

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NovoThirteen 2.500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 2.500 UI por 3 ml de catridecacog (factor XIII de coagulación recombinante) (ADNr), que después de la reconstitución corresponden a una concentración de 833 UI/ml. La actividad específica de NovoThirteen es aproximadamente de 165 UI/mg de proteína.

El principio activo es producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco y el disolvente es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis a largo plazo de hemorragias en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII.

Tratamiento de hemorragias intercurrentes durante la profilaxis regular.

NovoThirteen se puede utilizar en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemorrágicos raros. La deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII se debe confirmar mediante procedimientos diagnósticos apropiados como la actividad y el inmunoensayo del factor XIII y, si procede, la determinación del genotipo.

Posología

La potencia de este medicamento se expresa en unidades internacionales (UI).

Aunque se expresa en el mismo sistema de unidades (UI), la posología de NovoThirteen es diferente al esquema posológico de otros productos que contienen FXIII (ver sección 4.4).

Profilaxis

La dosis recomendada para el tratamiento profiláctico es 35 UI/kg de peso corporal una vez al mes (cada 28 días \pm 2 días), administrada como inyección en bolo intravenoso.

Tratamiento de hemorragias

Se recomienda tratar con una única dosis de 35 UI/kg de peso corporal administrada como una inyección en bolo intravenoso, si ocurre una hemorragia intercurrente durante la profilaxis regular.

Si la hemorragia ocurre en un paciente no tratado en profilaxis regular, se debe administrar una única dosis de 35 UI/kg de peso corporal como una inyección en bolo intravenoso a discreción del médico para controlar la hemorragia (ver sección 4.4 “Tratamiento a demanda”).

De acuerdo a la concentración real de NovoThirteen, el volumen (en mililitros) que se ha de administrar a los pacientes que pesan al menos 24 kg puede calcularse a partir de la siguiente fórmula:

Volumen de la dosis en ml = 0,042 x peso corporal del sujeto (kg)

El médico puede considerar necesario el ajuste de la dosis en ciertas situaciones donde la prevención de hemorragias no se consiga de forma apropiada con la dosis recomendada de 35 UI/kg/mes. Este ajuste de dosis debe estar basado en los niveles de actividad del FXIII.

Se recomienda monitorizar los niveles de actividad de NovoThirteen con una prueba de FXIII estándar.

Cirugía menor

Se recomienda que en la cirugía menor, incluyendo la extracción dental, se realice con una dosificación profiláctica. De otra manera, si es necesario se podrá administrar una dosis adicional. La dosis se debe estar basada en los niveles de actividad de FXIII.

Población pediátrica

No se requiere un ajuste de dosis cuando se utiliza NovoThirteen en pacientes pediátricos. Se debe utilizar la dosis de 35 UI/kg de peso corporal para tanto la profilaxis como el tratamiento de hemorragias (ver sección 5.2 “Población pediátrica”).

Sin embargo, si el paciente pediátrico pesa menos de 24 kg, NovoThirteen reconstituido se debe diluir adicionalmente con 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable para ajustar la dosis de los niños pequeños (ver sección 6.6 “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones - Uso en la población pediátrica”).

El volumen de la dosis para niños pequeños se puede entonces calcular a partir de la siguiente fórmula:

Volumen de la dosis en ml = 0,117 x peso corporal en kilogramos.

El cálculo del factor de corrección 0,117 está relacionado con la cantidad exacta del producto y no con el valor nominal del producto.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Vía intravenosa.

El producto reconstituido se debe administrar inmediatamente después de la reconstitución como inyección lenta en bolo intravenoso a una velocidad no superior a 2 ml/minuto, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Teniendo en cuenta que la posología y la concentración de FXIII en NovoThirteen son diferentes de las de los otros productos que contienen FXIII, se debe prestar mucha atención al cálculo de la dosis apropiada para cada paciente (ver fórmula de volumen de dosis proporcionada en la sección 4.2).

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Deficiencia de subunidad B FXIII congénita

En pacientes con deficiencia de FXIII, NovoThirteen no es efectivo si se utiliza como tratamiento mensual profiláctico de hemorragias en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad B del FXIII. La deficiencia de la subunidad B del FXIII está asociada a una vida media muy reducida de la subunidad A farmacológicamente activa administrada. Se debe determinar la deficiencia de subunidad de los pacientes antes de que se inicie el tratamiento, mediante procedimientos diagnósticos apropiados como la actividad y el inmunoensayo del factor XIII y, si procede, la determinación del genotipo.

Tratamiento a demanda

No se ha estudiado el tratamiento a demanda de pacientes no tratados en profilaxis en un programa de desarrollo clínico .

Reacciones alérgicas

Como NovoThirteen contiene una proteína recombinante puede producir reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas. Se debe informar a los pacientes de los síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad (como urticaria localizada o generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión) y anafilaxis. Se debe suspender la administración inmediatamente si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico y no se debe continuar el tratamiento con NovoThirteen.

Formación de inhibidores:

En los ensayos clínicos no se ha detectado la formación de inhibidores en el tratamiento con NovoThirteen. Se puede sospechar de la presencia de inhibidores en el caso de haber una falta de respuesta terapéutica que se hace evidente en forma de hemorragias o se demuestra mediante resultados analíticos por ejemplo que la actividad del FXIII no alcance los niveles esperados. Si se sospecha de la formación de inhibidores se debe realizar un análisis de anticuerpos.

