

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoThirteen 2 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient du catridecacog (facteur XIII de coagulation recombinant) (ADNr) : 2 500 UI par 3 ml, après reconstitution correspondant à une concentration de 833 UI/ml. L'activité spécifique de NovoThirteen est d'environ 165 UI/mg de protéine.

La substance active est produite dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche et le solvant est limpide et incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en sous unité A du FXIII.

Traitement des épisodes hémorragiques spontanés en prophylaxie régulière.

NovoThirteen peut être utilisé à tout âge.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles rares de l'hémostase. Le déficit congénital en facteur XIII A devra être confirmé par des procédures diagnostiques appropriées dont une mesure de l'activité du facteur XIII, un dosage immunologique et si possible un génotypage.

#### Posologie

L'activité de ce médicament est exprimée en unités internationales (UI).

La posologie de NovoThirteen est différente de celle des autres médicaments contenant du FXIII, bien que ces dernières soient exprimées dans la même unité (UI) (voir rubrique 4.4).

#### *Prophylaxis*

La dose recommandée dans le traitement prophylactique est de 35 UI/kg de poids corporel. Elle doit être administrée en bolus intraveineux une fois par mois (tous les 28 jours  $\pm$  2 jours).

#### *Traitement des hémorragies*

Si une hémorragie spontanée survient en prophylaxie régulière, il est recommandé de traiter avec une dose unique de 35 UI/kg de poids corporel administrée en bolus intraveineux.

Si des hémorragies surviennent chez un patient qui n'est pas en prophylaxie régulière, une dose unique de 35 UI/kg de poids corporel administrée en bolus intraveineux peut-être envisagée à la discrétion du médecin traitant afin de contrôler le saignement (voir rubrique 4.4 « Traitement à la demande »).

D'après la concentration réelle de NovoThirteen, le volume (en millilitres) à administrer chez les patients pesant au moins 24 kg peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

Volume de la dose en ml = 0,042 x poids corporel du patient (kg)

Un ajustement de la dose pourra être jugé nécessaire par le médecin dans les situations où la prévention des hémorragies n'est pas correctement couverte par la dose recommandée de 35 UI/kg/mois. Cet ajustement de dose devra être effectué en fonction des niveaux d'activité du FXIII.

Il est recommandé de surveiller les niveaux d'activité de NovoThirteen à l'aide d'un test standard de l'activité du FXIII.

#### Chirurgie mineure

Il est recommandé que la chirurgie mineure, comprenant une extraction dentaire, soit réalisée suivant la dose en prophylaxie. Sinon, une dose supplémentaire peut être administrée si nécessaire. La dose doit être basée sur le taux d'activité du FXIII.

#### Population pédiatrique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque NovoThirteen est utilisé chez les enfants et la dose de 35 UI/kg de poids corporel devra être utilisée à la fois en prophylaxie et dans le traitement des hémorragies (voir rubrique 5.2 « Population pédiatrique »).

Cependant, pour les jeunes enfants pesant moins de 24 kg, la solution reconstituée de NovoThirteen devra être davantage diluée avec 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, afin de permettre le prélèvement de la dose nécessaire pour de jeunes enfants (voir rubrique 6.6 « Précautions particulières d'élimination et manipulation - Utilisation dans la population pédiatrique »).

Le volume de la dose pour les jeunes enfants peut ainsi être calculé à l'aide de la formule suivante :

Volume de la dose en ml = 0,117 x poids corporel en kilogrammes.

Le calcul du facteur de correction de 0,117 est lié à la quantité exacte de produit, et non pas à la valeur nominale du produit.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

La préparation doit être administrée, immédiatement après reconstitution, en bolus intraveineux lent à un débit ne dépassant pas 2 ml/minute, voir rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Etant donné que la posologie et la concentration en FXIII dans NovoThirteen sont différentes de celles des autres médicaments contenant du FXIII, une attention particulière devra être apportée lors du calcul de la dose appropriée pour un patient donné (voir la formule du volume de la dose fournie à la rubrique 4.2).

