

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

NovoThirteen 2500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder catridecacog (rekombinant koagulationsfaktor XIII) (rDNA): 2500 IE per 3 ml, svarende til en koncentration på 833 IE/ml efter rekonstitution. Den specifikke aktivitet af NovoThirteen er svarende til ca. 165 IE/mg protein.

Den aktive substans er produceret i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt og solvensen er klar og farveløs.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Langtidsprofylaktisk behandling mod blødning hos patienter med medfødt mangel på faktor XIII A-subunit.

Behandling af akut blødningsepisode under regelmæssig profylaksebehandling.

NovoThirteen kan anvendes hos alle aldersgrupper.

### 4.2 Dosering og administration

Påbegyndelse af behandling skal overvåges af en læge, som har erfaring med behandling af sjældne blødersygdomme. Medfødt mangel på faktor XIII A-subunit skal bekræftes med hensigtsmæssige diagnostiske procedurer, inklusiv faktor XIII-aktivitet og immuno-*assay* og om nødvendigt genotypebestemmelse.

#### Dosering

Dette lægemiddels styrke udtrykkes i internationale enheder (IE).

Doseringen af NovoThirteen er forskellig fra doseringsregimer for andre produkter indeholdende FXIII, selv om det er udtrykt i samme enhed (IE) (se pkt. 4.4.).

#### *Profylaktisk behandling*

Den anbefalede dosis for profylaktisk behandling er 35 IE/kg legemsvægt en gang månedligt (hver 28. dag  $\pm$  2 dage), givet som en intravenøs bolusinjektion.

#### *Behandling af blødning*

Hvis der forekommer en akut blødning under regelmæssig profylaksebehandling, anbefales det at behandle med en enkelt dosis på 35 IE/kg legemsvægt indgivet som en intravenøs bolusinjektion.

Hvis der forekommer blødninger hos en patient, som ikke er i regelmæssig profylaksebehandling, kan en enkelt dosis på 35 IE/kg legemsvægt som en intravenøs bolusinjektion administreres efter lægens skøn (se pkt. 4.4 "On-demand behandling").

Baseret på den faktiske koncentration af NovoThirteen, kan volumen (i milliliter) beregnes til patienter, der vejer mindst 24 kg, efter nedenstående formel:

Dosismængde i ml =  $0,042 \times \text{personens legemsvægt (kg)}$

Lægen kan i visse tilfælde skønne, at en dosisjustering er nødvendig, i tilfælde hvor forebyggelse af blødninger ikke er tilstrækkeligt dækket af den anbefalede dosis på 35 IE/kg/måned.

Denne justering skal baseres på FXIII aktivitetsniveauer.

Det anbefales at monitorere aktivitetsniveauet af NovoThirteen med en standard FXIII aktivitetsanalyse.

#### Mindre operation

Det anbefales, at mindre operationer, inklusive tandekstraktion, udføres i forbindelse med profylaktisk dosering. Ellers kan der gives en ekstra dosis om nødvendigt. Dosis bør baseres på FXIII aktivitetsniveauer.

#### Pædiatrisk population

Dosisjustering er ikke nødvendig når NovoThirteen bruges hos pædiatriske patienter, og en dosis på 35 IE/kg legemsvægt bør anvendes for både profylaktisk behandling og behandling af blødning (se pkt. 5.2 'Pædiatrisk population').

Hvis patienten vejer mindre end 24 kg, skal det rekonstituerede NovoThirteen endvidere fortyndes med 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske for at håndtere dosering til små børn (se pkt. 6.6 'Regler for bortskaffelse og anden håndtering – Brug hos den pædiatriske population').

Dosisvolumen for små børn kan derefter regnes ud ved at benytte følgende formel:

Dosisvolumen i ml =  $0,117 \times \text{legemsvægt i kilogram}$ .

Beregning af korrektionsfaktoren 0,117 er relateret til den præcise mængde af produktet og ikke til den nominelle værdi af produktet.

Aktuelt tilgængelige data er beskrevet under pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

#### Administration

Intravenøs anvendelse.

Præparatet administreres umiddelbart efter rekonstitution som en langsom, intravenøs bolusinjektion med en hastighed, som ikke overstiger 2 ml/minut, se pkt. 4.4.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der skal foretages omhyggelig beregning af en passende dosis til den enkelte patient, således at der tages højde for, at dosering og koncentration af FXIII i NovoThirteen er forskellig fra andre produkter indeholdende FXIII (se den angivende formel på dosisvolumen i pkt 4.2.).

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Medfødt FXIII B-subunit mangel

Hos patienter med FXIII mangel, er NovoThirteen ikke effektivt til anvendelse af månedlig profylaktisk behandling af blødning hos patienter med medfødt mangel på FXIII B-subunit. Mangel på FXIII B-subunit er forbundet med en stærkt reduceret halveringstid af den administrerede, farmakologisk aktive A-subunit. Før behandling påbegyndes, skal patienters subunit-mangel bekræftes ved hensigtsmæssige diagnostiske procedurer, som kan inkludere faktor XIII aktivitet og immunoassay og om nødvendigt genotypebestemmelse.

### On-demand behandling

On-demand behandling af patienter, der ikke er i profylaktisk behandling, blev ikke undersøgt i det kliniske udviklingsprogram.

### Allergiske reaktioner

Da NovoThirteen indeholder et rekombinant protein, kan det forårsage allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner. Patienter skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner (herunder nældefeber, generaliseret urticaria, strammen for brystet, hvæsen, hypotension) og anafylakse. Hvis der opstår allergiske reaktioner eller reaktioner af anafylaktisk karakter, skal administrationen straks ophøre, og der må ikke gives yderligere behandling med NovoThirteen.

### Udvikling af inhibitorer

Der er ikke under kliniske studier påvist udvikling af inhiberende antistoffer mod behandling med NovoThirteen. Der kan være mistanke om inhiberende antistoffer i tilfælde af manglende terapeutisk respons, observeret i form af blødning eller påvist ved laboratoriefund, herunder FXIII-aktivitet, som ikke når det forventede niveau. I tilfælde af mistanke om inhibitorer skal der foretages en analyse for inhiberende antistoffer.

