

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NovoThirteen 2500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder katridekakog (rekombinant koagulasjonsfaktor XIII) (rDNA): 2500 IE per 3 ml, etter rekonstituering tilsvarende en konsentrasjon på 833 IE/ml. Den spesifikke aktiviteten til NovoThirteen er ca. 165 IE/mg protein.

Virkestoffet er fremstilt i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt, og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet. Behandling av episoder med gjennombruddsblødning under regelmessig profylakse. NovoThirteen kan brukes til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes under tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av sjeldne blødersykdommer. Medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet bør bekreftes ved egnede diagnostiske prosedyrer inkludert faktor XIII-aktivitet og immunoassay og eventuelt genotyping.

Dosering

Dette legemidlets styrke uttrykkes i internasjonale enheter (IE).

Selv om det uttrykkes med samme enhet (IE) er doseringen av NovoThirteen forskjellig fra doseregimet til andre preparater som inneholder FXIII (se pkt. 4.4).

Profylakse

Anbefalt dose for profylaktisk behandling er 35 IE per kg kroppsvekt én gang i måneden (hver 28. dag \pm 2 dager), administrert som en intravenøs bolusinjeksjon.

Behandling av blødninger

Dersom en gjennombruddsblødning oppstår under regelmessig profylakse, anbefales det å behandle med en enkeltdose på 35 IE per kg kroppsvekt, administrert som en intravenøs bolusinjeksjon.

Dersom blødninger oppstår hos en pasient som ikke får regelmessig profylakse, kan en enkeltdose på 35 IE per kg kroppsvekt administreres som en intravenøs bolusinjeksjon etter den behandlende legens vurdering for å kontrollere blødningen (se pkt. 4.4. «Behandling ved behov»).

Basert på den faktiske konsentrasjonen av NovoThirteen kan volumet (i milliliter) som skal administreres til pasienter som veier minst 24 kg beregnes ved hjelp av formelen nedenfor:

Dosevolum i ml = 0,042 x pasientens kroppsvekt (kg)

Dosejustering kan vurderes som nødvendig av legen i visse situasjoner dersom den månedlige anbefalte dosen på 35 IE/kg ikke gir tilstrekkelig forebygging mot blødning. Denne dosejusteringen bør være basert på aktivitetsnivået av FXIII.

Det anbefales å monitorere aktivitetsnivået av NovoThirteen ved hjelp av standard FXIII “activity assay”.

Mindre kirurgiske inngrep

Det anbefales at mindre kirurgiske inngrep, inkludert tannekstraksjon, utføres i forbindelse med profylaktisk dosering. Hvis ikke kan en ekstra dose gis om nødvendig. Dosen bør baseres på aktivitetsnivået av FXIII.

Pediatrik populasjon

Det kreves ingen dosejustering når NovoThirteen brukes til pediatriske pasienter, og dosen 35 IE/kg kroppsvekt bør brukes både som profylakse og som behandling av blødninger (se pkt. 5.2 «Pediatrik populasjon»).

Dersom den pediatriske pasienten imidlertid veier mindre enn 24 kg, skal rekonstituert NovoThirteen fortynnes ytterligere med 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning for å håndtere doseringen av små barn (se pkt. 6.6 «Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering – Bruk i den pediatriske populasjonen»).

Dosevolumet for små barn kan da beregnes ved å bruke formelen nedenfor:

Dosevolum i ml = 0,117 x kroppsvekt i kilogram.

Beregning av korreksjonsfaktoren 0,117 er relatert til den eksakte mengden av preparatet og ikke til den nominelle verdien av preparatet.

Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Tilberedningen skal, umiddelbart etter rekonstituering, administreres som en sakte intravenøs bolusinjeksjon med en hastighet som ikke overstiger 2 ml/minutt, se pkt. 4.4.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tatt i betraktning at doseringen og konsentrasjonen av FXIII i NovoThirteen er forskjellig fra andre preparater som inneholder FXIII, bør ekstra oppmerksomhet utøves når det gjelder beregning av egnet dose til den individuelle pasient (se formel for dosevolum som oppgis under pkt. 4.2).

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Medfødt mangel på FXIII B-subenhet

Hos pasienter med mangel på FXIII er NovoThirteen ikke effektiv dersom den brukes til månedlig profylaktisk behandling av blødning hos pasienter med medfødt mangel på FXIII B-subenhet. Mangel på FXIII B-subenhet er forbundet med en sterkt redusert halveringstid av den administrerte farmakologisk aktive A-subenheten. Subenhet-mangel hos pasienter bør forut for behandling bestemmes ved egnede diagnostiske prosedyrer, inkludert faktor XIII-aktivitet og immunoassay eller eventuelt genotyping.

Behandling ved behov

Behandling ved behov av pasienter som ikke får profylaktisk behandling ble ikke undersøkt i det kliniske utviklingsprogrammet.

Allergiske reaksjoner

Siden NovoThirteen inneholder et rekombinant protein, kan det forårsake allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner. Pasienten bør bli informert om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner (inkludert elveblest, generalisert urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon) og anafylaksi. Dersom allergiske eller anafylaksiliknende reaksjoner forekommer, bør administreringen øyeblikkelig avbrytes, og videre behandling med NovoThirteen bør ikke gis.

Inhibitor dannelse:

Det er ikke registrert inhibitor dannelse knyttet til behandling med NovoThirteen i kliniske studier. Inhibitorer kan mistenkes i de tilfeller der det er mangel på terapeutisk respons observert i form av blødning eller påvist via laboratoriefunn, inkludert FXIII-aktivitet som ikke når forventet nivå. Ved mistanke om inhibitorer bør det utføres analyse av antistoffer.

Pasienter som er kjent for å ha nøytraliserende antistoffer mot FXIII, bør ikke behandles med NovoThirteen uten nøye oppfølging.

Tromboembolisk risiko:

Det rekonstituerte preparatet skal håndteres i samsvar med pkt. 6.3.