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### Déficit congénital en FXIII-B

Chez les patients présentant un déficit en FXIII, le traitement par NovoThirteen est inefficace s'il est utilisé dans le cadre d'un traitement prophylactique mensuel des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en FXIII-B. Le déficit en FXIII-B est associé à une demi-vie beaucoup plus courte que la sous-unité A administrée et pharmacologiquement active. Le type de sous-unité déficitaire des patients devra être déterminé avant l'instauration du traitement, en utilisant des procédures diagnostiques appropriées dont une mesure de l'activité du facteur XIII, un dosage immunologique et si possible un génotypage.

### Traitement à la demande

Le traitement à la demande des patients ne suivant pas de traitement prophylactique n'a pas été étudié dans le programme de développement clinique.

### Réactions allergiques

NovoThirteen contient une protéine recombinante qui peut entraîner des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques. Il est nécessaire d'informer les patients des signes précurseurs des réactions d'hypersensibilité (notamment urticaire généralisé ou non, oppression thoracique, sifflements, hypotension) et d'anaphylaxie. Si des réactions allergiques ou de type anaphylactique surviennent, l'administration du médicament doit immédiatement être interrompue et le traitement par NovoThirteen ne doit plus être administré.

### Formation d'inhibiteurs :

La formation d'inhibiteurs à la suite du traitement par NovoThirteen n'a pas été mise en évidence dans les études cliniques. La présence d'inhibiteurs peut être suspectée en l'absence de réponse thérapeutique mise en évidence par des hémorragies ou des analyses de laboratoire, notamment si le niveau d'activité du FXIII est inférieur aux niveaux prévus. Si la présence d'inhibiteurs est suspectée, il est nécessaire d'effectuer des analyses à la recherche d'anticorps.

Les patients ayant des anticorps neutralisant le FXIII doivent être étroitement surveillés s'ils sont traités avec NovoThirteen.

### Risque thromboembolique :

Le médicament reconstitué doit être manipulé selon les instructions mentionnées à la rubrique 6.3. Une mauvaise conservation du médicament après reconstitution doit être évitée car cela peut entraîner une perte de la stérilité et une augmentation des taux de NovoThirteen activé par voie non protéolytique. Une augmentation des taux de NovoThirteen activé peut augmenter le risque de thrombose.

En cas de prédisposition aux thromboses, il est important d'administrer le traitement avec une vigilance particulière en raison de l'effet stabilisateur de NovoThirteen sur la fibrine. En effet, une stabilisation du thrombus pourrait avoir lieu, augmentant le risque d'occlusion des vaisseaux.

### Insuffisance hépatique

Le traitement par NovoThirteen chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudié. Il est possible que NovoThirteen soit inefficace chez les patients présentant une insuffisance hépatique suffisamment grave pour entraîner la diminution des taux de FXIII-B. Les niveaux d'activité du FXIII doivent être surveillés chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

### Sujets âgés

Il existe peu de données cliniques sur l'administration de NovoThirteen chez les sujets âgés présentant un déficit congénital en FXIII.

### Insuffisance rénale

Le traitement par NovoThirteen chez les patients présentant une insuffisance rénale et nécessitant une dialyse n'a pas été étudié dans les études cliniques.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection ce qui indique qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'interaction de NovoThirteen avec d'autres médicaments.

D'après l'étude non clinique (voir rubrique 5.3), il n'est pas recommandé d'associer NovoThirteen au FVII recombinant activé (rFVIIa).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'y a pas d'étude menée chez la femme enceinte évaluant les risques associés au médicament. Il existe peu de données sur l'utilisation clinique de NovoThirteen chez la femme enceinte et les données disponibles ne montrent aucun effet négatif sur la santé du fœtus/nouveau-né ou de la femme enceinte. L'utilisation de NovoThirteen ne peut être envisagée pendant la grossesse que si elle est clairement indiquée.

Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal avec NovoThirteen (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

On ne sait pas si le rFXIII est excrété dans le lait maternel humain. Aucune étude sur des animaux n'a été réalisée pour déterminer si le rFXIII est excrété dans le lait. La décision de poursuivre/d'arrêter l'allaitement ou de poursuivre/d'arrêter le traitement avec NovoThirteen doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par NovoThirteen pour la mère.

### Fertilité

Les études non cliniques n'ont révélé aucun effet sur les organes reproducteurs. Il n'existe aucune donnée concernant l'effet potentiel sur la fertilité chez l'homme.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

NovoThirteen n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent est la céphalée, rapportée chez 37 % des patients.

