzazione.

### Trattamento al bisogno

Il trattamento al bisogno in pazienti non in trattamento di profilassi non è stato studiato nel programma di sviluppo clinico.

### Reazioni allergiche

Poiché NovoThirteen contiene una proteina ricombinante, può causare reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche. I pazienti devono essere informati dei segni precoci di reazioni di ipersensibilità (compresi orticaria, orticaria generalizzata, senso di pesantezza al torace, sibilo, ipotensione) e anafilassi. Se si verificano reazioni allergiche o di tipo anafilattico, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e non si devono somministrare ulteriori trattamenti con NovoThirteen.

### Formazione di inibitori:

La formazione di inibitori contro NovoThirteen non è stata rilevata negli studi clinici. Si possono sospettare inibitori in caso di assenza di risposta terapeutica che si osserva come emorragia o dimostrata tramite risultati di laboratorio inclusa l'attività del fattore XIII che non raggiunge i livelli previsti. Se si sospetta la presenza di inibitori è necessario eseguire l'analisi degli anticorpi.

I pazienti nei quali è nota la presenza di anticorpi neutralizzanti contro il fattore XIII non devono essere trattati con il fattore XIII ricombinante senza un attento monitoraggio.

### Rischio tromboembolico:

Il prodotto ricostituito deve essere maneggiato in conformità con il paragrafo 6.3. Deve essere evitata la conservazione inappropriata del prodotto dopo la ricostituzione poiché può determinare una perdita della sterilità e livelli aumentati di NovoThirteen attivato non-proteoliticamente. Livelli aumentati di NovoThirteen attivato possono aumentare il rischio di trombosi.

In caso di predisposizione a trombosi, è necessario prestare attenzione poiché NovoThirteen ha un effetto stabilizzante sulla fibrina. Può verificarsi una stabilizzazione del trombo che determina un maggiore rischio di occlusioni dei vasi.

### Compromissione della funzionalità epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica non sono stati studiati. NovoThirteen potrebbe non essere efficace nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica se questa è tanto grave da comportare livelli ridotti delle subunità B del fattore XIII. I livelli di attività del fattore XIII devono essere monitorati nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

### Pazienti anziani

L'esperienza clinica nella somministrazione di NovoThirteen in pazienti anziani affetti da deficit congenito del fattore XIII è limitata.

### Insufficienza renale

I pazienti affetti da insufficienza renale che richiede la dialisi non sono stati esaminati negli studi clinici.

### Contenuto di sodio

Il medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, indicando che è essenzialmente ‘senza sodio’.

#### 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili dati clinici sull'interazione tra NovoThirteen e altri medicinali.

Sulla base dello studio pre-clinico (vedere paragrafo 5.3) si consiglia di non combinare NovoThirteen ed il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono studi su donne in gravidanza relativi ai rischi associati al farmaco. Esistono dati limitati sull'uso clinico di NovoThirteen in donne in gravidanza e i dati disponibili non mostrano alcun effetto negativo sulla salute del feto/neonato o per la donna in gravidanza. L'uso di NovoThirteen può essere preso in considerazione durante la gravidanza solo se chiaramente indicato.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con NovoThirteen (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Non è noto se rFXIII sia escreto nel latte materno. L'escrezione di rFXIII nel latte non è stata studiata negli animali. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con NovoThirteen tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con NovoThirteen per la madre.

##### Fertilità

Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi negli studi pre-clinici. Non esistono dati sul potenziale effetto sulla fertilità negli esseri umani.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NovoThirteen non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequente è ‘cefalea’ riportata nel 37% dei pazienti.

##### Tabella delle reazioni avverse

In studi clinici, NovoThirteen è stato somministrato in 82 pazienti affetti da deficit congenito della subunità A del fattore XIII (3112 dosi di NovoThirteen).