Ukorrekt oppbevaring av preparatet etter rekonstitusjon må unngås, da det kan føre til tap av sterilitet og forhøyet nivå av ikke-proteolytisk aktivert NovoThirteen. Forhøyede nivåer av aktivert NovoThirteen kan øke risikoen for trombose.

Ved predisposisjon for trombotiske tilstander bør det utvises varsomhet på grunn av den fibrinstabiliserende virkningen av NovoThirteen. En stabilisering av tromben kan forekomme, noe som gir økt risiko for karokklusjoner.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon. NovoThirteen vil kanskje ikke ha effekt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon dersom leverfunksjonen er så alvorlig nedsatt at det fører til reduserte nivåer av FXIII B-subenheter. FXIII-aktivitetsnivået bør monitoreres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter

Det er begrenset klinisk erfaring med administrasjon av NovoThirteen til eldre pasienter med medfødt FXIII-mangel.

Nyresvikt

Det er ikke utført kliniske studier på pasienter med nyresvikt som krever dialyse.

Natriuminhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per injeksjon, det vil si at det er praktisk talt "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om interaksjon mellom NovoThirteen og andre legemidler.

På grunnlag av den ikke-kliniske studien (se pkt. 5.3) anbefales det ikke å kombinere NovoThirteen og rekombinant aktivert FVII (rFVIIa).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen studier på gravide kvinner vedrørende legemiddellassosiert risiko. Det er begrensede mengder data fra klinisk bruk av NovoThirteen hos gravide kvinner, og tilgjengelige data viser ingen negative effekter på helsen til fosteret/det nyfødte barnet, eller for den gravide kvinnen. Bruk av NovoThirteen under graviditet kan vurderes kun hvis det er tydelig indisert.

Reproduksjonsstudier på dyr har ikke blitt utført med NovoThirteen (se punkt 5.3).

Amming

Det er ukjent om rFXIII blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av rFXIII i melk er ikke undersøkt hos dyr. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal fortsettes/avsluttes eller behandlingen med NovoThirteen skal fortsettes/avsluttes.

Fertilitet

Ingen effekt på reproduksjonsorganer er observert i ikke-kliniske studier. Det finnes ingen data fra mennesker om mulig påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

NovoThirteen har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den vanligste bivirkningen er hodepine, rapportert hos 37 % av pasientene.

Tabellarisk liste over bivirkninger

I kliniske studier har NovoThirteen blitt administrert til 82 pasienter med medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet (3112 doser med NovoThirteen).

Tabellen nedenfor beskriver frekvens av alle bivirkninger identifisert hos 82 pasienter med medfødt FXIII-mangel eksponert i kliniske studier, inndelt etter organklassesystem.

Frekvenskategorier defineres etter følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Leukopeni og forsterket nøytropeni
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hodepine
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte i ekstremitet
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på</i>	

<i>administrasjonsstedet</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte på injeksjonsstedet
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke-nøytraliserende antistoffer
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Økt fibrin D-dimer

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En pasient med eksisterende nøytropeni opplevde en svak forsterking av nøytropeni og leukopeni under behandling med NovoThirteen. Etter at behandlingen med NovoThirteen var avbrutt, økte pasientens antall av nøytrofile celler til tilsvarende nivåer som før behandling med NovoThirteen.

Ikke-nøytraliserende antistoffer er sett hos 4 av 82 eksponerte pasienter med medfødt mangel på faktor XIII. De fire tilfellene med ikke-nøytraliserende antistoffer oppsto hos pasienter under 18 år (alder 8, 8, 14 og 16). Disse antistoffene ble sett i begynnelsen av behandlingen med NovoThirteen. Alle fire pasienter fikk minst 2 doser med NovoThirteen. Tre av pasientene avbrøt studien og gikk tilbake til sin tidligere behandling. Én pasient fortsatte å få rFXIII, og antistoffene sank under deteksjonsgrensen. Antistoffene hadde ingen inhibitorisk aktivitet og pasientene opplevde ingen bivirkninger eller blødning i tilknytning til disse antistoffene. Antistoffene var forbigående hos alle pasientene.

En frisk forsøksperson utviklet lavt titer av forbigående ikke-nøytraliserende antistoffer etter å ha fått den første dosen med NovoThirteen. Antistoffene hadde ingen inhibitorisk aktivitet, og personen opplevde ingen bivirkninger eller blødning i tilknytning til disse antistoffene. Antistoffene forsvant i løpet av oppfølgingsperioden på seks måneder.

I alle tilfellene ble ikke-nøytraliserende antistoffer funnet å være uten klinisk signifikans.

I en sikkerhetsstudie gjennomført etter godkjent markedsføringstillatelse ble det etter flere år med behandling med NovoThirteen sett forbigående ikke-nøytraliserende antistoffer hos et barn med medfødt FXIII-mangel. Ingen kliniske funn var assosiert med disse antistoffene.

Pediatrik populasjon

Tjuen pasienter var i alderen 6 til under 18 år, og 6 pasienter var < 6 år (totalt 986 eksponeringer for NovoThirteen hos pediatriske personer (< 18 år)).

I kliniske studier ble det rapportert bivirkninger hyppigere hos pasienter i alderen 6 til under 18 år enn hos voksne. Tre pasienter (14 %) mellom 6 år og 18 år opplevde alvorlige bivirkninger, sammenlignet med 0 pasienter over 18 år som opplevde alvorlige bivirkninger. Fire tilfeller av ikke-nøytraliserende antistoffer ble rapportert i begynnelsen av behandlingen hos pasienter fra 6 år til 18 år. 3 av disse pasientene avbrøt studien på grunn av bivirkningen.

Hos pasienter under 6 år er ingen anti-rFXIII antistoffer, tromboemboliske hendelser eller andre sikkerhetsrelaterte utfall rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I de rapporterte tilfellene av overdose på opptil 2,3 ganger normal dose med NovoThirteen, ble det ikke observert kliniske symptomer

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, blodkoagulasjonsfaktor, ATC-kode: B02BD11.