### Liste tabulée des effets indésirables

Dans les études cliniques, NovoThirteen a été administré à 82 patients présentant un déficit congénital en facteur XIII-A (3112 doses de NovoThirteen).

La fréquence de tous les effets indésirables observés chez les 82 patients présentant un déficit congénital en FXIII qui ont été traités dans les études cliniques, est indiquée dans le tableau ci-dessous selon les classes de systèmes d'organes.

Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de

gravité.

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Leucopénie et aggravation d'une neutropénie
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Céphalée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Douleur aux extrémités
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Douleur au site d'injection
<i>Investigations</i>	
Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Anticorps non neutralisants
Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Augmentation des D-dimères de la fibrine

#### Description de certains effets indésirables

Chez un patient atteint d'une neutropénie pré-existante, une aggravation modérée de la neutropénie ainsi qu'une leucopénie ont été observées au cours du traitement par NovoThirteen. À la suite de l'arrêt de NovoThirteen, le nombre de polynucléaires neutrophiles du patient était le même que celui observé avant le traitement avec NovoThirteen.

La formation d'anticorps non neutralisants a été observée chez 4 patients sur les 82 patients exposés présentant un déficit congénital en FXIII. Les quatre événements marqués par la formation d'anticorps non neutralisants se sont produits chez des patients âgés de moins de 18 ans (patients âgés de 8, 8, 14 et 16 ans). Ces anticorps ont été observés en début de traitement par NovoThirteen. Les 4 patients avaient reçu au moins 2 doses de NovoThirteen. 3 des patients ont arrêté l'étude et ont repris leur traitement précédent. Un patient a continué de prendre du rFXIII et les anticorps ont diminué jusqu'en dessous des limites de détection. Les anticorps n'ont eu aucun effet inhibiteur et les patients n'ont eu aucun effet indésirable ni aucune hémorragie liés à ces anticorps. Les anticorps ont été transitoires chez tous les patients.

Chez un sujet sain, la présence d'anticorps transitoires, à titre faible et non neutralisants a été observée à la suite de l'administration de la première dose de NovoThirteen. Les anticorps n'ont eu aucun effet inhibiteur et le sujet n'a eu aucun autre effet indésirable ni aucune hémorragie liés à ces anticorps. Les anticorps ont disparu au cours des six mois suivants.

Dans tous les cas, les anticorps non neutralisants se sont révélés sans impact clinique.

Dans une étude de sécurité post-autorisation, des anticorps transitoires non neutralisants ont été observés chez un enfant présentant un déficit congénital en FXIII après plusieurs années de traitement par NovoThirteen. Aucune conséquence clinique n'a été associée à la présence de ces anticorps.

#### Population pédiatrique

21 patients avaient un âge compris entre 6 ans et moins de 18 ans et 6 patients avaient moins de 6 ans (soit un total de 986 expositions à NovoThirteen chez les enfants de moins de 18 ans).

Dans les études cliniques, les effets indésirables ont été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans par rapport aux adultes. 3 patients (14 %) âgés de 6 à 18 ans ont eu des effets indésirables graves comparativement à 0 patient dans le groupe de plus de 18 ans. Quatre cas de formation d'anticorps non neutralisants ont été rapportés en début de traitement chez des patients âgés de 6 à 18 ans. 3 de ces patients ont arrêté l'étude en raison de l'effet indésirable.

Chez les patients âgés de moins de 6 ans, aucun anticorps anti-rFXIII, aucun événement indésirable thromboembolique ni aucun autre problème de sécurité n'ont été rapportés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme clinique n'a été observé dans les cas de surdosage rapportés par NovoThirteen allant jusqu'à 2,3 fois.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Facteur de coagulation sanguine, Antihémorragique, Code ATC : B02BD11.

#### Mécanisme d'action

Le FXIII circule dans le plasma sous la forme d'un hétérotétramère [A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>] composé de 2 sous-unités A et 2 sous-unités B liées entre elles par de fortes liaisons non covalentes. La sous-unité B, qui est présente en excès dans le plasma, est une molécule qui transporte la sous-unité A dans la circulation. Lorsque la sous-unité A est liée à la sous-unité B [A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>], la demi-vie de la sous-unité A [A<sub>2</sub>] est prolongée. Le FXIII est une proenzyme (protransglutaminase) qui est activée par la thrombine en présence d'ions Ca<sup>2+</sup>. L'activité enzymatique est renfermée dans la sous-unité A. Lors de l'activation du FXIII, la sous-unité A se détache de la sous-unité B, son site actif devenant ainsi exposé. La transglutaminase active permet la réticulation entre la fibrine et d'autres protéines, ce qui augmente la résistance mécanique et la résistance à la fibrinolyse du caillot de fibrine et contribue à renforcer l'adhésion des plaquettes et du caillot au tissu lésé.