La descrizione della frequenza di tutte le reazioni avverse identificate negli 82 pazienti affetti da deficit congenito del fattore XIII esposti negli studi clinici sono presentate nella tabella seguente secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Leucopenia e neutropenia aggravata
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Cefalea
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dolore agli arti
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Dolore nel sito di iniezione
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Anticorpi non neutralizzanti
Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Aumento del D-dimero della fibrina

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un paziente con neutropenia preesistente ha manifestato un lieve peggioramento della neutropenia e leucopenia durante il trattamento con NovoThirteen. In seguito all'interruzione di NovoThirteen la conta dei neutrofili è tornata ai livelli simili a quelli precedenti al trattamento con NovoThirteen.

Gli anticorpi non neutralizzanti sono stati osservati in 4 degli 82 pazienti esposti affetti da deficit congenito del fattore XIII. I quattro eventi di anticorpi non neutralizzati si sono verificati in pazienti di età inferiore a 18 anni (8, 8, 14 e 16 anni). Tali anticorpi sono stati rilevati all'inizio del trattamento con NovoThirteen. A tutti e 4 i pazienti sono state somministrate almeno 2 dosi di NovoThirteen. 3 dei pazienti hanno interrotto lo studio e sono tornati al loro precedente trattamento.

Uno ha continuato il trattamento con rFXIII e il livello degli anticorpi è sceso sotto il limite di rilevazione. Gli anticorpi non hanno mostrato azione inibitoria e i pazienti non hanno manifestato eventi avversi o emorragie in associazione a questi anticorpi. La presenza degli anticorpi è stata transitoria in tutti i pazienti.

Un soggetto sano ha sviluppato anticorpi non neutralizzanti transitori a basso titolo dopo aver assunto la prima dose di NovoThirteen. Gli anticorpi non hanno svolto un'attività inibitoria e il soggetto non ha manifestato eventi avversi o emorragie in associazione con questi anticorpi. Gli anticorpi sono scomparsi al follow-up a 6 mesi.

In tutti i casi, nessun significato clinico è stato associato agli anticorpi non neutralizzanti.

In uno studio di sicurezza post-autorizzativo, in un bambino con carenza congenita di FXIII dopo diversi anni di trattamento con NovoThirteen, sono stati osservati anticorpi non neutralizzanti transitori. Nessun riscontro clinico è stato associato alla presenza di questi anticorpi.

#### Popolazione pediatrica

21 pazienti erano di età compresa tra 6 e meno di 18 anni e 6 pazienti erano di età inferiore ai 6 anni (per un totale di 986 esposizioni a NovoThirteen in soggetti pediatrici (meno di 18 anni di età)). Durante gli studi clinici, le reazioni avverse sono state più frequentemente riportate in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni rispetto agli adulti. Reazioni avverse gravi si sono verificate in 3 pazienti (14%) di età compresa tra 6 e 18 anni rispetto alle reazioni avverse gravi verificatesi in 0 pazienti sopra 18 anni. Quattro segnalazioni di anticorpi non neutralizzanti sono stati segnalati all'inizio del trattamento in pazienti da 6 a 18 anni. 3 di questi pazienti hanno interrotto lo studio per reazione avversa.

In pazienti al di sotto di 6 anni, non sono stati riportati sviluppo di anticorpi anti-rFXIII, eventi avversi tromboembolici o altri problemi di sicurezza.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'allegato V.

#### 4.9 Sovradosaggio

Nei casi segnalati di sovradosaggio di NovoThirteen fino a 2,3 volte, non si sono osservati sintomi clinici.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici, fattore della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD11.