Virkningsmekanisme

I plasma sirkulerer FXIII som heterotetramer $[A_2B_2]$ sammensatt av 2 FXIII A-subenheter og 2 FXIII B-subenheter som holdes sammen av sterke ikke-kovalente bindinger. FXIII B-subenheter fungerer som bærer-molekyl for FXIII A-subenheter i sirkulasjonen, og finnes i overskudd i plasma. Når FXIII A-subenheter er bundet til FXIII B-subenheter $[A_2B_2]$, forlenges halveringstiden til FXIII A-subenheter $[A_2]$. FXIII er et proenzym (protransglutaminase), som aktiveres av trombin når Ca^{2+} er til stede. Den enzymatiske aktiviteten er knyttet til FXIII A-subenheter. Ved aktivering dissosierer FXIII A-subenheter fra FXIII B-subenheter og dermed eksponeres det aktive setet til FXIII A-subenheter. Den aktive transglutaminase kryssbinder fibrin og andre proteiner, noe som gir økt mekanisk styrke og motstand mot fibrinolyse av fibrinproppen og bidrar til å forsterke blodplatenes og proppens adhesjon til det skadete vevet.

NovoThirteen er en rekombinant koagulasjonsfaktor XIII A-subenhet produsert i gjær-celler (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi. Den er strukturelt identisk med den humane FXIII A-subenheter $[A_2]$. NovoThirteen (A-subenhet) binder seg til fri human FXIII B-subenhet og lager heterotetramer $[rA_2B_2]$ med en halveringstid som er lik endogent $[A_2B_2]$.

Farmakodynamiske effekter

Per i dag er det ingen markører som kvantitativt kan måle farmakodynamikken av FXIII *in vivo*. Resultater fra standard koagulasjonstester er normale, da det er kvaliteten av blodproppen som affiseres. En "clot solubility assay" er mye brukt som en indikator for mangel på FXIII, men testen er kvalitativ, og når testen utføres korrekt er testen positiv kun når aktiviteten av FXIII i prøven er nær null.

NovoThirteen er vist å ha samme farmakodynamiske egenskaper i plasma som endogent FXIII.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført en pivotal, prospektiv, åpen, énarmet fase 3-studie (F13CD-1725) som omfattet 41 pasienter med mangel på FXIII A-subenhet for å undersøke den hemostatiske effekten av rFXIII hos pasienter med medfødt FXIII-mangel manifestert gjennom hyppighet av blødningsepisoder som krever behandling med et legemiddel som inneholder FXIII. Doseringsregimet som ble brukt var 35 IE/kg/måned (hver 28. dag \pm 2 dager). Det ble observert fem blødningsepisoder som krevde behandling med et preparat som inneholdt FXIII hos fire pasienter under behandling med rFXIII i studien.

Gjennomsnittlig forekomst av behandlingskrevende blødninger, ble fastsatt til 0,138 per pasientår. I analysen av primære endepunkter som omfattet den refererte perioden var den aldersjusterte hyppigheten (antall per pasientår) av behandlingskrevende blødninger i perioden med rFXIII-behandling, 0,048/år (95 % CI: 0,009–0,250; modellbasert estimat svarende til gjennomsnittsalderen 26,4 år for de 41 pasientene).

I den F13CD-1725 forlengelsesstudien F13CD-3720 var den aldersjusterte hyppigheten av blødninger som krevde behandling med et legemiddel som inneholder FXIII, estimert til å være 0,021 blødninger per pasientår med et 95 % KI på [0,0062; 0,073] (modellbasert estimat tilsvarende en gjennomsnittsalder i studiepopulasjonen på 31,0 år).

Rådata for blødningsfrekvensene i de to studiene F13CD-1725 og F13CD-3720, ikke justert for alder, var henholdsvis 0,138 og 0,043, tilsvarende totalt 13 blødninger over 223 pasientår og en samlet frekvens på 0,058.

En 6-årig sikkerhetsstudie etter markedsføring NN1841-3868, som inkluderte 30 pasienter med mangel på faktor XIII A-subenhet, ble utført for å undersøke langtidssikkerheten av rFXIII. Ingen bekymringer relatert til sikkerheten ble identifisert. Fem traumerelaterte blødningsepisoder hos fire pasienter ble behandlet med rFXIII under profylakse.

Gjennomsnittlig frekvens av blødningsepisoder for blødninger som krevde behandling med FXIII var 0,066 blødninger per pasient per år (95 % KI: 0,029 – 0,150).

Mindre kirurgiske inngrep

Under sikkerhetsstudien etter markedsføring NN1841-3868 hadde 6 pasienter til sammen 9 mindre inngrep. Sju av de 9 tilfellene av mindre inngrep fant sted 0-3 dager etter siste profylaktiske dose av rFXIII, og rFXIII ble gitt etter inngrep i ett av tilfellene. I sistnevnte 2 av de 9 tilfellene ble den siste profylaktiske dosen gitt 12-15 dager før inngrepet, og en ekstra enkeltdose av rFXIII på henholdsvis 23,2 IE per kg kroppsvekt og 21,4 IE per kg kroppsvekt ble gitt før inngrepet. I 8 av de 9 tilfellene ble den hemostatiske responsen rapportert som god eller utmerket. Resultatet ble ikke rapportert for det siste tilfellet.

I studien F13CD-3720, forlengelsesstudien til den pivotale fase 3-studien F13CD-1725, ble 12 mindre inngrep utført hos 9 pasienter. Alle inngrepene fant sted innen 1-21 dager etter den siste profylaktiske dosen av rFXIII. Ingen ekstra doser ble gitt. Resultatet i alle 12 tilfeller var fordelaktig.

Pediatrik populasjon

Analysen av data fra pediatriske pasienter inkludert i kliniske studier har ikke identifisert forskjeller i behandlingsrespons når det gjelder alder.