NovoThirteen est une sous-unité A du facteur XIII de coagulation recombinant produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*). Sa structure est identique à celle de la sous-unité A du FXIII humain [A<sub>2</sub>]. NovoThirteen (sous-unité A) se lie à la sous-unité B libre du FXIII humain, entraînant ainsi la formation d'un hétérotétramère [rA<sub>2</sub>B<sub>2</sub>] dont la demi-vie est semblable à celle du [A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>] endogène.

#### Effets pharmacodynamiques

À ce jour, il n'existe aucun marqueur permettant d'évaluer de manière quantitative les effets pharmacodynamiques *in vivo* du FXIII. Les résultats de tests de coagulation standards sont normaux, puisque c'est la qualité du caillot qui est modifiée. Un test de solubilité du caillot est généralement utilisé pour détecter la présence d'un déficit en FXIII. Néanmoins, ce test est qualitatif, et même s'il est effectué correctement, le test est positif uniquement lorsque le niveau d'activité du FXIII dans l'échantillon est proche de zéro.

Dans le plasma, NovoThirteen présente les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le FXIII endogène.

### Efficacité et sécurité clinique

Une étude clinique pivot, prospective, de phase 3, en ouvert sur un seul bras de traitement (F13CD-1725) a été réalisée sur 41 patients présentant un déficit congénital en FXIII-A afin d'évaluer l'efficacité hémostatique du rFXIII chez les patients présentant un déficit congénital en FXIII. Cette efficacité était reflétée par le taux d'épisodes hémorragiques nécessitant un traitement avec un médicament contenant du FXIII. La posologie était de 35 UI/kg/mois (tous les 28 jours,  $\pm$  2 jours). Au cours de cette étude, cinq épisodes hémorragiques nécessitant un traitement avec un médicament contenant du FXIII ont été observés chez quatre patients traités à l'aide du rFXIII.

Le taux moyen d'épisodes hémorragiques nécessitant un traitement était de 0,138 épisode/patient-année. Selon l'analyse du critère principal couvrant la période mentionnée précédemment, le taux ajusté pour l'âge (nombre/patient-année) d'épisodes hémorragiques nécessitant un traitement, pendant la période de traitement par le rFXIII était de 0,048/an (IC 95 % : 0,009 - 0,250 ; estimation correspondant à un âge moyen des sujets de l'étude de 26,4 ans pour les 41 patients).

Dans l'essai F13CD-3720, extension de l'essai F13CD-1725, le taux de saignement ajusté à l'âge nécessitant un traitement par un médicament contenant du FXIII a été estimé à 0,021 saignements/patients-année avec un IC à 95 % de [0,0062 ; 0,073] (estimation basée sur un modèle correspondant à un âge moyen de la population de l'essai de 31,0 ans).

Les taux de saignement brut dans les deux essais, F13CD-1725 et F13CD-3720, non ajusté à l'âge, était de 0,138 et 0,043 respectivement, ce qui correspond à un total de 13 saignements sur 223 par patient-année et un taux poolé de 0,058.

Une étude de sécurité sur 6 ans, NN1841-3868, post autorisation de mise sur le marché a été réalisée incluant 30 patients présentant un déficit en sous unité A du FXIII afin d'évaluer la sécurité à long terme du rFXIII. Aucun problème de sécurité n'a été identifié. Cinq épisodes hémorragiques traumatiques ont été traités chez quatre patients sous rFXIII en prophylaxie.

Le taux moyen d'épisodes hémorragiques nécessitant un traitement par FXIII était de 0,066 saignements/patient-année (IC à 95 % de [0,029 ; 0,150]).