No se debe tratar con NovoThirteen a los pacientes cuyos anticuerpos neutralicen el FXIII sin una estrecha monitorización.

Riesgo tromboembólico

El producto reconstituido debe manipularse de acuerdo con la sección 6.3.

Se debe evitar la conservación incorrecta del producto una vez reconstituido ya que puede dar lugar a una pérdida de esterilidad y a un aumento de los niveles de NovoThirteen activado de forma no proteolítica. Unos niveles mayores de NovoThirteen activado pueden incrementar el riesgo de trombosis.

Cuando exista una predisposición a padecer una trombosis, se debe tener cuidado dado el efecto estabilizador de la fibrina de NovoThirteen. Se puede producir una estabilización del trombo, dando lugar a un mayor riesgo de oclusiones de los vasos.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática. NovoThirteen puede no resultar eficaz en pacientes con insuficiencia hepática si la insuficiencia hepática es lo suficientemente grave como para disminuir los niveles de subunidad B del FXIII. Se deben controlar los niveles de actividad del FXIII en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en la administración de NovoThirteen en pacientes de edad avanzada con deficiencia congénita de FXIII es limitada.

Insuficiencia renal

No se han estudiado en ensayos clínicos pacientes con insuficiencia renal que necesitan diálisis.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por inyección, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay datos clínicos disponibles sobre la interacción entre NovoThirteen y otros medicamentos.

De acuerdo a los datos del estudio no clínico (ver sección 5.3) no se recomienda combinar NovoThirteen y FVII recombinante activado (rFVIIa).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas que investiguen los riesgos asociados al medicamento. Existen datos limitados del uso clínico de NovoThirteen en mujeres embarazadas y los datos disponibles no muestran ningún efecto negativo en la salud del feto/recién nacido o de la mujer embarazada. Se puede considerar el uso de NovoThirteen durante el embarazo solo si está claramente indicado.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con NovoThirteen (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el principio activo rFXIII se excreta en la leche materna humana. La excreción del rFXIII en la leche no se ha estudiado en animales. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con NovoThirteen teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con NovoThirteen para la madre.

Fertilidad

No se han observado efectos sobre los órganos reproductivos en los estudios no clínicos. No hay datos sobre un posible efecto sobre la fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NovoThirteen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El efecto adverso más frecuente es “cefalea”, notificado en un 37% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos, se administró NovoThirteen a 82 pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII (3.112 dosis de NovoThirteen).

Las descripciones de las frecuencias de todas las reacciones adversas identificadas en 82 pacientes con deficiencia congénita de FXIII expuestos en los ensayos clínicos se presentan en la tabla a continuación según la clasificación por órganos y sistemas.

Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
--	--

<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	<i>Leucopenia y empeoramiento de la neutropenia</i>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	Cefalea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	Dolor en las extremidades
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	Dolor en la zona de inyección
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Anticuerpos no neutralizantes
<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	Aumento del dímero-D de la fibrina

Descripción de determinadas reacciones adversas

Un paciente con neutropenia preexistente experimentó un empeoramiento leve de la neutropenia y leucopenia durante el tratamiento con NovoThirteen. Después de interrumpir la administración de NovoThirteen el recuento de neutrófilos del paciente volvió a niveles similares a los anteriores al tratamiento con NovoThirteen.

Se han observado anticuerpos no neutralizantes en 4 de los 82 pacientes expuestos con deficiencia congénita de FXIII. Los cuatro casos de anticuerpos no neutralizantes ocurrieron en pacientes menores de 18 años (8, 8, 14 y 16 años). Estos anticuerpos se observaron al comienzo del tratamiento con NovoThirteen. Los 4 pacientes recibieron al menos 2 dosis de NovoThirteen. 3 de los pacientes interrumpieron el ensayo y volvieron a su tratamiento anterior. Uno de ellos continuó recibiendo rFXIII y los anticuerpos descendieron por debajo del límite de detección. Los anticuerpos no tuvieron acción inhibitoria y los pacientes no experimentaron reacciones adversas ni hemorragias asociadas a estos anticuerpos. Los anticuerpos fueron transitorios en todos los pacientes.

Un sujeto sano desarrolló títulos bajos de anticuerpos no neutralizantes transitorios tras recibir la primera dosis de NovoThirteen. Los anticuerpos no presentaron actividad inhibitoria y el sujeto no experimentó reacciones adversas ni hemorragias asociadas a estos anticuerpos. Los anticuerpos desaparecieron en el seguimiento realizado a los 6 meses.

En todos los casos, se concluyó que los anticuerpos no neutralizantes no tenían significancia clínica.

En un estudio de seguridad posautorización se observaron anticuerpos no neutralizantes transitorios en un niño con deficiencia congénita de FXIII después de varios años de tratamiento con NovoThirteen. No se asociaron signos clínicos con estos anticuerpos.

Población pediátrica

21 pacientes tenían entre 6 y menos de 18 años de edad y 6 pacientes tenían menos de 6 años de edad (un total de 986 exposiciones a NovoThirteen en sujetos pediátricos (menores de 18 años de edad)). En los ensayos clínicos, se notificaron reacciones adversas con más frecuencia en pacientes de entre 6 y menos de 18 años de edad que en adultos. 3 pacientes (14%) de entre 6 y 18 años experimentaron reacciones adversas graves en comparación con 0 pacientes mayores de 18 años que experimentaron reacciones adversas graves. Se notificaron cuatro casos de desarrollo de anticuerpos no neutralizantes al comienzo del tratamiento en pacientes de 6 a 18 años de edad. 3 de estos pacientes interrumpieron el ensayo debido a la reacción adversa.