Tjuen barn fra 6 år til < 18 år og seks barn yngre enn 6 år er behandlet med NovoThirteen med totalt 986 eksponeringer.

Barn over 6 år ble undersøkt i en pivotal fase 3-studie (F13CD-1725) og i forlengelsesstudien (F13CD-3720) hvor sikkerhet av månedlig substitusjonsbehandling med NovoThirteen ble evaluert.

De 6 pasientene under 6 år ble undersøkt i en enkeltdose farmakokinetisk fase 3b-studie (F13CD-3760), og deretter inkludert i langtids oppfølgingsstudien (F13CD-3835) hvor sikkerhet og effekt av månedlig substitusjonsbehandling med NovoThirteen ble evaluert. Ingen behandlingskrevende blødningsepisoder er blitt oppdaget hos pasienter under 6 år i løpet av 17 år med kumulativ oppfølging, representerende totalt 214 doser. Den foreslåtte dosen på 35 IE/kg er vist å være egnet for å gi tilstrekkelig hemostase i denne unge populasjonen.

I sikkerhetsstudien etter markedsføring NN1841-3868 ble 13 barn under 18 år inkludert. Totalt sett ble ingen forskjeller i behandlingsrespons eller i sikkerhetsprofilen sett hos den pediatriske populasjonen, sammenlignet med den voksne populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til NovoThirteen ved steady-state har blitt evaluert hos pasienter med medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet etter dosering på 35 IE per kg kroppsvekt NovoThirteen i.v. hver 4. uke. De farmakokinetiske parameterne er basert på FXIII-aktivitet målt ved Berichrom-analysen. De farmakokinetiske parameterne er oppsummert i tabellen under.

Farmakokinetiske parametere ved steady-state Geometrisk gjennomsnitt («range»)	Studien F13CD-3720
Antall personer	23
Alder (år)	30,7 (7-58)

Kjønn	5 kvinner+18 menn
C _{max} (IE/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C _{28dager} (IE/ml)	0,16 (0,03-0,32)
AUC _{0-uendelig} (IE*t/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/t/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V _{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
t _½ (dager)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (t)	478 (344-1028)

C_{max}: maksimal plasmakonsentrasjon

C_{28dager}: plasmakonsentrasjon 28 dager etter administrering

AUC_{0-uendelig}: arealet under tids-konsentrasjonskurven fra tid fra administrering til uendelig

CL: clearance

V_{ss}: tilsynelatende distribusjonsvolum

t_½: terminal eliminasjonshalveringstid

MRT: gjennomsnittlig residenstid.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken ved enkeltdose av NovoThirteen har blitt undersøkt hos 6 barn under 6 års alder med medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet etter en i.v. enkeltdose på 35 IE per kg kroppsvekt. De farmakokinetiske parameterne er vist i tabellen under.

Farmakokinetiske parametere ved enkeltdose Geometrisk gjennomsnitt ("range")	Studien F13CD-3760 Pediatrike pasienter
Antall personer	6
Alder (år)	2,7 (1-4)
Kjønn	3 jenter+3 gutter
C _{max} (IE/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C _{30dager} (IE/ml)	0,21 (0,05)#
AUC _{0-uendelig} (IE*t/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/t/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V _{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t _½ (dager)	15,0 (9,8-24,8)

MRT (t)	575 (383-871)
---------	------------------

Gjennomsnitt (SD)

C_{max}: maksimal plasmakonsentrasjon

C_{30dager}: plasmakonsentrasjon 30 dager etter administrering

AUC_{0-uendelig}: arealet under tids-konsentrasjonskurven fra tid fra administrering til uendelig

CL: clearance

V_{ss}: tilsynelatende distribusjonsvolum

t_{1/2}: terminal eliminasjonshalveringstid

MRT: gjennomsnittlig residenstid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering. Alle resultatene i det ikke-kliniske sikkerhetsprogrammet har vært knyttet til forventet forsterket farmakologi (generell trombose, iskemisk nekrose og til slutt dødelighet) av rFXIII og ikke-proteolytisk aktivert rekombinant FXIII ved dosenivåer som overstiger (>48 ganger) den maksimale anbefalte kliniske dosen på 35 IE/kg.

En potensiell synergistisk effekt av kombinert behandling med rFXIII og rFVIIa i en avansert kardiovaskulær modell hos cynomolgus-aper resulterte i forsterket farmakologi (trombose og død) ved lavere dosenivåer enn ved administrering av forbindelsene hver for seg.

Det er ikke utført studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos dyr. Det har ikke blitt observert effekt på reproduksjonsorganer i studier av toksisitet ved gjentatt dosering.

Det har ikke blitt utført studier av eventuell gentoksisitet eller karsinogenitet, siden rFXIII er et endogent protein.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver:

Natriumklorid

Sukrose

Polysorbat 20

L-histidin

Saltsyre (for pH-justering)

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Oppløsningsvæske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Etter rekonstituering skal legemidlet administreres separat og ikke blandes med infusjonsvæsker eller gis som drypp.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet brukes umiddelbart på grunn av risiko for mikrobiologisk kontaminasjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte preparatet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver (2500 IE) i et hetteglass (type I glass) med med gummipropp (klorbutyl) og 3,2 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med gummipropp (brombutyl) og en hetteglassadapter til rekonstituering.

Pakningsstørrelse à 1.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning for NovoThirteen

For å rekonstituere og administrere dette preparatet trengs følgende utstyr: En 10 ml sprøyte eller en sprøyte med egnet størrelse som er i samsvar med injeksjonsvolumet, alkoholservietter, den vedlagte hetteglassadapteren og et infusjonssett (slange, butterfly-kanyle).

Klargjøre oppløsningen

Bruk alltid aseptisk teknikk. Hendene skal vaskes før start. Temperer hetteglassene med pulveret og oppløsningsvæsken til høyst 25°C ved å holde dem i hendene. Rens gummiproppene på hetteglassene med alkoholservietter og la dem tørke før bruk.