### *Chirurgies mineures*

Six patients ont eu un total de 9 chirurgies mineures au cours de l'étude de sécurité post autorisation NN1841-3868. Sept des 9 cas de chirurgie mineure ont eu lieu entre 0 et 3 jours après la dernière dose prophylactique de rFXIII et dans 1 cas le rFXIII a été administré après la chirurgie. Dans les 2 derniers des 9 cas, la dernière dose prophylactique avait été administrée 12 à 15 jours avant la chirurgie et une dose unique supplémentaire de rFXIII à 23,2 UI/kg et 21,4 UI/kg respectivement a été administrée avant la chirurgie. Dans 8 cas sur 9, la réponse hémostatique a été rapportée comme bonne ou excellente. Aucun résultat n'a été rapporté pour le dernier cas.

Dans l'essai F13CD-3720, étude d'extension à l'étude pivot de phase 3 F13CD-1725, 12 chirurgies mineures ont été réalisées chez 9 patients. Toutes les chirurgies ont eu lieu dans les 1 à 21 jours après la dernière dose prophylactique de rFXIII. Aucune dose supplémentaire n'a été administrée. Le résultat était favorable dans les 12 cas.

### Population pédiatrique

L'analyse des données des enfants inclus dans les études cliniques n'a pas montré de différence de réponse thérapeutique selon l'âge.

Vingt et un enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans et six enfants âgés de moins de 6 ans ont été traités avec NovoThirteen, soit un total de 986 expositions.

La sécurité d'un traitement substitutif mensuel par NovoThirteen a été étudiée chez les enfants âgés de plus de 6 ans au cours de l'étude pivot de phase 3 (F13CD-1725) et au cours de l'étude d'extension (F13CD-3720).

La sécurité et l'efficacité d'un traitement substitutif mensuel par NovoThirteen ont été étudiées chez les 6 patients âgés de moins de 6 ans au cours d'une étude de pharmacocinétique à dose unique de phase 3b (F13CD-3760), puis au cours de l'étude de suivi à long terme (F13CD-3835). Aucun épisode hémorragique nécessitant un traitement n'a été détecté chez les patients âgés de moins de 6 ans au cours des 17 années de suivi cumulées, représentant un total de 214 doses. La dose recommandée de 35 UI/kg s'est avérée être appropriée en termes de couverture hémostatique chez ces jeunes patients.

Dans l'étude de sécurité post autorisation NN1841-3868, 13 enfants ayant moins de 18 ans ont été inclus. Dans l'ensemble, aucune différence dans la réponse au traitement ou le profil de sécurité n'a été observée dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) à l'état d'équilibre de NovoThirteen a été évaluée chez des patients présentant un déficit congénital en sous unité A du FXIII après administration de 35 UI/kg de NovoThirteen en IV toutes les 4 semaines. Les paramètres PK sont basés sur l'activité du FXIII mesurée par le test Berichrom. Les paramètres PK sont résumés dans le tableau ci-dessous.

<b>Paramètres PK à l'état d'équilibre Moyenne géométrique (intervalle)</b>	<b>Essai F13CD-3720</b>
Nombre de patients	23
Âge (années)	30,7 (7-58)
Genre	5F+18H
C <sub>max</sub> (UI/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C <sub>28jours</sub> (UI/ml)	0,16 (0,03-0,32)
ASC <sub>0-inf</sub> (UI/ml)	318,1 (223,1-515,1)
Cl (ml/h/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V <sub>da</sub> (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
t <sub>½</sub> (jours)	13,7 (10,1-24,6)
TRM (h)	478 (344-1028)

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale

C<sub>28jours</sub> : concentration plasmatique 28 jours après l'administration

AUC<sub>0-inf</sub> : aire sous la courbe concentration-temps du moment de l'administration à l'infini

Cl : clairance

V<sub>da</sub> : volume de distribution apparent

t<sub>½</sub> : demi-vie d'élimination terminale

TRM : temps de résidence moyen

Population pédiatrique

La PK à dose unique de NovoThirteen a été étudiée chez 6 enfants de moins de 6 ans présentant un déficit congénital en FXIII-A après une dose IV unique de 35 UI/kg. Les paramètres PK sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<b>Paramètres PK à l'état d'équilibre Moyenne géométrique (intervalle)</b>	<b>Essai F13CD-3760 Patients pédiatriques</b>
Nombre de patients	6
Age (années)	2,7 (1-4)
Genre	3F+3H
C <sub>max</sub> (UI/ml)	0,67 (0,49-0,91)
C <sub>30jours</sub> (UI/ml)	0,21 (0,05)#
ASC <sub>0-inf</sub> (UI/ml)	355,1 (285,3-425,6)
Cl (ml/h/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V <sub>da</sub> (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
t <sub>½</sub> (jours)	15,0 (9,8-24,8)
TRM (h)	575 (383-871)