En pacientes menores de 6 años, no se notificaron ni anticuerpos anti-rFXIII, ni reacciones adversas tromboembólicas u otros problemas de seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han observado síntomas clínicos en los casos notificados de sobredosis de hasta 2,3 veces la dosis recomendada de NovoThirteen.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos, factor de la coagulación sanguínea, código ATC: B02BD11.

Mecanismo de acción

En plasma, el FXIII circula como un heterotetrámero [A₂B₂] compuesto por 2 subunidades A de FXIII y 2 subunidades B de FXIII unidas por fuertes interacciones no covalentes. La subunidad B del FXIII actúa como molécula transportadora de la subunidad A del FXIII en circulación, y está presente en exceso en el plasma. Cuando se liga la subunidad A del FXIII a la subunidad B del FXIII [A₂B₂], se prolonga la vida media de la subunidad A del FXIII [A₂]. FXIII es una proenzima (protransglutaminasa), que se activa por la trombina en presencia de Ca²⁺. La actividad enzimática reside en la subunidad A del FXIII. Tras la activación, la subunidad A del FXIII se disocia de la subunidad B del FXIII y de esa manera expone la zona activa de la subunidad A del FXIII. La transglutaminasa activa enlaza a la fibrina con otras proteínas y produce una mayor fuerza mecánica y resistencia a la fibrinólisis del coágulo de fibrina y contribuye a favorecer la adhesión de plaquetas y coágulos al tejido lesionado.

NovoThirteen es una subunidad A del factor XIII de coagulación recombinante producida en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnología del ADN recombinante. Es estructuralmente idéntica a la subunidad A del FXIII humana [A₂]. NovoThirteen (subunidad A) se une a la subunidad B del FXIII humana libre y da lugar a un heterotetrámero [rA₂B₂] con una vida media similar al [A₂B₂] endógeno.

Efectos farmacodinámicos

En la actualidad no hay marcadores para evaluar cuantitativamente la farmacodinámica *in vivo* del FXIII. Los resultados de las pruebas de coagulación estándar son normales, al igual que la calidad del coágulo afectado. Una prueba de solubilidad del coágulo se usa de forma generalizada como indicador de deficiencia de FXIII, pero la prueba es cualitativa y, cuando se realiza correctamente, la prueba sólo es positiva cuando la actividad de FXIII en la muestra es casi inexistente.

Se ha demostrado que NovoThirteen tiene las mismas propiedades farmacodinámicas en plasma que el FXIII endógeno.

Eficacia clínica y seguridad

Se llevó a cabo un ensayo prospectivo pivotal, abierto, de brazo único, de fase 3 (F13CD-1725) en el que participaron 41 pacientes con deficiencia de la subunidad A del FXIII para investigar la eficacia hemostática del rFXIII en pacientes con deficiencia congénita del FXIII reflejada por la tasa de episodios hemorrágicos que necesitan tratamiento con un medicamento con FXIII. La pauta posológica utilizada fue 35 UI/kg/mes (cada 28 días ±2 días).

En este ensayo, durante el tratamiento con rFXIII, se observaron cinco episodios hemorrágicos que requirieron tratamiento con un medicamento con FXIII en cuatro pacientes.

La tasa media de hemorragias que requirieron tratamiento se estableció en 0,138 por sujeto y año. En el análisis de la variable principal que abarcaba este período, la tasa ajustada por edad (número por sujeto y año) de hemorragias que requirieron tratamiento durante el periodo de tratamiento con rFXIII fue de 0,048/año (95%, IC: 0,009 - 0,250; estimación basada en el modelo estadístico correspondiente a la edad media de 26,4 años para los 41 pacientes).

En el ensayo de extensión F13CD-1725 F13CD-3720, se estimó que la tasa de hemorragias ajustada por edad que requería tratamiento con un producto que contiene FXIII era de 0,021 sangrados por sujeto-año con un IC del 95% de [0,0062; 0,073] (estimación basada en el modelo correspondiente a una edad media de la población de ensayo de 31,0 años).

La tasa bruta de hemorragia en los dos ensayos, F13CD-1725 y F13CD-3720, no ajustada por edad, fue de 0,138 y 0,043 respectivamente, lo que corresponde a un total de 13 hemorragias sobre 223 sujetos-años y una tasa combinada de 0,058.

Se realizó un ensayo posautorización de seguridad NN1841-3868 de 6 años que incluyó 30 pacientes con deficiencia de la subunidad A del FXIII para investigar la seguridad de rFXIII. No se identificaron problemas de seguridad. Durante la profilaxis se trataron con rFXIII cinco episodios de hemorragia traumática en cuatro pacientes.

La media de hemorragias que requirieron tratamiento con FXIII fue de 0,066 sangrados por paciente y año (95% IC: 0,029 - 0,150).

Cirugías menores

Seis pacientes tuvieron un total de 9 cirugías menores durante el ensayo posautorización de seguridad NN1841-3868. Siete de los 9 casos de cirugías menores ocurrieron de 0-3 días después de la última dosis profiláctica de rFXIII y rFXIII se administró en un caso después de la cirugía. En los últimos 2 de los 9 casos, la última dosis profiláctica se administró 12-15 días antes de la cirugía y una única dosis extra de rFXIII antes de la cirugía de 23,2 IU/kg y 21,4 IU/kg respectivamente. La respuesta hemostática en 8 de los 9 casos se notificó como buena o excelente. No se notificó el resultado para el último caso.