Patienter, som man ved har inhiberende antistoffer mod FXIII, må ikke behandles med NovoThirteen uden nøje monitorering.

### Tromboemboliske risici

Det rekonstituerede produkt skal håndteres i overensstemmelse med pkt. 6.3.

Ukorrekt opbevaring af produktet efter rekonstitution skal undgås, da dette kan medføre tab af sterilitet og et øget niveau af ikke-proteolytisk aktiveret NovoThirteen. Et øget niveau af aktiveret NovoThirteen kan øge risikoen for trombose.

I tilfælde af disponering for trombosetilstande skal der udvises forsigtighed på grund af NovoThirteen's fibrinstabiliserende virkning. En stabilisering af tromben kan forekomme, hvilket øger risikoen for karokklusioner.

### Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. NovoThirteen er muligvis ikke effektivt hos patienter med nedsat leverfunktion, hvis denne er tilstrækkelig svær til, at den medfører et reduceret niveau af FXIII B-subunits. FXIII-aktivitetsniveauer skal monitoreres hos patienter med svær nedsat leverfunktion.

### Ældre patienter

Der er begrænset klinisk erfaring med administration af NovoThirteen til ældre patienter med medfødt FXIII-mangel.

### Nyreinsufficiens

Patienter med nedsat nyrefunktion, som kræver dialyse, er ikke undersøgt i kliniske studier.

### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per injektion, hvilket indikerer at det stort set er 'natrium-frit'.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der foreligger ingen kliniske data om interaktion mellem NovoThirteen og andre lægemidler.

På baggrund af det ikke-kliniske studie (se pkt. 5.3) anbefales det ikke at kombinere NovoThirteen og rekombinant aktiveret FVII (rFVIIa).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen studier for lægemiddelrelaterede risici hos gravide kvinder. Der er begrænset data fra den kliniske anvendelse af NovoThirteen til gravide kvinder, og tilgængelige data viser ingen negative virkninger på fostrets/det nyfødte barns sundhed eller for den gravide. Brug af NovoThirteen kan kun overvejes under graviditet, hvis det er klart indiceret.

Der er ikke blevet udført dyrereproduktionsundersøgelser med NovoThirteen (se pkt. 5.3).

### Amning

Det er ukendt, om rFXIII udskilles i human modermælk. Udskillelse af rFXIII i mælk er ikke undersøgt hos dyr. Det skal besluttes, om amning skal fortsætte eller ophøre, eller om behandling med NovoThirteen skal fortsætte eller seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til NovoThirteens terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Der er ikke påvist nogen effekt på forplantningsorganerne i ikke-kliniske studier. Der foreligger ingen data for mennesker om potentiel påvirkning af fertiliteten.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

NovoThirteen påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst forekommende bivirkning er 'hovedpine' der blev rapporteret hos 37% af patienterne.

### Tabel over bivirkninger

I kliniske studier er NovoThirteen givet til 82 patienter med medfødt mangel på faktor XIII A-subunit (3112 doser NovoThirteen).

Beskrivelse af frekvensen af alle bivirkninger, der blev identificeret hos 82 patienter med medfødt FXIII-mangel, som viste sig i kliniske studier, er anført ud fra organsystemklasser i nedenstående tabel.

Frekvenskategorier er defineret efter den følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Indenfor hver frekvensgruppe, er bivirkninger opstillet efter, hvor alvorlige de er.

|                                          |                                   |
|------------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Blod og lymfesystem</i>               |                                   |
| Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ) | Leukopeni og forværrer neutropeni |
| <i>Nervesystemet</i>                     |                                   |
| Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ) | Hovedpine                         |
| <i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i> |                                   |
|                                          | Smerter i ekstremitet             |

|                                                                |                                  |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )                       |                                  |
| <i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> |                                  |
| Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )                       | Smerter ved injektionsstedet     |
| <i>Undersøgelser</i>                                           |                                  |
| Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )                       | Ikke-neutraliserende antistoffer |
| Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )                       | Forhøjet fibrin D-dimer          |

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En patient med eksisterende neutropeni oplevede en let forværring af neutropeni og leukopeni under behandlingen med NovoThirteen. Efter seponering af NovoThirteen vendte patientens neutrofiltælling tilbage til samme niveau som før behandlingen med NovoThirteen.

Ikke-inhiberende antistoffer er observeret hos 4 ud af de 82 eksponerede patienter med medfødt FXIII-mangel. De fire tilfælde af ikke-inhiberende antistoffer indtraf hos patienter under 18 år (8, 8, 14 og 16 år). Disse antistoffer blev observeret i begyndelsen af behandlingen med NovoThirteen. Alle fire patienter fik mindst 2 doser NovoThirteen. Tre af patienterne afbrød studiet og fortsatte deres tidligere behandling. Én fortsatte med at modtage rFXIII og mængden af antistoffer faldt til under målegrænsen. Antistofferne havde ingen inhiberende virkning, og patienterne oplevede ingen bivirkninger eller blødning i forbindelse med disse antistoffer. Antistofferne var forbigående hos alle patienter.

En rask forsøgsperson udviklede forbigående ikke-inhiberende antistoffer i lav titer efter at have fået første dosis NovoThirteen. Antistofferne havde ingen inhiberende aktivitet, og forsøgspersonen oplevede ingen bivirkninger eller blødning i forbindelse med disse antistoffer. Antistofferne var forsvundet ved opfølgningen efter 6 måneder.

I alle tilfælde blev de ikke-inhiberende antistoffer vurderet til ikke at være kliniske signifikante.

I et sikkerhedsstudie udført efter markedsføring blev der hos et barn med medfødt mangel på FXIII observeret forbigående ikke-neutraliserende antistoffer efter flere års behandling med NovoThirteen. Ingen kliniske fund blev forbundet med disse antistoffer.

#### Pædiatrisk population

21 patienter var i alderen 6 til 18 år og seks patienter var yngre end 6 år (i alt blev den pædiatriske population (under 18 år) eksponeret for NovoThirteen 986 gange).