# signifie (SD)

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale

C<sub>30jours</sub> : concentration plasmatique 28 jours après l'administration

AUC<sub>0-inf</sub> : aire sous la courbe concentration-temps du moment de l'administration à l'infini

Cl : clairance

V<sub>da</sub> : volume de distribution apparent

t<sub>½</sub> : demi-vie d'élimination terminale

TRM : temps de résidence moyen

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas relevé de risque particulier pour l'homme. Tous les événements observés dans le cadre du programme non clinique d'évaluation de la sécurité ont été mis en relation avec une amplification des propriétés pharmacologiques attendues (thrombose générale, nécrose ischémique, voire décès) du rFXIII ainsi qu'à une activation non protéolytique de celui-ci à des doses supérieures (> 48 fois) à la dose clinique maximale recommandée de 35 UI/kg.

Administré dans un modèle cardiovasculaire avancé chez le singe cynomolgus, un effet synergique potentiel d'un traitement associant du rFXIII à un rFVIIa a entraîné une amplification des propriétés pharmacologiques (thrombose et décès), en dépit d'une dose moins élevée que celle utilisée lorsque chacun des deux médicaments est administré individuellement.

Aucune étude d'évaluation de la toxicité sur les fonctions de reproduction ou de développement chez les animaux n'a été réalisée. Les études sur la toxicité de l'administration répétée de doses n'ont révélé aucun effet sur les organes reproducteurs.

La cancérogénèse et la génotoxicité n'ont pas été étudiées puisque le rFXIII est une protéine endogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre :

Chlorure de sodium

Saccharose

Polysorbate 20

L-histidine

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

#### Solvant :

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Après reconstitution, le produit doit être administré séparément et ne doit pas être mélangé avec des solutions pour perfusion, ni administré en goutte à goutte.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement en raison du risque de contamination microbiologique.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre (2 500 UI) en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et 3,2 ml de solvant en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et avec un adaptateur pour flacon pour la reconstitution.

Boîte de 1.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Instructions d'utilisation de NovoThirteen

Pour reconstituer et administrer ce produit, les éléments suivants sont nécessaires : une seringue de 10 ml ou une seringue adaptée au volume injecté, des tampons imbibés d'alcool, l'adaptateur pour flacon inclus et un nécessaire de perfusion (tubulure et aiguille papillon).

#### Préparation de la solution

Toujours utiliser une technique aseptique. Avant de commencer, les mains doivent être lavées. Porter

les flacons de poudre et de solvant à une température ne dépassant pas 25°C, en les tenant dans les mains. Nettoyer les bouchons en caoutchouc des flacons avec les tampons imbibés d'alcool et laisser sécher avant utilisation.

Le produit est reconstitué en utilisant l'adaptateur pour flacon inclus. Attacher l'adaptateur pour flacon au flacon de solvant (eau pour préparations injectables). Faire attention de ne pas toucher l'extrémité de l'adaptateur pour flacon.

Tirer le piston afin d'introduire un volume d'air dans la seringue égal à la quantité de solvant présente dans le flacon de solvant.

Visser solidement la seringue sur l'adaptateur pour flacon se trouvant sur le flacon de solvant. Injecter l'air dans le flacon en appuyant sur le piston jusqu'à sentir une résistance nette.

Retourner la seringue avec le flacon de solvant. Tirer le piston afin d'aspirer le solvant dans la seringue.

Retirer le flacon de solvant vide en inclinant la seringue et l'adaptateur pour flacon.

Placer l'adaptateur pour flacon, toujours attaché à la seringue, sur le flacon de poudre. Appuyer doucement sur le piston afin d'injecter le solvant dans le flacon de poudre. S'assurer de ne pas diriger le jet de solvant directement sur la poudre afin d'éviter la formation de mousse.

Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas secouer le flacon car cela entraînerait la formation de mousse. NovoThirteen doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et décoloration avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

La solution reconstituée de NovoThirteen est limpide et incolore.

Si une dose plus importante est nécessaire, répéter la procédure avec une autre seringue jusqu'à ce que la dose nécessaire soit atteinte.