En el ensayo F13CD-3720, extensión del ensayo de la fase 3 pivotal F13CD-1725, se realizaron 12 cirugías menores en 9 pacientes. Todas las cirugías se realizaron en 1-21 días después de la última dosis profiláctica de rFXIII. No se administraron dosis adicionales. El resultado de los 12 casos fue favorable.

Población pediátrica

Los análisis de los datos de los pacientes pediátricos incluidos en los ensayos clínicos no han revelado diferencias en la respuesta al tratamiento en función de la edad.

Veintiún niños de entre 6 y menos de 18 años de edad y seis niños menores de 6 años de edad se trataron con NovoThirteen hasta un total de 986 exposiciones.

Los niños mayores de 6 años fueron investigados mediante el ensayo pivotal de fase 3 (F13CD-1725) y el estudio de extensión (F13CD-3720) que evalúa la seguridad de la terapia de reemplazo mensual con NovoThirteen.

Los 6 pacientes menores de 6 años fueron investigados mediante un ensayo farmacocinético de dosis única de fase 3b (F13CD-3760) y después fueron incluidos en el ensayo a largo plazo en curso (F13CD-3835) que evalúa la seguridad y la eficacia de la terapia de reemplazo mensual con NovoThirteen. No se han detectado episodios hemorrágicos que requirieran tratamiento en pacientes menores de 6 años durante los 17 años de seguimiento acumulativo, lo que representa un total de 214 dosis. La dosis sugerida de 35 UI/kg ha demostrado ser apropiada para proporcionar cobertura hemostática en esta población joven.

En el ensayo posautorización de seguridad NN1841-3868, se reclutaron a 13 niños menores de 18 años

de edad. En general, no se observaron diferencias en la respuesta del tratamiento o en el perfil de seguridad en la población pediátrica en comparación con la población adulta.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos (PK por sus siglas en inglés) del estado estacionario de NovoThirteñ en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII tras una dosificación de 35 IU/kg de NovoThirteen i.v. cada 4 semanas. Los parámetros PK se basan en la actividad de FXIII medida por el ensayo de Berichrom. Los parámetros PK se resumen en la siguiente tabla:

Parámetros PK del estado estacionario Media geométrica (rango)	Ensayo F13CD-3720
Número de sujetos	23
Edad (años)	30,7 (7-58)
Género	5F+18M
C _{max} (UI/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C _{28days} (UI/ml)	0,16 (0,03-0,32)
AUC _{0-inf} (UI*h/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V _{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
t _½ (days)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (h)	478 (344-1028)

C_{max}: concentración máxima en plasma

C_{28days}: concentración en plasma 28 days después de la administración

AUC_{0-inf}: área bajo la concentración-curva del tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito

CL: aclaramiento

V_{ss}: volumen aparente de distribución

t_½: semivida de eliminación terminal

MRT: tiempo medio de permanencia

Población pediátrica

En un ensayo PK de dosis única de Novo Thirteen se han investigado a 6 niños menores de 6 años de edad con deficiencia congénita de la subunidad A del FXIII fueron expuestos a una única dosis i.v. de 35 UI/kg. Los parámetros PK se presentan en la siguiente tabla:

Parámetros PK del estado estacionario Media geométrica (rango)	Ensayo F13CD-3720 Pacientes pediátricos
---	--

Número de sujetos	6
Edad (años)	2,7 (1-4)
Género	3F+3M
C _{max} (UI/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{28days} (UI/ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-inf} (UI*h/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t _{1/2} (days)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (h)	575 (383-871)

Media (SD)

C_{max}: concentración máxima en plasma

C_{28days}: concentración en plasma 28 days después de la administración

AUC_{0-inf}: área bajo la concentración-curva del tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito

CL: aclaramiento

V_{ss}: volumen aparente de distribución

t_{1/2}: semivida de eliminación terminal

MRT: tiempo medio de permanencia

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetida. Todos los hallazgos del programa de seguridad no clínica se han relacionado con la farmacología exacerbada prevista (trombosis general, necrosis isquémica y, en última instancia, mortalidad) del rFXIII y del FXIII recombinante y activado de forma no proteolítica a unos niveles de dosis por encima (>48 veces) de la dosis clínica máxima recomendada de 35 UI/kg.

Un efecto sinérgico potencial del tratamiento combinado de rFXIII y rFVIIa en un modelo cardiovascular avanzado en mono cynomolgus dio lugar a una farmacología exacerbada (trombosis y muerte) a un nivel de dosis inferior que al administrar los compuestos de forma individual.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales. No se han observado efectos sobre los órganos reproductivos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas. No se ha estudiado el potencial genotóxico ni la carcinogenicidad pues rFXIII es una proteína endógena.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Cloruro sódico
Sacarosa
Polisorbato 20
L-histidina
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Una vez reconstituido, el producto se debe administrar por separado y no debe mezclarse con soluciones para infusión ni administrarse en goteo.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución, el medicamento se debe utilizar inmediatamente debido al riesgo de contaminación microbiológica.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo (2.500 UI) en un vial (vidrio tipo I) con tapón de goma (clorobutilo) y 3,2 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con tapón de goma (bromobutilo) y un adaptador de vial para la reconstitución. Tamaño de envase de 1.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso de NovoThirteen

Para reconstituir y administrar este medicamento se necesitan los siguientes materiales: una jeringa de 10 ml o del tamaño conveniente según el volumen de la inyección, toallitas impregnadas en alcohol, el adaptador del vial incluido y un equipo de infusión (tubos, aguja mariposa).