Preparatet rekonstitueres ved hjelp av hetteglassadapteren som følger med.

Tilkoble hetteglassadapteren til hetteglasset med oppløsningsvæsken (vann til injeksjonsvæsker). Pass på å ikke berøre spissen på hetteglassadapteren.

Dra i stempelet for å trekke inn det volumet luft som tilsvarer den totale mengden oppløsningsvæske som er i hetteglasset med oppløsningsvæske.

Skru sprøyten godt fast på hetteglassadapteren på hetteglasset med oppløsningsvæske. Injiser luft inn i hetteglasset ved å skyve inn stempelet inntil du kjenner tydelig motstand.

Hold sprøyten med hetteglasset med oppløsningsvæske opp ned. Dra i stempelet for å trekke oppløsningsvæsken inn i sprøyten.

Fjern det tomme hetteglasset med oppløsningsvæske ved å vippe sprøyten med hetteglassadapteren.

Klikk hetteglassadapteren, som fremdeles er festet til sprøyten, på hetteglasset med pulver. Skyv stempelet sakte for å injisere oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med pulver. Pass på at strålen med oppløsningsvæske ikke rettes direkte på pulveret, da dette vil forårsake skumming.

Beveg hetteglasset forsiktig rundt i små sirkler til alt pulveret er oppløst. Ikke rist hetteglasset, da dette kan forårsake skumming. Før administrering skal NovoThirteen undersøkes visuelt for fremmedlegemer (partikler) og misfarging. Hvis noe av dette observeres, kastes legemidlet.

Rekonstituert NovoThirteen er en klar, fargeløs oppløsning.

Hvis det trengs en større dose, gjentas prosedyren med en separat sprøyte inntil den nødvendige dosen er oppnådd.

Dersom pasienten veier mindre enn 24 kg, skal rekonstituert NovoThirteen fortynnes med 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning (se avsnittet «Bruk i den pediatriske populasjonen» for videre detaljerte instruksjoner om fortynningen).

Viktig informasjon

Når NovoThirteen er klargjort for injeksjon, bør den brukes med én gang.

Injisere oppløsningen

Pass på at stempelet er presset helt inn før sprøyten vendes opp ned (det kan ha blitt presset ut av trykket i hetteglasset). Hold sprøyten med hetteglasset opp ned, og dra i stempelet for å trekke opp den beregnede mengden som skal injiseres.

Skrue av hetteglassadapteren med hetteglasset.

Preparatet er nå klart for injisering.

Sprøyten, hetteglassadapteren, infusjonssettet og hetteglassene kastes på en forsvarlig måte. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Bruk i den pediatriske populasjonen

Fortynning av det rekonstituerte preparatet med natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning

Dersom den pediatriske pasienten veier mindre enn 24 kg, skal rekonstituert NovoThirteen fortynnes med 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning for at doseringen av små barn skal kunne håndteres (se pkt. 4.2 «Dosering og administrasjonsmåte – Pediatrisk populasjon»).

For å fortynne rekonstituert NovoThirteen trengs følgende utstyr: Et hetteglass inneholdende natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske oppløsning, en 10 ml sprøyte og alkoholservietter.

Generelle instruksjoner for fortynning

Fortynningen skal foregå i henhold til aseptiske retningslinjer.

Trekk forsiktig opp nøyaktig 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning i en 10 ml sprøyte.

Injiser sakte 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning inn i hetteglasset med rekonstituert NovoThirteen.

Beveg hetteglasset forsiktig rundt i små sirkler for å blande oppløsningen.

Den fortynnede oppløsningen er en klar, fargeløs oppløsning. Kontroller injeksjonsoppløsningen for partikler og for misfarging. Dersom noe av dette observeres, vennligst kast den.

Etter fortynning, gå videre til trinnet «Injisere oppløsningen».

Restmateriale av det fortynnede preparatet skal umiddelbart destrueres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/12/775/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. september 2012

Dato for siste fornyelse: 24. mai 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E)
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller innen 60 dager som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

NovoThirteen 2500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
katridekakog (rDNA faktor XIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Ett hetteglass inneholder katridekakog (rekombinant koagulasjonsfaktor XIII) (rDNA) 2500 IE per
3 ml, etter rekonstituering tilsvarende dette en konsentrasjon på 833 IE/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Natriumklorid, sukrose, polysorbat 20, L-histidin, saltsyre, natriumhydroksid.
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
2500 IE pulver i et hetteglass,
3,2 ml oppløsningsvæske i et hetteglass,
1 hetteglassadapter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk legemidlet umiddelbart etter rekonstituering på grunn av risiko for mikrobiologisk
kontaminasjon.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/12/775/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

NovoThirteen

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett til hetteglass med pulver

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

NovoThirteen 2500 IE
pulver til injeksjonsvæske.
katridekakog
i.v. bruk etter rekonstituering.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2500 IE

6. ANNET

Novo Nordisk A/S

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett til hetteglass med oppløsningsvæske

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for NovoThirteen
Vann til injeksjonsvæsker.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3,2 ml.

6. ANNET

Til rekonstituering.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NovoThirteen 2500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

katridekalog (rekombinant koagulasjonsfaktor XIII)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva NovoThirteen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NovoThirteen
3. Hvordan du bruker NovoThirteen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NovoThirteen
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NovoThirteen er og hva det brukes mot

Hva NovoThirteen er

NovoThirteen inneholder virkestoffet katridekalog, som er identisk med human koagulasjonsfaktor XIII, et enzym som er nødvendig for blodkoagulering. NovoThirteen erstatter den manglende faktor XIII og bidrar til å stabilisere den første blodplatepluggen ved å lage et nettverk av tråder rundt platepluggen.