I kliniske studier er bivirkninger oftere rapporteret hos patienter i alderen fra 6 og op til 18 år end hos voksne. Tre patienter (14%) i alderen fra 6 og op til 18 år oplevede alvorlige bivirkninger, sammenlignet med nul patienter over 18 år der oplevede alvorlige bivirkninger. Fire tilfælde af ikke-inhiberende antistoffer blev rapporteret i begyndelsen af behandlingen hos patienter i alderen 6 til 18 år. Tre af disse patienter afbrød studiet som følge af bivirkningen.

Hos patienter under 6 år blev der ikke rapporteret om anti-rFXIII antistoffer, tromboemboliske bivirkninger eller andre sikkerhedsmæssige anliggender.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ingen kliniske symptomer er observeret i de rapporterede tilfælde af overdosering, op til 2,3 gange, med NovoThirteen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-hæmorrhagisk, blodkoagulationsfaktor, ATC-kode: B02BD11.

#### Virkningsmekanisme

I plasma cirkulerer FXIII som en heterotetramer  $[A_2B_2]$  bestående af 2 FXIII A-subunits og 2 FXIII B-subunits bundet sammen af stærke, ikke-kovalente interaktioner. FXIII B-subunit fungerer som et bæremolekyle for FXIII A-subunit i cirkulation og findes i store mængder i plasma. Når FXIII A-subunit bindes til FXIII B-subunit  $[A_2B_2]$ , forlænges halveringstiden for FXIII A-subunit  $[A_2]$ . FXIII er et pro-enzym (pro-transglutaminase), som aktiveres af trombin ved tilstedeværelse af  $Ca^{2+}$ . Den enzymatiske aktivitet ligger i FXIII A-subunit. Ved aktivering adskilles FXIII A-subunit fra FXIII B-subunit, hvorved det aktive område i FXIII A-subunit eksponeres. Den aktive transglutaminase krydsbinder fibrin og andre proteiner, hvilket resulterer i øget mekanisk styrke og modstandsdygtighed over for fibrinolyse af fibrinproppen og medvirker til at øge trombocytternes og koaglets adhæsion til det beskadigede væv.

NovoThirteen er en rekombinant koagulationsfaktor XIII A-subunit produceret i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi. Den er strukturelt identisk med den humane FXIII A-subunit  $[A_2]$ . NovoThirteen (A-subunit) binder til frit human FXIII B-subunit, hvilket resulterer i en heterotetramer  $[rA_2B_2]$  med en halveringstid, der svarer til det endogene  $[A_2B_2]$ .

#### Farmakodynamisk virkning

Der er i øjeblikket ingen markører, som kvantitativt kan vurdere *in vivo*-farmakodynamikken for FXIII. Resultaterne af standardkoagulationstest er normale, da det er kvaliteten af koaglet, som bliver påvirket. En analyse af koaglets opløselighed anvendes almindeligvis som indikator for FXIII-mangel, men analysen er kvalitativ, og når den foretages korrekt, er testen kun positiv, når FXIII-aktiviteten i prøven er tæt på nul.

NovoThirteen har vist sig at have de samme farmakodynamiske egenskaber i plasma som endogen FXIII.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Et pivotalt, prospektivt, åbent, enkeltarmet fase 3-studie (F13CD-1725) med 41 patienter med mangel på FXIII A-subunit er gennemført for at undersøge den hæmostatiske effekt af rFXIII hos patienter med medfødt FXIII-mangel afspejlet ved antallet af blødningsepisoder, som krævede behandling med et produkt indeholdende FXIII. Det anvendte doseringsregime var 35 IE/kg/måned (hver 28. dag  $\pm$  2 dage).

Fem blødningsepisoder, som krævede behandling med et produkt indeholdende FXIII, er observeret hos fire patienter under behandling med rFXIII i studiet.

Middelfrekvensen for behandlingskrævende blødninger blev fastlagt til 0,138 pr. forsøgspersonår. I den primære endpoint-analyse var den aldersjusterede frekvens (antal pr. forsøgspersonår) af behandlingskrævende blødninger under behandlingsperioden med rFXIII 0,048/år (95 % CI: 0,009 - 0,250; modelbaseret estimat svarende til gennemsnitsalderen på 26,4 år hos de 41 patienter).

I F13CD-3720, som er et forlængelsesstudie til F13CD-1725, var den aldersjusterede frekvens af blødninger, som krævede behandling med et FXIII-indeholdende produkt vurderet til at være 0,021 blødninger per forsøgspersonår med et 95% CI på [0,0062; 0,073](modelbaseret estimat svarende til en gennemsnitlig alder på studiepopulationen på 31,0 år).

De ikke-filtrede blødningsfrekvenser i de to studier, F13CD-1725 og F13CD-3720, som ikke er justeret i forhold til alder, var 0,138 og 0,043, respektivt, svarende til en total på 13 blødninger over 223 forsøgspersonår med en samlet frekvens på 0,058.

Et sikkerhedsstudie over 6 år efter godkendelse, NN1841-3868, omfattende 30 patienter med mangel på faktor XIII A-subunit blev udført for at undersøge den langsigtede sikkerhed for rFXIII. Der blev ikke identificeret nogen sikkerhedsproblemer. Fem traumatiske blødningsepisoder hos fire patienter blev behandlet med rFXIII som profylakse.

Det gennemsnitlige antal blødningsepisoder for behandlingskrævende blødninger, var 0,066 blødninger pr. patient pr. år (95% CI: 0,029 - 0,150).

#### *Mindre operationer*

Seks patienter havde i alt 9 mindre operationer under sikkerhedsstudiet efter godkendelse, NN1841-3868. Syv af de 9 mindre operationstilfælde fandt sted 0-3 dage efter den sidste profylaktiske dosis af rFXIII, og rFXIII blev givet post-operation i 1 tilfælde. I de sidste 2 af de 9 tilfælde blev den sidste profylaktiske dosis givet 12-15 dage før operation, og en ekstra enkelt dosis af rFXIII på henholdsvis 23,2 IE/kg og 21,4 IE/kg blev givet forud for operation. I 8 ud af de 9 tilfælde blev det hæmostatiske respons rapporteret som godt eller fremragende. Resultatet blev ikke rapporteret for det sidste tilfælde.