Preparación de la solución

Utilice siempre una técnica aséptica. Antes de empezar se debe lavar las manos. Lleve los viales de polvo y disolvente a una temperatura no superior a 25°C, manteniendo los viales en las manos. Limpie los tapones de goma de los viales con una toallita impregnada en alcohol y déjelos secar antes de su uso.

El medicamento se reconstituye usando el adaptador del vial incluido.

Coloque el adaptador del vial en el vial de disolvente (agua para preparaciones inyectables). Tenga cuidado de no tocar la espiga del adaptador del vial.

Tire del émbolo de la jeringa para cargar un volumen de aire equivalente a la cantidad total de disolvente contenida en el vial de disolvente.

Enrosque la jeringa firmemente en el adaptador del vial unido al vial de disolvente. Inyecte aire en el vial presionando el émbolo hasta que sienta una clara resistencia.

Sujete la jeringa con el vial de disolvente boca abajo. Tire del émbolo para extraer el disolvente y pasarlo a la jeringa.

Retire el vial de disolvente vacío inclinando la jeringa con el adaptador del vial.

Ajuste el adaptador del vial, todavía unido a la jeringa, en el vial de polvo, hasta que note un clic. Presione el émbolo lentamente para inyectar el disolvente en el vial de polvo. Asegúrese de no dirigir el chorro de disolvente directamente sobre el polvo, ya que esto produciría espuma.

Haga suaves movimientos circulares con el vial hasta que se disuelva todo el polvo. No agite el vial, ya que esto produciría espuma. NovoThirteen se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas extrañas (externas) y cambios de color antes de su administración. Si se diera alguno de los dos casos, deseche el medicamento.

NovoThirteen reconstituido es una solución transparente e incolora.

Si se necesita una dosis mayor, repita el procedimiento en otra jeringa aparte hasta alcanzar la dosis requerida.

Si el paciente pesa menos de 24 kg, NovoThirteen reconstituido se debe diluir con 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable (consulte la sección Uso en la población pediátrica para ver instrucciones más detalladas del paso de dilución).

Información importante

Una vez preparado, NovoThirteen inyectable debe utilizarse inmediatamente.

Inyección de la solución

Asegúrese de que el émbolo esté presionado hasta el fondo antes de dar la vuelta a la jeringa (puede haber sido expulsado por la presión en el vial). Sujete la jeringa con el vial boca abajo y tire del émbolo para cargar la cantidad calculada para la inyección.

Desenrosque el adaptador del vial con el vial.

Ahora el medicamento está listo para ser inyectado.

Deseche de forma segura la jeringa, el adaptador del vial, el equipo de infusión y los viales. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Uso en la población pediátrica

Dilución del producto reconstituido con cloruro de sodio 0,9% solución inyectable

Si el paciente pediátrico pesa menos de 24 kg, NovoThirteen reconstituido se debe diluir con 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable para poder ajustar la dosis de los niños pequeños (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración - Población pediátrica”).

Para diluir NovoThirteen reconstituido, se necesitan los siguientes materiales: un vial que contenga cloruro de sodio 0,9% solución inyectable, una jeringa de 10 ml y toallitas impregnadas en alcohol.

Instrucciones generales para la dilución

La dilución se debe llevar a cabo siguiendo técnicas asépticas.

Cargue con cuidado exactamente 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable dentro de la jeringa de 10 ml.

Lentamente inyecte los 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable dentro del vial de NovoThirteen reconstituido.

Haga suaves movimientos circulares con el vial para mezclar la solución.

La solución diluida es una solución transparente e incolora. Revise la solución inyectable en busca de partículas y de decoloración. Si observa alguna de ellas, por favor, deséchala.

Después de la disolución diríjase al paso “Inyección de la solución”.

Cualquier material residual del producto diluido debe ser desechado inmediatamente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/775/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03 septiembre 2012

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

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

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o dentro de un plazo de 60 días como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NovoThirteen 2.500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
catridecacog (factor XIII ADNr)

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un vial contiene 2.500 UI por 3 ml de catridecacog (factor XIII de coagulación recombinante) (ADNr), después de la reconstitución corresponde a una concentración de 833 UI/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: cloruro sódico, sacarosa, polisorbato 20, L-histidina, ácido clorhídrico, hidróxido sódico
Disolvente: agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable
2.500 UI de polvo en un vial,
3,2 ml de disolvente en un vial,
1 adaptador del vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Después de su reconstitución, utilizar el medicamento inmediatamente debido al riesgo de contaminación microbiológica.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/775/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

NovoThirteen

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta para el vial de polvo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

NovoThirteen 2.500 UI
polvo para inyectable
catridecacog
Vía IV tras reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2.500 UI

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta para el vial de disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para NovoThirteen
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3,2 ml

6. OTROS

Para reconstitución

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

NovoThirteen 2.500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

catridecacog (factor XIII de coagulación recombinante)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es NovoThirteen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NovoThirteen
3. Cómo usar NovoThirteen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NovoThirteen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NovoThirteen y para qué se utiliza

Qué es NovoThirteen

NovoThirteen contiene el principio activo catridecacog, que es idéntico al factor XIII de coagulación humano, una enzima necesaria para la coagulación de la sangre. NovoThirteen sustituye al factor XIII que falta y favorece la estabilización del coágulo sanguíneo inicial al crear una malla a su alrededor.