Hva NovoThirteen brukes mot

NovoThirteen brukes til å forebygge blødning hos pasienter som ikke har tilstrekkelig med eller som mangler deler av faktor XIII (den delen som kalles A-subenhet).

2. Hva du må vite før du bruker NovoThirteen

Det er viktig at du bruker NovoThirteen til injeksjon umiddelbart etter klargjøring.

Bruk ikke NovoThirteen

- Dersom du er allergisk overfor katridekalog eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Rådfør deg med lege før du bruker legemidlet dersom du føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker NovoThirteen:

- Dersom du har eller noen gang har hatt økt risiko for dannelsen av blodpropper (trombose), da NovoThirteen kan øke alvorlighetsgraden av en allerede eksisterende blodpropp.
- Dersom du har eller noen gang har hatt leverskade.

Rådfør deg med lege øyeblikkelig:

- Dersom du under din behandling med NovoThirteen opplever blødning som inntreffer spontant og/eller krever behandling.

- Dersom du opplever en allergisk reaksjon overfor NovoThirteen. Symptomene kan være: elveblest, kløe, opphovning, pustevansker, lavt blodtrykk (symptomene er blek og kald hud, rask hjerterytme), svimmelhet og svetting.

Andre legemidler og NovoThirteen

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er ikke anbefalt å bruke NovoThirteen sammen med rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa (en annen blodkoagulasjonsfaktor).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

NovoThirteen inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per injeksjon, det vil si at det er praktisk talt "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker NovoThirteen

Behandling med NovoThirteen bør bli startet opp av en lege med erfaring i behandling av sjeldne blødersykdommer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Før du kan bruke NovoThirteen til injeksjon skal du rekonstituere legemidlet. Vennligst se bruksanvisning for NovoThirteen.

NovoThirteen gis som en injeksjon i en blodåre. Dosen vil være avhengig av kroppsvekten din. Den vanlige dosen for å forebygge blødninger er 35 IE for hvert kilogram kroppsvekt. Injeksjonene gis én gang i måneden (hver 28. dag \pm 2 dager).

Dersom du opplever en blødning, skal du kontakte legen din, som vil bestemme om du behøver en injeksjon.

NovoThirteen skal injiseres med en hastighet som ikke overstiger 2 ml/minutt.

Basert på konsentrasjonen av NovoThirteen oppløsningen kan dosevolumet som skal injiseres (i milliliter) beregnes ved hjelp av denne formelen:

Dosevolum i milliliter = $0,042 \times$ din kroppsvekt i kilogram.

Du bør bare bruke den foreskrevne dosen som legen din har beregnet fra denne formelen; der legen har tatt i betraktning at den vanlige dosen og konsentrasjonen av NovoThirteen er forskjellig fra andre preparater som inneholder faktor XIII.

Legen kan tilpasse dosen dersom dette anses som nødvendig.

Bruk hos små barn

For barn som veier mindre enn 24 kg, skal rekonstituert NovoThirteen fortynnes ytterligere med 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning for at doseringen av små barn skal kunne håndteres. For mer informasjon se avsnittet «Bruksanvisning for NovoThirteen – Instruksjoner for hvordan rekonstituert NovoThirteen skal fortynnes».

Dosevolumet for rekonstituert NovoThirteen fortynt med 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning kan beregnes fra denne formelen:

Dosevolum i milliliter = $0,117 \times$ kroppsvekt i kilogram.

Bruk hos barn og ungdom (som veier mer enn 24 kg)

NovoThirteen kan brukes hos barn og ungdom på samme måte som hos voksne, både for å forebygge blødninger og hvis du opplever en blødning.

Dersom du tar for mye av NovoThirteen

Det finnes begrenset informasjon om overdosering med NovoThirteen. Ingen av de rapporterte tilfellene har vist symptomer på sykdom. Kontakt legen dersom du har injisert mer NovoThirteen enn du har fått beskjed om.

Dersom du har glemt å ta NovoThirteen

Snakk med legen dersom du glemmer en injeksjon av NovoThirteen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med NovoThirteen

Dersom du avbryter behandlingen med NovoThirteen, er du ikke beskyttet mot blødning. Du må ikke avbryte behandlingen med NovoThirteen uten å snakke med legen. Legen vil forklare deg hva som kan skje dersom du avbryter behandlingen og drøfte andre valgmuligheter med deg.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger omfatter:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine (den vanligste bivirkningen)
- Smerte på injeksjonsstedet
- Smerte i ben og armer
- Økt mengde av små proteinfragmenter forårsaket av nedbrytning av blodpropper
- En reduksjon i mengden av noen typer hvite blodceller. Dette betyr at kroppen din kan være mer utsatt for infeksjoner
- Utvikling av antistoffer mot faktor XIII, noe som ikke påvirker effekten av legemidlet.

Bivirkninger hos barn

Bivirkningene sett hos barn er de samme som er sett hos voksne, men bivirkningene kan være vanligere hos barn enn hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NovoThirteen

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen etter "EXP".

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Når den er klargjort, bør NovoThirteen injeksjonsvæske brukes med én gang.

Oppløsningen er klar og fargeløs. Bruk ikke dette legemidlet dersom det inneholder partikler eller er misfarget etter rekonstitueringen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av NovoThirteen

- Virkestoffet er katriidekakog (rekombinant koagulasjonsfaktor XIII: 2500 IE/3 ml, etter rekonstituering tilsvarer dette en konsentrasjon på 833 IE/ml).
- Andre innholdsstoffer i pulveret er natriumklorid, sukrose og polysorbat 20, L-histidin, saltsyre (for pH-justering), natriumhydroksid (for pH-justering), og for oppløsningsvæsken: vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan NovoThirteen ser ut og innholdet i pakningen

NovoThirteen leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (et hetteglass med pulver 2500 IE og et hetteglass med oppløsningsvæske 3,2 ml, og med en hetteglassadapter).
Pakningsstørrelse à 1.