I studie F13CD-3720, forlængelsesstudie til det pivotale fase 3-studie, F13CD-1725, blev der udført 12 mindre operationer hos 9 patienter. Alle operationer fandt sted inden for 1-21 dage efter den sidste profylaktiske dosis af rFXIII. Ingen yderligere doser blev givet. Resultatet i alle 12 tilfælde var positivt.

#### Pædiatrisk population

Analysen af data fra pædiatriske patienter, der var inkluderet i kliniske studier, har ikke identificeret forskel i behandlingsrespons i forhold til alder.

21 børn i alderen mellem 6 og 18 år og seks børn under 6 år, blev eksponeret for NovoThirteen sammenlagt 986 gange.

Børn, der var over 6 år, blev undersøgt i det afgørende fase 3-studie (F13CD-1725) og forlængelsesstudie (F13CD-3720), som vurderer sikkerheden af månedlig substitutionsterapi med NovoThirteen.

De seks patienter under 6 år, blev undersøgt i et enkeltdosis farmakokinetisk fase 3b-studie (F13CD-3760) og efterfølgende inkluderet i det længerevarende opfølgningsstudie (F13CD-3835), som vurderer sikkerheden og virkningen af månedlig substitutionsterapi med NovoThirteen. Der er ikke blevet observeret behandlingskrævende blødningsepisoder hos patienter under 6 år i løbet af 17 års samlet opfølgning, der repræsenterer i alt 214 doser. Den foreslåede dosis på 35 IE/kg er påvist at være passende for at opnå hæmostase hos denne unge population.

I sikkerhedsstudiet efter godkendelse, NN1841-3868, blev 13 børn under 18 år inkluderet. Generelt set blev der ikke set forskelle i behandlingsrespons eller sikkerhedsprofil i den pædiatriske population sammenlignet med den voksne population.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Steady-state* farmakokinetikken (PK) for NovoThirteen er blevet vurderet hos patienter med medfødt mangel på faktor XIII A-subunit efter dosering af 35 IE/kg NovoThirteen i.v. hver 4. uge. PK-parametrene er baseret på FXIII-aktivitet målt ved Berichrom-assayet. PK-parametrene er opsummeret i nedenstående tabel.

| <b><i>Steady-state</i> PK parametre<br/>Geometrisk gennemsnit (interval)</b> | <b>Studie F13CD-3720</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Antal patienter                                                              | 23                       |
| Alder (år)                                                                   | 30,7<br>(7-58)           |

|                                |                        |
|--------------------------------|------------------------|
| Køn                            | 5F+18M                 |
| C <sub>max</sub> (IE/ml)       | 0,87<br>(0,57-1,24)    |
| C <sub>28dage</sub> (IE/ml)    | 0,16<br>(0,03-0,32)    |
| AUC <sub>0-inf</sub> (IE*t/ml) | 318,1<br>(223,1-515,1) |
| CL (ml/t/kg)                   | 0,15<br>(0,10-0,21)    |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)        | 70,8<br>(44,0-150,3)   |
| t <sub>½</sub> (dage)          | 13,7<br>(10,1-24,6)    |
| MRT (t)                        | 478<br>(344-1028)      |

C<sub>max</sub>: maksimum plasmakoncentration

C<sub>28dage</sub>: plasmakoncentration 28 dage efter administration

AUC<sub>0-inf</sub> : areal under koncentration-tid kurven fra administrationstidspunkt til uendelighed

CL: *clearance*

V<sub>ss</sub>: tilsyneladende distributionsvolumen

t<sub>½</sub> : terminal eliminationshalveringstid

MRT: gennemsnitlig residenstid.

### Pædiatrisk population

Enkeltdosis PK af NovoThirteen er undersøgt hos 6 børn under 6 år med medfødt mangel på FXIII A-subunit efter en enkelt iv dosis på 35 IE/kg. PK-parametrene er vist i nedenstående tabel.

| Enkeltdosis PK parametre<br>Geometrisk gennemsnit (interval) | Studie F13CD-3760<br>Pædiatriske patienter |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Antal patienter                                              | 6                                          |
| Alder (år)                                                   | 2,7<br>(1-4)                               |
| Køn                                                          | 3F+3M                                      |
| C <sub>max</sub> (IE/ml)                                     | 0,67<br>(0,49-0,91)                        |
| C <sub>30dage</sub> (IE/ml)                                  | 0,21<br>(0,05)#                            |
| AUC <sub>0-inf</sub> (IE*t/ml)                               | 355,1<br>(285,3-425,6)                     |
| CL (ml/t/kg)                                                 | 0,15<br>(0,13-0,17)                        |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)                                      | 85,7<br>(49,3-143,0)                       |
| t <sub>½</sub> (dage)                                        | 15,0<br>(9,8-24,8)                         |
| MRT (t)                                                      | 575<br>(383-871)                           |

#: Gennemsnit (SD)

C<sub>max</sub>: maksimum plasmakonzentration

C<sub>30dag</sub>: plasmakonzentration 30 dage efter administration

AUC<sub>0-inf</sub>: areal under koncentration-tid kurven fra administrationstidspunkt til uendelighed

CL: *clearance*

V<sub>ss</sub>: tilsyneladende distributionsvolumen

t<sub>½</sub>: terminal eliminationshalveringstid

MRT: gennemsnitlig residensstid.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data afslører ingen særlig risiko for mennesker baseret på sikkerhedsfarmakologi og gentagen dosis-toksicitet. Alle fund i det non-kliniske sikkerhedsprogram er relateret til forventet, overdreven farmakologi (generel trombose, iskæmisk nekrose og endelig mortalitet) for rFXIII og ikke-proteolytisk aktiveret rekombinant FXIII ved dosisniveauer, som overstiger (>48 gange) den maksimale anbefalede kliniske dosis på 35 IE/kg.

En potentiel synergieffekt ved kombineret behandling med rFXIII og rFVIIa i en avanceret kardiovaskulær model i cynomolgusabe resulterede i overdreven farmakologi (trombose og død) ved et lavere dosisniveau end ved administration af de enkelte bestanddele.