Para qué se utiliza NovoThirteen

NovoThirteen se utiliza para prevenir las hemorragias en pacientes que no tienen suficiente o les falta parte del factor XIII (llamada subunidad A).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NovoThirteen

Es importante que use NovoThirteen para solución inyectable inmediatamente después de la preparación.

No use NovoThirteen

- Si es alérgico al catridecacog o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar NovoThirteen:

- Si tiene o ha tenido un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis), ya que NovoThirteen puede incrementar la gravedad de un coágulo de sangre preexistente.
- Si tiene o ha tenido alguna lesión hepática.

Contacte con su médico inmediatamente:

- Si experimenta hemorragias durante el tratamiento con NovoThirteen y éstas ocurren de forma espontánea y/o requieren tratamiento.

- Si experimenta una reacción alérgica a NovoThirteen. Los síntomas pueden incluir: urticaria, picor, hinchazón, dificultad para respirar, hipotensión (los síntomas incluyen palidez y piel fría, pulso acelerado), mareos y sudoración.

Otros medicamentos y NovoThirteen

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No se recomienda usar NovoThirteen conjuntamente con factor VIIa de coagulación recombinante (otro factor de la coagulación sanguínea).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

NovoThirteen contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por inyección, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar NovoThirteen

Su tratamiento con NovoThirteen debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemorrágicos raros.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Antes de usar NovoThirteen para inyección, necesita reconstituir el producto. Consulte las instrucciones de uso de NovoThirteen.

NovoThirteen se administra de forma intravenosa. La dosis dependerá de su peso corporal. La dosis habitual para la prevención de hemorragias es de 35 UI por kilo de peso corporal. Las inyecciones se administran una vez al mes (cada 28 ± 2 días).

Si experimenta una hemorragia, debe contactar con su médico quién decidirá si necesita una inyección.

NovoThirteen se debe inyectar a una velocidad no superior a 2 ml/minuto.

De acuerdo a la concentración de la solución de NovoThirteen, el volumen de dosis para la inyección (en mililitros) se puede calcular con la siguiente fórmula:

Volumen de dosis en mililitros = $0,042 \times$ su peso corporal en kilogramos.

Debe utilizar únicamente la dosis recetada y calculada por su médico a partir de esta fórmula teniendo en cuenta que la dosis habitual y la concentración de NovoThirteen son diferentes a las de otros medicamentos que contienen factor XIII.

Su médico puede adaptar la dosis si lo considera necesario.

Uso en niños pequeños

Para niños que pesan menos de 24 kg, NovoThirteen reconstituido se debe diluir además con 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable para poder ajustar la dosis de los niños pequeños. Para más información ver la sección “Instrucciones de uso de NovoThirteen –Instrucciones sobre cómo diluir NovoThirteen reconstituido”.

El volumen de la dosis para NovoThirteen reconstituido diluido con 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable, puede calcularse a partir de esta fórmula:

Volumen de la dosis en mililitros = $0,117 \times$ peso corporal en kilogramos.

Uso en niños y adolescentes (que pesan más de 24 kg)

NovoThirteen se puede utilizar en adolescentes y niños de la misma forma que en los adultos tanto para la prevención de hemorragias como si experimenta una.

Si usa más NovoThirteen del que debe

La información acerca de sobredosis de NovoThirteen es limitada. Ninguno de los casos declarados ha demostrado síntomas de enfermedad. Contacte con su médico si se ha inyectado una cantidad de NovoThirteen superior a la indicada.

Si olvidó usar NovoThirteen

Consulte a su médico si olvidó ponerse una inyección de NovoThirteen. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con NovoThirteen

Si interrumpe el tratamiento con NovoThirteen ya no estará protegido contra las hemorragias. No interrumpa el tratamiento con NovoThirteen sin consultar con su médico, quien le explicará las consecuencias de interrumpir el tratamiento y le ofrecerá otras opciones.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos incluyen:

Frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza (el efecto adverso más frecuente)
- Dolor en el lugar de la inyección
- Dolor en piernas y brazos
- Mayor cantidad de fragmentos de proteína pequeños debido a la disolución de los coágulos sanguíneos
- Reducción del número de algunos tipos de leucocitos. Eso significa que su cuerpo puede ser más propenso a las infecciones
- Desarrollo de anticuerpos frente al factor XIII. Estos anticuerpos no influyen en el efecto del medicamento.

Efectos adversos en niños:

Los efectos adversos observados en niños son los mismos que se han observado en los adultos, pero los efectos adversos pueden ser más frecuentes en niños que en adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NovoThirteen

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja exterior después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una vez preparado, NovoThirteen inyectable debe utilizarse inmediatamente.

La solución es transparente e incolora. No use este medicamento si observa partículas o cambia de color cuando se reconstituye.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NovoThirteen

- El principio activo es catridecacog (factor XIII de coagulación recombinante): 2.500 UI/3 ml, después de la reconstitución, corresponde a una concentración de 833 UI/ml.
- Los demás componentes son, para el polvo: cloruro sódico, sacarosa y polisorbato 20, L-histidina, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido sódico (para ajuste de pH) y para el disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

NovoThirteen se suministra como polvo y disolvente para solución inyectable (2.500 UI de polvo en un vial y 3,2 ml de disolvente en un vial, con un adaptador del vial).

Tamaño de envase de 1.