Pulveret er hvitt og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

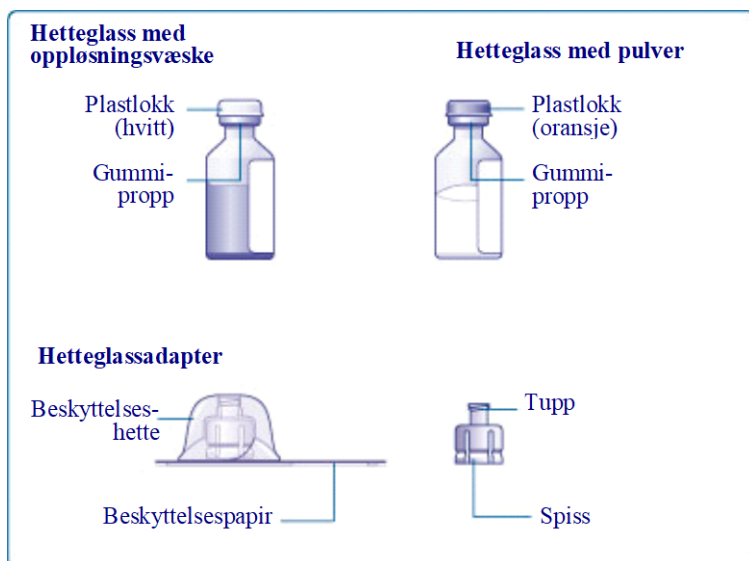
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmark

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

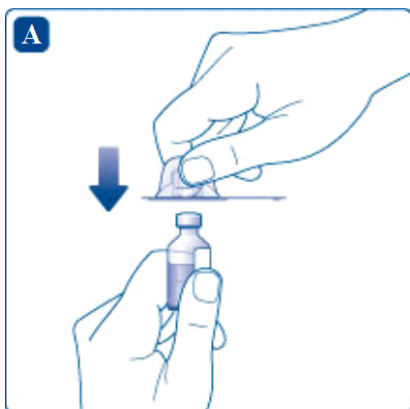
Bruksanvisning for NovoThirteen

For å rekonstituere og administrere dette preparatet trengs følgende utstyr: En 10 ml sprøyte eller en sprøyte med egnet størrelse som er i samsvar med injeksjonsvolumet, alkoholservietter, den vedlagte hetteglassadapteren og et infusjonssett (slange, butterfly-kanyle).



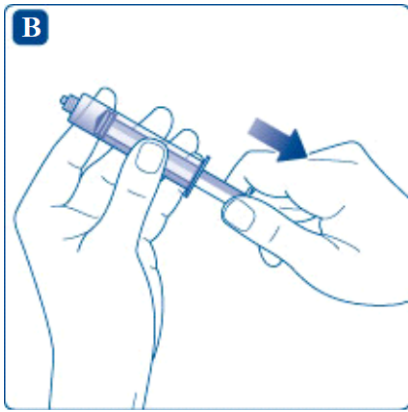
Klargjøre oppløsningen

Bruk alltid aseptisk teknikk. Hendene skal vaskes før start. Temperer hetteglassene med pulveret og oppløsningsvæsken til høyst 25°C ved å holde dem i hendene til de føles like varme som hendene. Fjern plastlokkene fra de to hetteglassene. Dersom lokkene er løse eller mangler, må du ikke bruke hetteglassene. Rens gummiproppene på hetteglassene med alkoholservietter og la dem tørke før bruk.

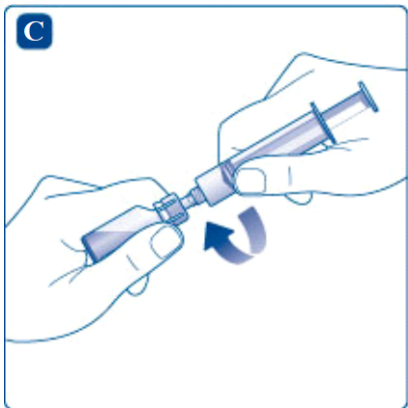


Preparatet rekonstitueres ved hjelp av hetteglassadapteren som følger med. Fjern beskyttelsespapiret fra hetteglassadapteren uten å ta hetteglassadapteren ut av beskyttelseshetten. Tilkoble hetteglassadapteren til hetteglasset med oppløsningsvæsken (vann til injeksjonssvæsker). Pass på å ikke berøre spissen på hetteglassadapteren.

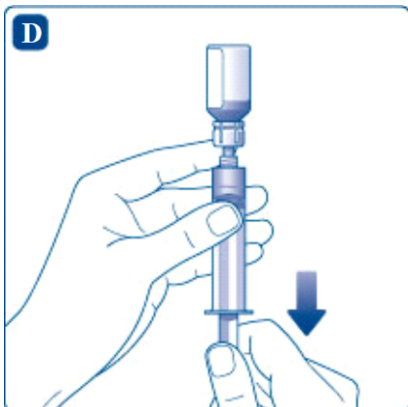
Når den er festet, fjernes beskyttelseshetten fra hetteglassadapteren.



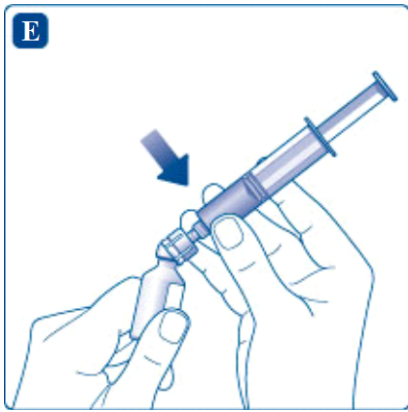
Dra i stempelet for å trekke inn det volumet luft som tilsvarer den totale mengden oppløsningsvæske i hetteglasset med oppløsningsvæske.