##### Meccanismo d'azione

Nel plasma, il fattore XIII circola come eterotetramero  $[A_2B_2]$  composto da 2 subunità A del fattore XIII e 2 subunità B del fattore XIII, tenute insieme da forti interazioni non covalenti. La subunità B del fattore XIII agisce come molecola di trasporto per la subunità A del fattore XIII nel circolo sanguigno ed è presente in eccesso nel plasma. Quando la subunità A del fattore XIII è legata alla subunità B del fattore XIII  $[A_2B_2]$ , l'emivita della subunità A del fattore XIII  $[A_2]$  è prolungata. Il fattore XIII è un proenzima (pro-transglutaminasi) che viene attivato dalla trombina in presenza di  $Ca^{2+}$ . L'attività enzimatica risiede nella subunità A del fattore XIII. Dopo l'attivazione, la subunità A del fattore XIII si dissocia dalla subunità B del fattore XIII, esponendo quindi il sito attivo della subunità A del fattore XIII. La transglutaminasi attiva reticola la fibrina e le altre proteine determinando una maggiore forza e resistenza meccanica alla fibrinolisi del coagulo di fibrina e contribuisce ad aumentare l'adesione delle piastrine e del coagulo al tessuto lesionato.

NovoThirteen è un ricombinante del fattore XIII subunità A prodotto in cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) da tecnologia di DNA ricombinante. E' strutturalmente identico alla subunità A  $[A_2]$  del fattore XIII umano. NovoThirteen (subunità A) si lega alla subunità B libera del fattore XIII umano formando un eterotetramero  $[rA_2B_2]$  con un'emivita simile alla molecola endogena  $[A_2B_2]$ .

##### Effetti farmacodinamici

Attualmente non sono presenti marker in grado di valutare quantitativamente la farmacodinamica *in vivo* del fattore XIII. I risultati dei test standard di coagulazione sono normali così come la qualità del coagulo interessato. Un test di solubilità del coagulo viene ampiamente utilizzato come indicatore del deficit del fattore XIII, ma si tratta di un test qualitativo e, quando viene eseguito correttamente, è positivo solo se l'attività del fattore XIII nel campione è prossima allo zero.

NovoThirteen ha mostrato le stesse proprietà farmacologiche nel plasma del fattore XIII endogeno.

##### Efficacia clinica e sicurezza

Uno studio cardine prospettico in aperto a braccio singolo di fase 3 (F13CD-1725) condotto su 41 pazienti affetti da deficit della subunità A del fattore XIII è stato realizzato per analizzare l'efficacia emostatica del fattore XIII ricombinante nei pazienti con deficit congenito del fattore XIII in termini di tasso di episodi emorragici che richiedono il trattamento con un prodotto contenente il fattore XIII. Lo schema della dose usato è stato di 35 UI/kg/mese (ogni 28 giorni  $\pm$  2 giorni). Cinque episodi emorragici con esigenza di trattamento con un prodotto contenente il fattore XIII sono stati osservati in quattro pazienti durante il trattamento con rFXIII nello studio.

Il tasso medio determinato di emorragie che richiedono trattamento è 0,138 per anno-persona. Nell'analisi dell'endpoint primario relativa al periodo di riferimento, il tasso corretto per età (numero per anno-persona) delle emorragie che richiedono trattamento durante il periodo di trattamento con rFXIII era 0,048/anno (95% IC: 0,009 - 0,250; stima basata sul modello corrispondente all'età media della popolazione in studio di 26,4 anni per 41 pazienti).

Nello studio clinico F13CD-1725 estensione dello studio F13CD-3720, il tasso corretto per età delle emorragie che richiedono trattamento con un prodotto contenente il fattore FXIII è stato stimato di 0,021 emorragie per anno-persona [95% di IC: 0,0062 - 0,073] (stima basata sul modello corrispondente all'età media della popolazione in studio di 31 anni).

I tassi grezzi di emorragie, non aggiustati per età, nei due studi clinici, F13CD-1725 e F13CD-3720, sono stati rispettivamente di 0,138 e 0,043, corrispondente ad un totale di 13 emorragie su 223 anni-persona e a un tasso aggregato di 0,058.

Per studiare la sicurezza a lungo termine di rFXIII è stato condotto uno studio di sicurezza post-autorizzativo NN1841-3868 della durata di 6 anni su 30 pazienti con deficit della subunità A del Fattore XIII. Non sono stati identificati problemi di sicurezza. Cinque episodi emorragici traumatici in quattro pazienti sono stati trattati con rFXIII durante la profilassi.