El polvo es blanco y el disolvente es transparente e incoloro.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

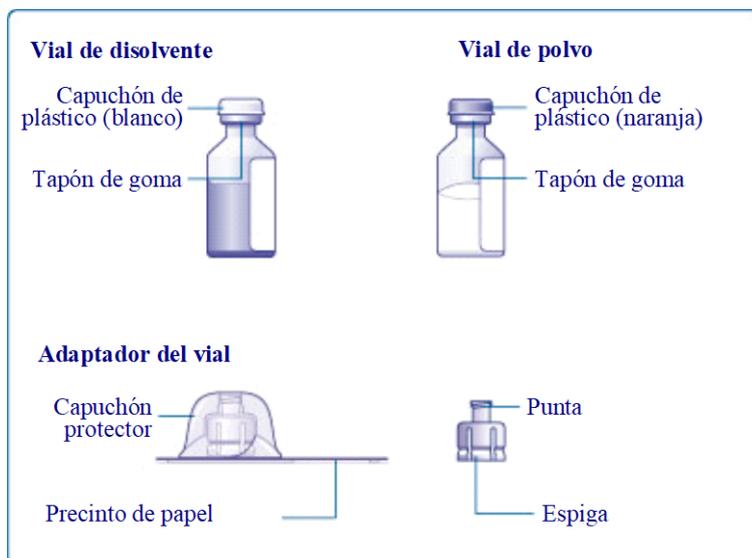
Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

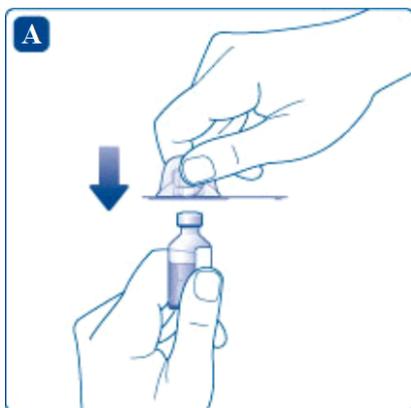
Instrucciones de uso de NovoThirteen

Para reconstituir y administrar este medicamento se necesitan los siguientes materiales: una jeringa de 10 ml o del tamaño conveniente según el volumen de la inyección, toallitas impregnadas en alcohol, el adaptador del vial incluido y un equipo de infusión (tubos, aguja mariposa).



Preparación de la solución

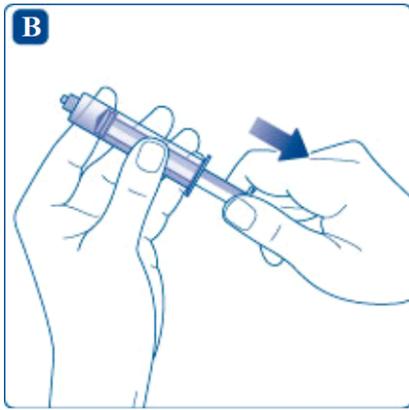
Utilice siempre una técnica aséptica. Antes de empezar debe lavarse las manos. Lleve los viales de polvo y disolvente a una temperatura no superior a 25°C, manteniendo los viales en las manos hasta que sienta que están a la misma temperatura que sus manos. Retire los capuchones de plástico de los 2 viales. No use los viales si los capuchones están sueltos o faltan. Limpie los tapones de goma de los viales con una toallita impregnada en alcohol y déjelos secar antes de su uso.



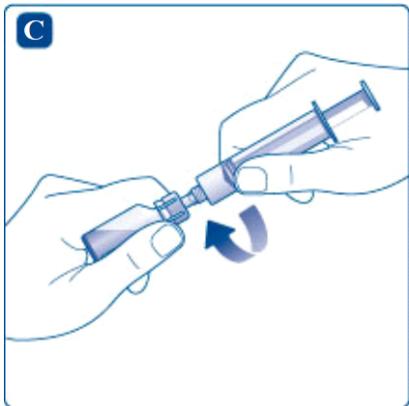
El medicamento se reconstituye usando el adaptador del vial incluido.

Retire el precinto de papel del adaptador del vial sin sacarlo del capuchón protector. Coloque el adaptador del vial en el vial de disolvente (agua para preparaciones inyectables). Tenga cuidado de no tocar la espiga del adaptador del vial.

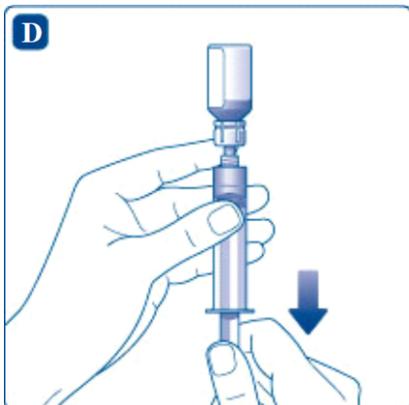
Una vez unido, retire el capuchón protector del adaptador del vial.



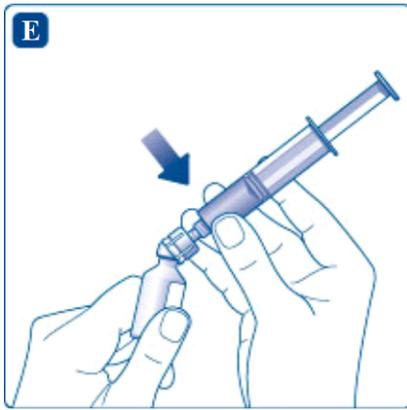
Tire del émbolo de la jeringa para cargar un volumen de aire equivalente a la cantidad total de disolvente contenida en el vial de disolvente.