Der er ikke foretaget undersøgelser af reproduktivtets- eller udviklingsmæssig toksicitet hos dyr. Der er ikke påvist nogen effekt på forplantningsorganerne i toksicitetsforsøg med gentagen dosis. Genotoksisk potentiale eller karcinogenicitet er ikke undersøgt, da rFXIII er et endogent protein.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Natriumchlorid

Sakkarose

Polysorbat 20

L-histidin

Hydrogenchlorid (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Efter rekonstitution skal produktet administreres separat og må ikke blandes med infusionsvæsker eller gives i drop.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

Lægemidlet skal anvendes straks efter rekonstitution, da der er risiko for mikrobiologisk forurening.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.  
Produktet må ikke nedfryses.  
Se pkt. 6.3 for det rekonstituerede produkts opbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver (2500 IE) i hætteglas (glas type 1) med gummiprop (chlorobutyl) og 3,2 ml solvens i hætteglas (glas type 1) med gummiprop (bromobutyl) og en hætteglasadapter til rekonstitution.  
Pakningsstørrelser á 1.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

### NovoThirteen brugervejledning

Til rekonstitution og administration af dette produkt skal der bruges følgende redskaber: en 10 ml sprøjte eller en sprøjte af passende størrelse til injektionsmængden, alkoholservietter, den medfølgende hætteglasadapter og et infusionssæt (slange, sommerfuglenål).

### Klargøring af opløsningen

Benyt altid aseptisk teknik. Vask hænderne inden start. Temperer hætteglassene med pulver og solvens til stuetemperatur (ikke over 25 °C), ved at holde hætteglassene i hænderne. Rens gummiproppe på hætteglassene med alkoholservietter, og lad dem tørre inden brug.

Produktet rekonstitueres ved hjælp af den medfølgende hætteglasadapter.  
Sæt hætteglasadapteren på hætteglasset med solvens (vand til injektionsvæsker). Vær forsigtig med ikke at røre spidsen på hætteglasadapteren.

Træk stemplet tilbage for at trække luft ind i sprøjten svarende til det totale volumen af solvens i hætteglasset med solvens.

Skrue sprøjten godt fast på hætteglasadapteren på hætteglasset med solvens. Sprøjt luft ind i hætteglasset ved at trykke stemplet ind, indtil du møder tydelig modstand.

Vend sprøjten med hætteglasset med solvens på hovedet. Træk stemplet tilbage for at trække solvensen ind i sprøjten.

Fjern det tomme hætteglas til solvens ved at vippe sprøjten med hætteglasadapteren.

Klik hætteglasadapteren fast på hætteglasset med pulver, mens den stadig sidder fast på sprøjten. Tryk stemplet langsomt ind for at overføre solvensen til hætteglasset med pulver. Pas på, at solvensen ikke sprøjtes direkte ned i pulveret, da dette vil forårsage skumdannelse.

Sving hætteglasset forsigtigt rundt, til alt pulveret er opløst. Ryst ikke hætteglasset, da dette vil forårsage skumdannelse. NovoThirteen skal efterses for fremmede partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal lægemidlet kasseres.

Rekonstitueret NovoThirteen er en klar, farveløs opløsning.

Hvis en større dosis er nødvendig, gentages proceduren i en separat sprøjte, indtil den ønskede dosis er opnået.

Hvis patienten vejer mindre end 24 kg, skal det opblandede NovoThirteen fortyndes med 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske (se under punktet Brug hos den pædiatriske population for yderligere instruktion i hvordan det fortyndes).

### Vigtig information

Når NovoThirteen er klargjort til injektion, skal det anvendes straks.

### Injektion af opløsningen

Sørg for, at stemplet er skubbet helt ind, før sprøjten vendes på hovedet (stemplet kan være blevet presset lidt ud af trykket i hætteglasset). Hold sprøjten med hætteglasset opad, og træk stemplet ud for at trække den beregnede injektionsmængde ind i sprøjten.

Skrue hætteglasadapteren med hætteglasset af.

Produktet er nu klar til injektion.

Sprøjte, hætteglasadapter, infusionssæt og hætteglas kasseres på en forsvarlig måde. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Brug hos den pædiatriske population

#### **Fortynding af det rekonstituerede produkt med 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske**

Hvis den pædiatriske patient vejer mindre end 24 kg, skal det rekonstituerede NovoThirteen fortyndes med 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske, for at kunne håndtere doseringen til små børn (se pkt. 4.2 'Dosering og administration - Pædiatrisk population').

Til fortynding af det rekonstituerede NovoThirteen skal følgende redskaber bruges: et hætteglas med 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske, en 10 ml sprøjte og alkoholservietter.

#### Generel vejledning i fortynding

Fortyndingen skal udføres i henhold til en aseptisk fremgangsmåde.

Træk omhyggeligt præcist 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske op i 10 ml sprøjten.

Injicér langsomt de 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske ned i hætteglasset med det opblandede NovoThirteen.

Sving forsigtigt hætteglasset for at rekonstituere opløsningen.

Den fortyndede opløsning er klar og farveløs. Kontrollér injektionsvæsken for partikler og misfarvning. Hvis en af delene bemærkes, skal injektionsvæsken kasseres.

Efter fortynding fortsættes til næste trin 'Injektion af opløsningen'.

Eventuelt resterende injektionsvæske skal straks kasseres.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/12/775/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 03 september 2012

Dato for seneste fornyelse: 24 maj 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om NovoThirteen findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE  
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag 1: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP der fremgår af, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Æske**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoThirteen 2500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
catridecacog (rDNA faktor XIII)

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Et hætteglas indeholder catridecacog (rekombinant koagulationsfaktor XIII) (rDNA) 2500 IE per 3 ml, svarende til en koncentration på 833 IE/ml efter opblanding.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Pulver: Natriumchlorid, saccharose, polysorbat 20, L-histidin, saltsyre, natriumhydroxid  
Solvens: vand til injektionsvæsker

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
2500 IE pulver i et hætteglas,  
3,2 ml solvens i et hætteglas,  
1 hætteglasadapter

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Intravenøs anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

### **8. UDLØBSDATO**

EXP  
Lægemidlet skal anvendes straks efter opblanding, da der er risiko for mikrobiologisk forurening.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.  
Må ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/12/775/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

NovoThirteen

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Etiket til hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

NovoThirteen 2500 IE  
pulver til injektionsvæske  
catridecacog  
i.v. anvendelse efter opblanding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

2500 IE

**6. ANDET**

Novo Nordisk A/S

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Etiket til hætteglas med solvens****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Solvens til NovoThirteen  
Vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

3,2 ml

**6. ANDET**

Til opblanding

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **NovoThirteen 2500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

catridecacog (rekombinant koagulationsfaktor XIII)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NovoThirteen
3. Sådan skal du bruge NovoThirteen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Virkning**

NovoThirteen indeholder det aktive stof catridecacog, som er identisk med human koagulationsfaktor XIII, et enzym der er nødvendigt for at blodet kan størkne. NovoThirteen erstatter det manglende faktor XIII og hjælper med at stabilisere en begyndende størkning af blodet, ved at producere et net omkring størkningen.