Il tasso medio di episodi emorragici che richiedono trattamento con FXIII è stato di 0,066 sanguinamenti per paziente all'anno (IC al 95%: 0,029 - 0,150).

#### *Interventi chirurgici minori*

Sei pazienti hanno avuto un totale di 9 interventi chirurgici minori durante lo studio di sicurezza post-autorizzativo NN1841-3868. Sette dei 9 casi di chirurgia minore si sono verificati 0-3 giorni dopo l'ultima dose profilattica di rFXIII e rFXIII è stato somministrato nel postoperatorio in 1 caso. Negli ultimi 2 dei 9 casi, l'ultima dose profilattica è stata somministrata 12-15 giorni prima dell'intervento chirurgico e una dose singola aggiuntiva di rFXIII rispettivamente di 23,2 UI/kg e 21,4 UI/kg è stata somministrata prima dell'intervento. In 8 dei 9 casi la risposta emostatica è stata segnalata come buona o eccellente. Il risultato non è stato riportato per l'ultimo caso.

Nello studio F13CD-3720, studio di estensione allo studio pivotale di fase 3 F13CD-1725, 12 interventi chirurgici minori sono stati eseguiti in 9 pazienti. Tutti gli interventi chirurgici hanno avuto luogo entro 1-21 giorni dall'ultima dose profilattica di rFXIII. Non sono state somministrate dosi aggiuntive. Il risultato in tutti e 12 i casi è stato favorevole.

#### Popolazione pediatrica

L'analisi dei dati dei pazienti in età pediatrica coinvolti negli studi clinici non ha evidenziato nessuna differenza nella risposta al trattamento secondo l'età.

Ventuno bambini di età compresa tra 6 e 18 anni e sei bambini di età inferiore a 6 anni sono stati trattati con NovoThirteen per un totale di 986 esposizioni.

Bambini oltre i 6 anni sono stati osservati nello studio di fase 3 (F13CD-1725) e l'estensione dello studio (F13CD-3720) per valutare la sicurezza della terapia sostitutiva mensile di NovoThirteen.

6 pazienti al di sotto di 6 anni sono stati osservati in uno studio di fase 3b di farmacocinetica a dose singola (F13CD-3760) e successivamente sono stati inclusi nello studio di follow-up a lungo termine (F13CD-3835) per valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia sostitutiva mensile di NovoThirteen. Nessun episodio di sanguinamento che ha richiesto un trattamento è stato rilevato nei pazienti al di sotto dei 6 anni durante 17 anni di follow-up cumulativi, per un totale di 214 dosi.

La dose consigliata di 35 UI/kg ha mostrato essere idonea nel fornire copertura emostatica in questa giovane popolazione.



Nello studio di sicurezza post-autorizzativo NN1841-3868, sono stati arruolati 13 bambini di età inferiore a 18 anni. Nel complesso, non sono state osservate differenze nella risposta al trattamento o nel profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica rispetto alla popolazione adulta.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) allo stato stazionario di NovoThirteen è stata valutata in pazienti con deficit congenito della subunità A del Fattore XIII dopo somministrazione di 35 UI/kg di NovoThirteen e.v. ogni 4 settimane. I parametri di PK si basano sull'attività del FXIII misurata dal dosaggio Berichrom. I parametri di PK sono riepilogati nella tabella seguente.

<b>Parametri di PK allo stato stazionario Media geometrica (intervallo)</b>	<b>Studio F13CD-3720</b>
Numero di soggetti	23
Età (anni)	30,7 (7-58)
Genere	5F+18M
C <sub>max</sub> (UI/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C <sub>28days</sub> (UI/ml)	0,16 (0,03-0,32)
AUC <sub>0-inf</sub> (UI*h/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
t <sub>½</sub> (giorni)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (h)	478 (344-1028)

C<sub>max</sub>: massima concentrazione plasmatica

C<sub>28days</sub>: concentrazione plasmatica 28 giorni dopo la somministrazione

AUC<sub>0-inf</sub>: area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo di somministrazione a infinito

CL: clearance

V<sub>ss</sub>: volume apparente di distribuzione

t<sub>½</sub>: emivita di eliminazione terminale

MRT: tempo medio di permanenza.