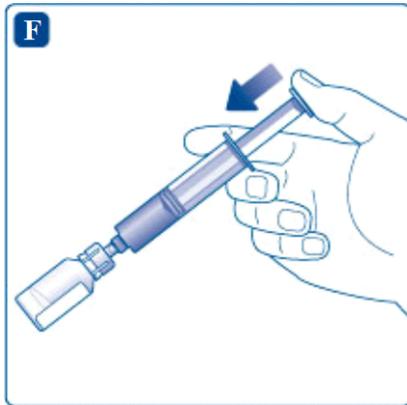
Enrosque la jeringa firmemente en el adaptador del vial unido al vial de disolvente. Inyecte aire en el vial presionando el émbolo hasta que sienta una clara resistencia.



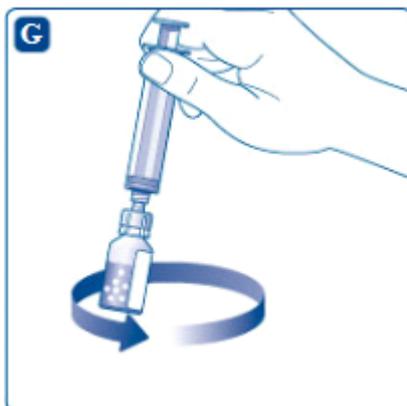
Sujete la jeringa con el vial de disolvente boca abajo. Tire del émbolo para extraer el disolvente y pasarlo a la jeringa.



Retire el vial de disolvente vacío inclinando la jeringa unida al adaptador del vial.



Ajuste el adaptador del vial, todavía unido a la jeringa, en el vial de polvo, hasta que note un clic. Sujete la jeringa ligeramente inclinada con el vial hacia abajo. Presione el émbolo lentamente para inyectar el disolvente en el vial de polvo. Asegúrese de no dirigir el chorro de disolvente directamente sobre el polvo ya que esto produciría espuma.



Haga suaves movimientos circulares con el vial hasta que se disuelva todo el polvo. No agite el vial, ya que esto produciría espuma.

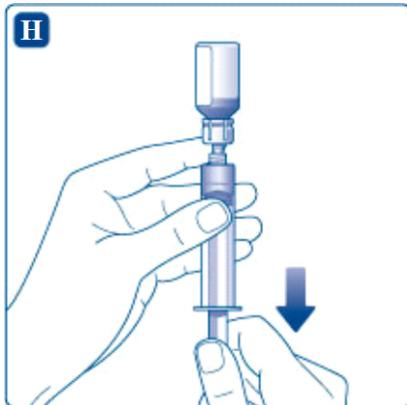
NovoThirteen se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas extrañas (externas) y de decoloración antes de su administración. Si se diera alguno de los dos casos, deseche el medicamento. NovoThirteen reconstituido es una solución transparente e incolora.

Si se necesita una dosis mayor, repita el procedimiento en otra jeringa aparte hasta alcanzar la dosis requerida.

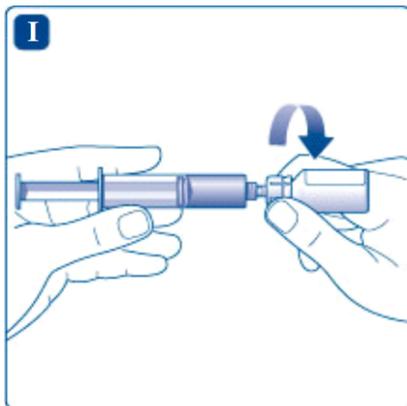
Información importante

Una vez preparado, NovoThirteen inyectable debe utilizarse inmediatamente.

Si se necesita una dilución de NovoThirteen reconstituido, diríjase a la sección “Dilución del producto reconstituido con cloruro de sodio 0,9% solución inyectable”.



Asegúrese de que el émbolo esté presionado hasta el fondo antes de dar la vuelta a la jeringa (puede haber sido expulsado por la presión en el vial). Sujete la jeringa con el vial boca abajo y tire del émbolo para cargar la cantidad calculada para la inyección.



Desenrosque el adaptador del vial con el vial.

Ahora el medicamento está listo para ser inyectado en una vena. Siga el procedimiento de inyección que le haya indicado su médico.

Después de la inyección



Deseche de forma segura la jeringa, el adaptador del vial, el equipo de infusión y los viales. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con

él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones sobre cómo diluir NovoThirteen reconstituido

Para diluir NovoThirteen reconstituido, se necesitan los siguientes materiales: un vial que contenga cloruro de sodio 0,9% solución inyectable, una jeringa de 10 ml y toallitas impregnadas en alcohol.

Instrucciones generales para la dilución

La dilución debe llevarse a cabo siguiendo técnicas asépticas.

Cargue con cuidado exactamente 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable dentro de la jeringa de 10 ml.

Lentamente inyecte los 6 ml de cloruro de sodio 0,9% solución inyectable dentro del vial de NovoThirteen reconstituido.

Haga suaves movimientos circulares con el vial para mezclar la solución.

La solución diluida es una solución transparente e incolora. Revise la solución inyectable en busca de partículas y de decoloración. Si observa alguna de ellas, por favor, deséchela.

Después de la disolución diríjase al paso H.

Cualquier material residual del producto diluido debe ser desechado inmediatamente.

Si tiene cualquier duda, pregunte a su médico o enfermero.