##### **Anvendelse**

NovoThirteen anvendes til at forhindre blødning hos patienter, som ikke har nok eller delvist mangler faktor XIII (kaldet A-subunit).

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge NovoThirteen**

Det er vigtigt, at du bruger NovoThirteen injektionsvæske umiddelbart efter opblanding.

##### **Brug ikke NovoThirteen**

- Hvis du er allergisk over for catridecacog eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).

Hvis du ikke er sikker, skal du spørge din læge, før du begynder at bruge lægemidlet.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger NovoThirteen:

- Hvis du har eller har haft en forøget risiko for blodpropper (trombose), da NovoThirteen kan forværre en allerede eksisterende blodprop.
- Hvis du har eller har haft en leverskade.

##### **Kontakt straks lægen:**

- Hvis du oplever uventet blødning, der opstår spontant og/eller er behandlingskrævende, under behandlingen med NovoThirteen.

- Hvis du får en allergisk reaktion (er overfølsom) over for NovoThirteen, kan symptomerne være: Nældefeber, kløe, hævelser, vejrtrækningsproblemer, lavt blodtryk (symptomer inkluderer blødd tryk og kold, hurtig hjerterytme), svimmelhed og svedafsondring.

### **Brug af anden medicin sammen med NovoThirteen**

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det anbefales ikke at bruge NovoThirteen og rekombinant koagulationsfaktor VIIa (en anden koagulationsfaktor) sammen.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

### **NovoThirteen indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per injektion, hvilket betyder at det stort set er 'natrium-frit'.

## **3. Sådan skal du bruge NovoThirteen**

Påbegyndelse af behandling med NovoThirteen skal foretages af en læge, som har erfaring med behandling af sjældne blødersygdomme.

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Før du kan injicere NovoThirteen, skal du opblende produktet. Se NovoThirteen brugervejledningen.

NovoThirteen gives som en injektion i en vene. Din dosis afhænger af din legemsvægt. Den sædvanlige dosis for at forebygge blødning er 35 IE for hvert kilogram legemsvægt. Injektionerne gives en gang om måneden (hver 28. dag  $\pm$  2 dage).

Hvis du oplever en blødning skal du kontakte din læge, som vil afgøre, om du har behov for en injektion. NovoThirteen skal injiceres med en hastighed der ikke overstiger 2 ml/minut.

Baseret på koncentrationen af NovoThirteen opløsning kan dosismængden til injektion (i milliliter) beregnes efter nedenstående formel:

Dosismængde i milliliter =  $0,042 \times \text{personens legemsvægt i kilogram}$ .

Du må kun bruge den ordinerede dosis, der er beregnet af din læge ud fra denne formel, og hvor det er taget i betragtning, at den sædvanlige dosis og koncentrationen af NovoThirteen er forskellig fra andre produkter der indeholder faktor XIII.

Din læge kan tilpasse dosis hvis det er nødvendigt.

### **Brug til små børn**

For børn der vejer under 24 kg, skal det opblandede NovoThirteen fortyndes med yderligere 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske, for at håndtere doseringen til små børn. For yderligere information se 'NovoThirteen Brugervejledning - Vejledning til fortynding af det opblandede NovoThirteen'.

Dosismængden af det opblandede NovoThirteen der er fortyndet med 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske, kan beregnes ud fra følgende formel:

Dosismængden i milliliter =  $0,117 \times \text{legemsvægt i kilogram}$ .

### **Brug til børn og teenagere (der vejer over 24 kg)**

NovoThirteen kan anvendes på samme måde til børn og unge som til voksne både som forebyggende behandling, og hvis du oplever en blødning.

### **Hvis du har brugt for meget NovoThirteen**

Der er begrænsede oplysninger om overdosering med NovoThirteen. Ingen af de rapporterede tilfælde har udvist tegn på sygdom. Kontakt din læge, hvis du har injiceret mere NovoThirteen, end du har fået besked på.

### **Hvis du har glemt at bruge Novo Thirteen**

Kontakt lægen, hvis du har glemt en injektion med NovoThirteen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at bruge NovoThirteen**

Hvis du holder op med at bruge NovoThirteen, er du ikke beskyttet mod blødning. Du må ikke holde op med at bruge NovoThirteen uden først at have talt med din læge om det. Din læge vil forklare, hvad der kan ske, hvis du stopper behandlingen, og drøfte andre behandlingsmuligheder med dig.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om i forbindelse med brugen af dette lægemiddel.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Bivirkninger kan være:**

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine (mest almindelige bivirkning)
- Smerter, hvor injektionen bliver givet
- Smerter i ben og arme
- Øget mængde af små proteindele forårsaget af opløsning af størknet blod
- Et fald i antallet af nogle typer hvide blodlegemer. Det betyder, at din krop kan være mere følsom over for infektioner
- Udvikling af antistoffer mod faktor XIII, som ikke påvirker virkningen af lægemidlet.

### **Bivirkninger hos børn:**

Bivirkninger der er blevet observeret hos børn, er de samme som hos voksne, men bivirkningerne kan være mere almindelige hos børn end hos voksne.

### **Indberetning af bivirkninger.**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Det anbefales at NovoThirteen til injektion anvendes straks efter klargøring.