### Popolazione pediatrica

La PK a dose singola di NovoThirteen è stata studiata in 6 bambini di età inferiore ai 6 anni con deficit congenito della subunità A del Fattore XIII dopo una singola dose e.v. di 35 UI/kg. I parametri di PK sono presentati nella tabella sottostante.

<b>Parametri di PK a dose singola Media geometrica (intervallo)</b>	<b>Studio F13CD-3760 Pazienti pediatrici</b>
---	--

Numero di soggetti	6
Età (anni)	2,7 (1-4)
Genere	3F+3M
C <sub>max</sub> (UI/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C <sub>30days</sub> (UI/ml)	0,21 (0,05)#
AUC <sub>0-inf</sub> (UI*h/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t <sub>½</sub> (giorni)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (h)	575 (383-871)

# Media (DS)

C<sub>max</sub>: concentrazione plasmatica massima

C<sub>30days</sub>: concentrazione plasmatica 30 giorni dopo la somministrazione

AUC<sub>0-inf</sub>: area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo di somministrazione a infinito

CL: clearance

V<sub>ss</sub>: volume apparente di distribuzione

t<sub>½</sub>: emivita di eliminazione terminale

MRT: tempo medio di permanenza.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza e tossicità a dose ripetuta. Tutte le evidenze nel programma di sicurezza pre-clinico sono state associate agli effetti farmacologici eccessivi attesi (trombosi generale, necrosi ischemica e infine mortalità) di rFXIII e del fattore FXIII ricombinante attivato non proteoliticamente a livelli di dose superiori (>48 volte) alla massima dose clinica consigliata di 35 UI/kg.

Un potenziale effetto sinergico dovuto al trattamento combinato con rFXIII e rFVIIa in un modello avanzato cardiovascolare nella scimmia cynomolgus ha portato ad un'esagerata farmacologia (trombosi e morte) ad un dosaggio più basso rispetto alla somministrazione dei singoli composti.

Non sono stati condotti sugli animali studi di tossicità sulla riproduzione o sullo sviluppo. Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi negli studi di tossicità a dose ripetuta.

Il potenziale di genotossicità o cancerogenicità non è stato studiato poiché il fattore XIII ricombinante è una proteina endogena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Cloruro di sodio

Saccarosio

Polisorbato 20  
L-istidina  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)  
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Solvente:

acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Dopo la ricostituzione il medicinale deve essere somministrato separatamente e non miscelato con soluzioni per infusione né somministrato in flebo.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente a causa del rischio di contaminazione microbiologica.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere (2500UI) in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo in gomma (clorobutile) e 3,2 ml di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo di gomma (bromobutile) e un adattatore del flaconcino per la ricostituzione.

Confezione da 1.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Istruzioni per l'uso di Novo Thirteen

Per ricostituire e somministrare questo prodotto sono necessari i seguenti strumenti: una siringa da 10 ml o di dimensioni appropriate in base al volume di iniezione, tamponi imbevuti di alcool, l'adattatore per flaconcini in dotazione e un set per infusione (tubi, ago a farfalla).

### Preparazione della soluzione

Utilizzare sempre una tecnica asettica. Prima di iniziare, è importante lavarsi le mani. Lasciare che i flaconcini di polvere e solvente raggiungano una temperatura non superiore a 25°C tenendoli fra le mani. Pulire i tappi in gomma sui flaconcini con i tamponi imbevuti di alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.

Il prodotto è ricostituito usando l'adattatore per flaconcini in dotazione.

Attaccare l'adattatore al flaconcino del solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Fare attenzione a non toccare la punta dell'adattatore.