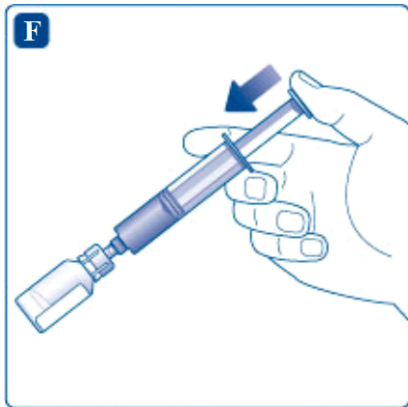
Skru sprøyten godt fast på hetteglassadapteren på hetteglasset med oppløsningsvæske. Injisjer luft inn i hetteglasset ved å skyve inn stempelet inntil du kjenner tydelig motstand.



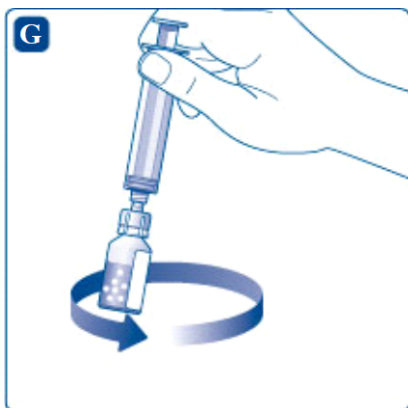
Hold sprøyten med hetteglasset med oppløsningsvæske opp ned. Dra i stempelet for å trekke oppløsningsvæsken inn i sprøyten.



Fjern det tomme hetteglasset med oppløsningsvæske ved å vippe sprøyten med hetteglassadapteren.



Klikk hetteglassadapteren, som fremdeles er festet til sprøyten, på hetteglasset med pulver. Hold sprøyten litt på skrå med hetteglasset vendt nedover. Skyv stempelet sakte for å injisere oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med pulver. Pass på at strålen med oppløsningsvæske ikke rettes direkte på pulveret, da dette vil forårsake skumming.



Beveg hetteglasset forsiktig rundt i små sirkler til alt pulveret er oppløst. Ikke rist på hetteglasset, da dette vil forårsake skumming.

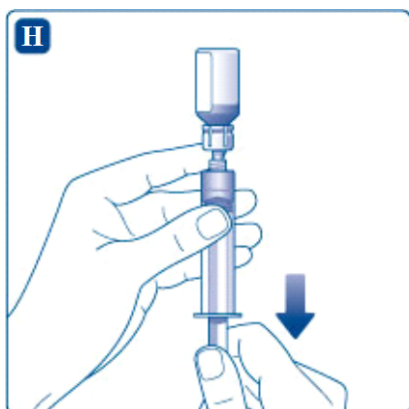
Før administrering skal NovoThirteen undersøkes visuelt for fremmedlegemer (partikler) og misfarging. Hvis noe av dette observeres kastes legemidlet.

Rekonstituert NovoThirteen er en klar, fargeløs oppløsning. Hvis det trengs en større dose, gjentas prosedyren i en separat sprøyte inntil den nødvendige dosen er oppnådd.

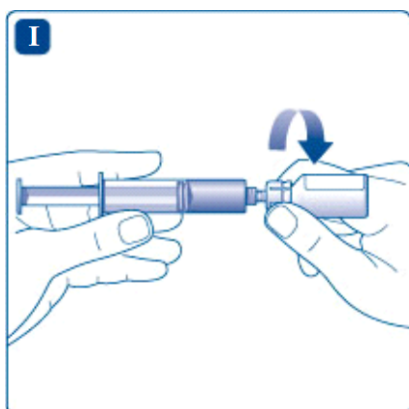
Viktig informasjon

Når NovoThirteen er klargjort for injeksjon, bør den brukes med én gang.

Dersom det er nødvendig med fortynning av rekonstituert NovoThirteen, gå videre til avsnittet «Fortynning av det rekonstituerte preparatet med natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning».



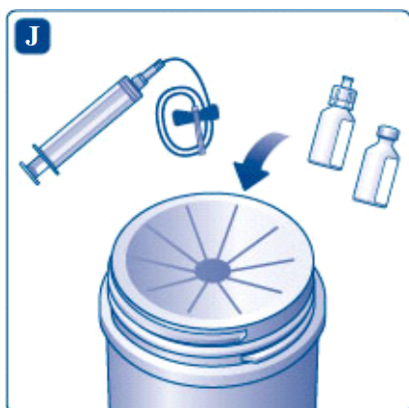
Pass på at stempelet er presset helt inn før sprøyten vendes opp ned (det kan ha blitt presset ut av trykket i hetteglasset). Hold sprøyten med hetteglasset opp ned, og dra i stempelet for å trekke opp den beregnede mengden som skal injiseres.



Skru av hetteglassadapteren med hetteglasset.

Preparatet er nå klart for injisering i en blodåre. Følg injeksjonsprosedyren som legen din har instruert deg i.

Etter injeksjonen



Sprøyten, hetteglassadapteren, infusjonssettet og hetteglassene kastes på en forsvarlig måte. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for hvordan rekonstituert NovoThirteen skal fortynnes

For å fortynne rekonstituert NovoThirteen trengs følgende utstyr: Et hetteglass inneholdende natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske oppløsning, en 10 ml sprøyte og alkoholservietter.

Generelle instruksjoner for fortynning

Fortynningen skal foregå i henhold til aseptiske retningslinjer.

Trekk forsiktig opp nøyaktig 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning i en 10 ml sprøyte.

Injiser sakte 6 ml natriumklorid 0,9 % injeksjonsvæske, oppløsning inn i hetteglasset med rekonstituert NovoThirteen.

Beveg hetteglasset forsiktig rundt i små sirkler for å blande oppløsningen.

Den fortynnede oppløsningen er en klar, fargeløs oppløsning. Kontroller injeksjonsoppløsningen for partikler og for misfarging. Dersom noe av dette observeres, vennligst kast den.

Etter fortynning, gå videre til trinn H.

Restmateriale av det fortynnede preparatet skal umiddelbart destrueres.

Hvis du har spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.