Opløsningen er klar og farveløs. Brug ikke lægemidlet, hvis det indeholder partikler eller er misfarvet efter opblanding.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette er med til at beskytte miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **NovoThirteen indeholder**

- Det aktive stof er catridecacog (rekombinant koagulationsfaktor XIII: 2500 IE/3 ml, efter opblanding, svarende til en koncentration på 833 IE/ml).
- De øvrige indholdsstoffer i pulveret er natriumchlorid, sakkarose, polysorbat 20, L-histidin, saltsyre (til pH-regulering), natriumhydroxid (til pH-regulering) og i solvensen vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

NovoThirteen leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (2500 IE pulver i et hætteglas og 3,2 ml solvens i et hætteglas, med en hætteglasadapter).

Pakningsstørrelse á 1.

Pulveret er hvidt og solvensen er klar og farveløs.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

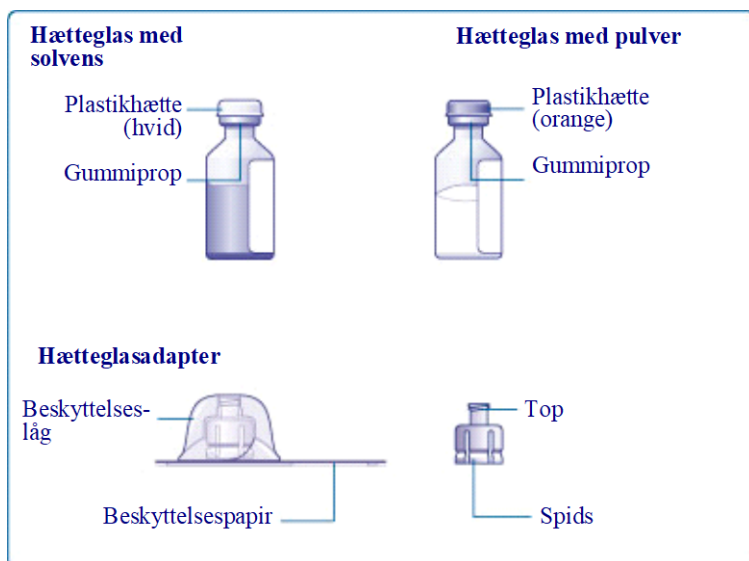
Danmark

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

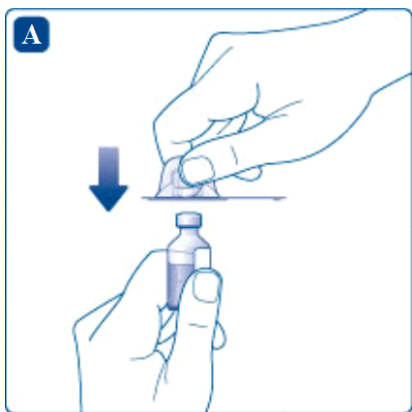
## NovoThirteen Brugervejledning

Til opblanding og indgivelse af dette produkt er følgende redskaber nødvendige: en 10 ml sprøjte eller en sprøjte af passende størrelse til injektionsmængden, alkoholservietter, den medfølgende hætteglasadapter og et infusionssæt (slange, sommerfuglenål).



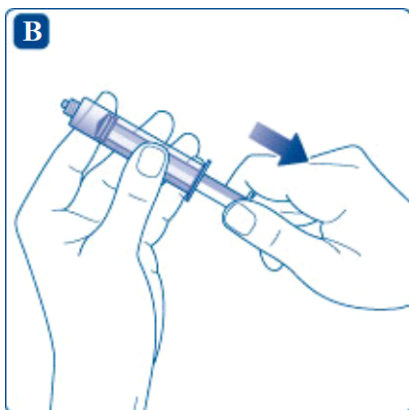
### Klargøring af opløsningen

Benyt altid aseptisk teknik. Inden du starter, skal hænderne vaskes. Temperer hætteglassene med pulver og solvens til stuetemperatur, ikke over 25°C, ved at holde hætteglassene i hænderne indtil de føles ligeså varme som dine hænder. Fjern plastikhætterne fra de to hætteglas. Hvis hætterne er løse eller mangler, må hætteglassene ikke anvendes. Rens gummipropperne på hætteglassene med alkoholservietter, og lad dem tørre inden brug.

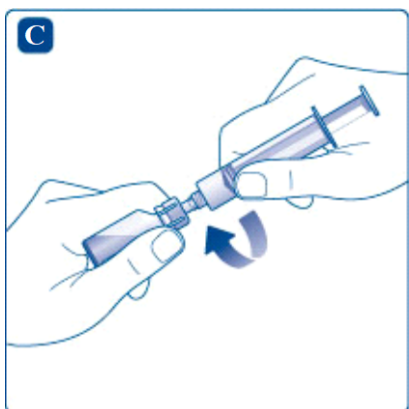


Produktet opblandes ved hjælp af den medfølgende hætteglasadapter. Fjern beskyttelsespapiret fra hætteglasadapteren, og lad beskyttelseslåget sidde på hætteglasadapteren. Sæt hætteglasadapteren på hætteglasset med solvens (vand til injektionsvæsker). Vær forsigtig med ikke at røre spidsen på hætteglasadapteren.

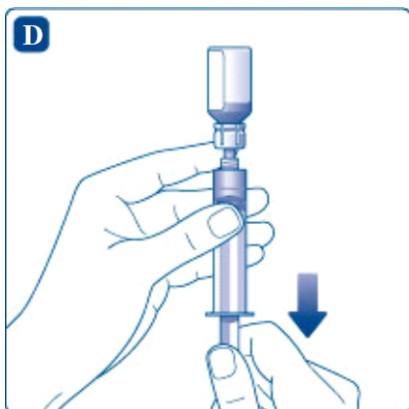
Så snart den er sat på, fjernes beskyttelseshætten fra hætteglasadapteren.



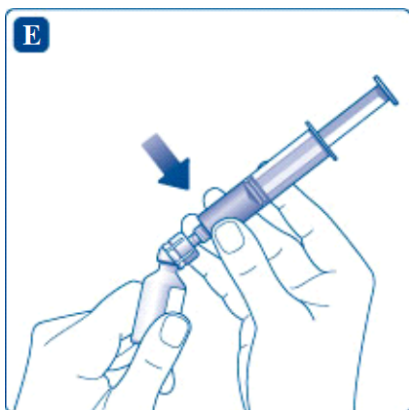
Træk luft ind i sprøjten ved at trække stemplet tilbage til samme volumen som i hætteglasset med solvens.