Tirare lo stantuffo per aspirare un volume d'aria uguale a quello del solvente nel flaconcino del solvente

Avvitare saldamente la siringa all'adattatore sul flaconcino del solvente. Iniettare l'aria nel flaconcino spingendo lo stantuffo finché non si incontra una netta resistenza.

Mantenere la siringa e il flaconcino del solvente capovolti. Tirare lo stantuffo per aspirare il solvente nella siringa.

Rimuovere il flaconcino di solvente vuoto inclinando la siringa con l'adattatore agganciato.

Collegare (a scatto) l'adattatore per flaconcini ancora attaccato alla siringa sul flaconcino della polvere. Premere lentamente lo stantuffo per iniettare il solvente nel flaconcino della polvere. Assicurarsi di non dirigere il flusso di solvente direttamente sulla polvere di NovoThirteen per evitare la formazione di schiuma.

Ruotare delicatamente il flaconcino finché tutta la polvere non si è completamente dissolta. Non agitare il flaconcino per evitare la formazione di schiuma. Prima della somministrazione si deve controllare che NovoThirteen non presenti particelle e alterazioni del colore. Se si nota una di queste condizioni, gettare il prodotto.

NovoThirteen ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

Se occorre una dose maggiore, ripetere la procedura con un'altra siringa finché non si raggiunge la dose necessaria.

Se il paziente pesa meno di 24 kg, NovoThirteen ricostituito deve essere diluito con 6 ml di sodio cloruro per soluzione iniettabile allo 0,9% (vedere il paragrafo Uso nella popolazione pediatrica per altre istruzioni dettagliate sulla diluizione).

#### Informazioni importanti

Una volta preparato, NovoThirteen soluzione iniettabile deve essere utilizzato immediatamente.

#### Iniezione della soluzione

Assicurarsi che lo stantuffo sia premuto fino in fondo prima di capovolgere la siringa (potrebbe essere stato spinto verso l'esterno dalla pressione nel flaconcino). Mantenere siringa e flaconcino capovolti e tirare lo stantuffo per aspirare la quantità calcolata per l'iniezione.

Svitare l'adattatore con il flaconcino.

Ora il prodotto è pronto per l'iniezione.

Smaltire in sicurezza siringa, adattatore per flaconcini, set per infusione e flaconcini. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale.

#### Uso nella popolazione pediatrica

#### **Diluizione del prodotto ricostituito con cloruro di sodio per soluzione iniettabile allo 0,9%**

Se il paziente in età pediatrica pesa meno di 24 kg, per poter gestire la dose nei bambini piccoli, NovoThirteen ricostituito deve essere diluito con 6 ml di cloruro di sodio per soluzione iniettabile allo 0,9% (vedere paragrafo 4.2 'Posologia e modo di somministrazione – Popolazione pediatrica').

Per diluire NovoThirteen ricostituito sono necessari i seguenti strumenti: un flaconcino contenente cloruro di sodio per soluzione iniettabile allo 0,9%, una siringa da 10 ml e tamponi imbevuti di alcool.

#### Istruzioni generali per la diluizione

La diluizione deve essere effettuata secondo tecniche di asetticità.

Aspirare con attenzione nella siringa da 10 ml esattamente 6 ml di cloruro di sodio per soluzione iniettabile allo 0,9%.

Lentamente iniettare 6 ml di cloruro di sodio per soluzione iniettabile allo 0,9% nel flaconcino di NovoThirteen ricostituito.

Agitare delicatamente il flaconcino per miscelare la soluzione.

La soluzione diluita è limpida e incolore. Controllare che la soluzione iniettabile non presenti particelle solide o cambiamento di colore. Se ciò si verifica, gettare la soluzione.

Dopo la diluizione procedere come indicato al paragrafo 'Iniettare la soluzione'.

Qualsiasi materiale residuo del prodotto diluito deve essere gettato immediatamente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/775/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 dicembre 2012

Data dell'ultimo rinnovo: 24 maggio 2017

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDO L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato e nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del