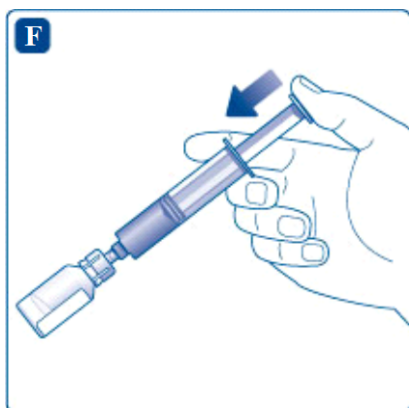
Skrú sprøjten godt fast på hætteglasadapteren på hætteglasset med solvens. Sprøjt luft ind i hætteglasset ved at trykke stemplet ind, indtil du møder tydelig modstand.



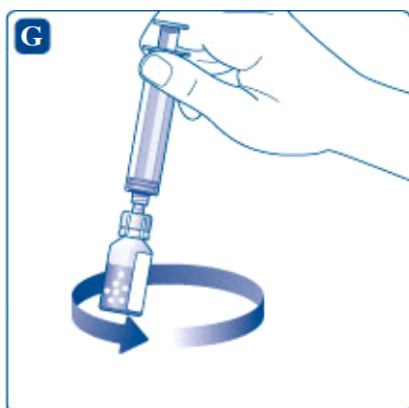
Vend sprøjten med hætteglasset med solvens på hovedet. Træk stemplet tilbage for at trække solvensen ind i sprøjten.



Fjern det tomme hætteglas til solvens ved at vippe sprøjten med hætteglasadapteren.



Klik hætteglasadapteren fast på hætteglasset med pulver, mens den stadig sidder fast på sprøjten. Hold sprøjten let skråt med hætteglasset nedad. Tryk stemplet langsomt ind for at overføre solvensen til hætteglasset med pulver. Pas på, at solvensen ikke sprøjtes direkte ned i pulveret, da dette vil forårsage skumdannelse.



Sving hætteglasset forsigtigt rundt, til alt pulveret er opløst. Ryst ikke hætteglasset, da dette vil forårsage skumdannelse.

NovoThirteen skal efterses for fremmede partikler og misfarvning inden indgivelse. Hvis en af delene observeres, skal lægemidlet kasseres.

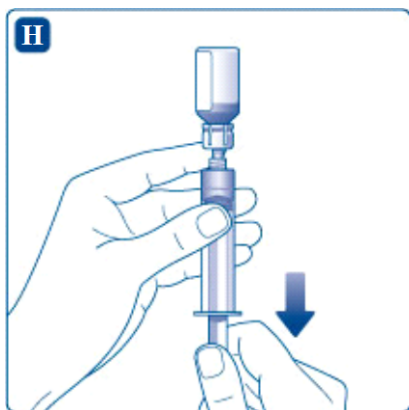
Opblandet NovoThirteen er en klar, farveløs opløsning.

Hvis en større dosis er nødvendig, gentages proceduren i en separat sprøjte, indtil den ønskede dosis er opnået.

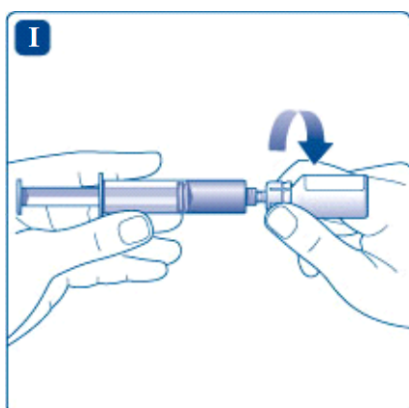
### Vigtig information

Når NovoThirteen er klargjort til injektion, skal det anvendes straks.

I tilfælde af at der er behov for at fortynde det opblandede NovoThirteen, skal du gå videre til afsnittet 'Fortynding af det opblandede produkt med 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske



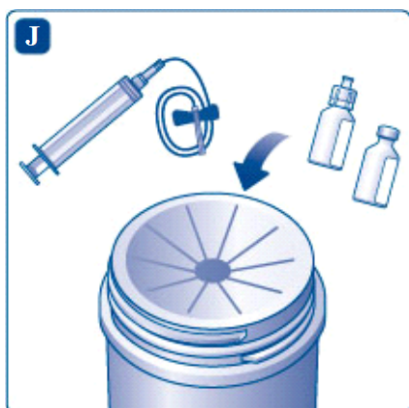
Sørg for, at stemplet er skubbet helt ind, før sprøjten vendes på hovedet (stemplet kan være blevet presset lidt ud af trykket i hætteglasset). Hold sprøjten med hætteglasset opad, og træk stemplet ud for at trække den beregnede injektionsmængde ind i sprøjten.



Skrue hætteglasadapteren med hætteglasset af.

Produktet er nu klar til injektion i venen. Følg injektionsproceduren efter din læges anvisninger.

### Efter injektionen



Sprøjte, hætteglasadapter, infusionssæt og hætteglas kasseres på en forsvarlig måde. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **Vejledning til fortynding af det opblandede NovoThirteen**

Til fortynding af det opblandede NovoThirteen skal følgende bruges: et hætteglas med 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske, en 10 ml sprøjte og alkoholservietter.

#### Generel vejledning til fortynding

Fortyndingen skal udføres i overensstemmelse med en aseptisk fremgangsmåde.

Træk omhyggeligt præcist 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske ind i 10 ml sprøjten.

Injicér langsomt de 6 ml 0,9% natriumchlorid-injektionsvæske ned i hætteglasset med det opblandede NovoThirteen.

Sving forsigtigt hætteglasset for at opblande opløsningen.

Den fortyndede opløsning er klar og farveløs. Kontrollér injektionsvæsken for partikler og misfarvning. Hvis en af delene bemærkes, skal injektionsvæsken kasseres.

Efter fortynding fortsættes til trin H.

Eventuelt resterende injektionsvæske skal straks kasseres.

Hvis du har nogle spørgsmål, skal du kontakte din læge eller sygeplejerske.