Chez les patients pesant moins de 24 kg, la solution reconstituée de NovoThirteen devra être diluée avec 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable (pour des informations complémentaires détaillées sur l'étape de dilution, voir la rubrique « Utilisation dans la population pédiatrique »).

### Information importante

Une fois préparé, NovoThirteen pour injection doit être utilisé immédiatement.

### Injection de la solution

S'assurer que le piston est poussé au maximum avant de retourner la seringue (il aurait pu être repoussé par la pression dans le flacon). Retourner la seringue avec le flacon et tirer le piston pour transférer toute la dose dans la seringue.

Dévisser l'adaptateur pour flacon et le flacon.

Le médicament est maintenant prêt pour l'injection.

Jeter la seringue, l'adaptateur pour flacon, le nécessaire de perfusion et les flacons en toute sécurité. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### Utilisation dans la population pédiatrique

## **Dilution du produit reconstitué avec du chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable**

Pour les jeunes enfants pesant moins de 24 kg, la solution reconstituée de NovoThirteen devra être diluée avec 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, afin de permettre le prélèvement de la dose nécessaire pour de jeunes enfants (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration – Population pédiatrique »).

Pour diluer la solution reconstituée de NovoThirteen, les éléments suivants seront nécessaires : un flacon contenant du chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, une seringue de 10 ml et des tampons imbibés d'alcool.

#### Instructions générales pour la dilution

Réaliser la dilution en respectant les conditions d'asepsie.

Prélever avec précaution précisément 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable à l'aide de la seringue de 10 ml.

Injecter lentement les 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, dans le flacon contenant la solution reconstituée de NovoThirteen.

Agiter doucement le flacon afin de mélanger la solution.

La solution diluée est limpide et incolore. Vérifier la solution injectable afin de déceler toute particule ou coloration anormale. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter la solution.

Une fois la dilution réalisée, suivre l'étape « Injection de la solution ».

Tout matériel résiduel éventuel du produit dilué doit être jeté immédiatement.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/775/001

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 03 septembre 2012

Date du dernier renouvellement : 24 mai 2017

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

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

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou dans les 60 jours lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Étui**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoThirteen 2 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable  
catridecacog (facteur XIII ADNr)

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Un flacon contient du catridecacog (facteur XIII de coagulation recombinant) (ADNr) : 2 500 UI par 3 ml, après reconstitution correspondant à une concentration de 833 UI/ml.

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : chlorure de sodium, saccharose, polysorbate 20, L-histidine, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium  
Solvant : eau pour préparations injectables

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Poudre et solvant pour solution injectable**

2 500 UI de poudre en flacon,  
3,2 ml de solvant en flacon,  
1 adaptateur pour flacon

### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

### **7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

### **8. DATE DE PÉREMPTION**

**EXP**

Après reconstitution, utiliser immédiatement le médicament en raison du risque de contamination microbiologique.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/775/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NovoThirteen

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Étiquette du flacon de poudre**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

NovoThirteen 2 500 UI  
poudre pour solution injectable  
catridecacog  
IV après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 500 UI

**6. AUTRES**

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Étiquette du flacon de solvant**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Solvant pour NovoThirteen  
Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3,2 ml

**6. AUTRES**

Pour reconstitution

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### **NovoThirteen 2 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

catridecacog (facteur XIII de coagulation recombinant)

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que NovoThirteen et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoThirteen ?
3. Comment utiliser NovoThirteen ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoThirteen ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que NovoThirteen et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que NovoThirteen ?**

La substance active de NovoThirteen est le catridecacog, qui est identique au facteur XIII de la coagulation chez l'homme, une enzyme indispensable pour former un caillot de sang. NovoThirteen permet de remplacer le facteur XIII absent et de stabiliser le caillot sanguin d'origine en créant un filet autour de celui-ci.

##### **Dans quel cas NovoThirteen est-il utilisé ?**

NovoThirteen est utilisé pour prévenir les hémorragies chez les patients qui n'ont pas assez ou chez qui il manque une partie du facteur XIII (qui est appelé sous-unité A).

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoThirteen ?**

Il est important que vous utilisiez NovoThirteen pour injection immédiatement après la préparation.

##### **N'utilisez jamais NovoThirteen**

- si vous êtes allergique au catridecacog ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez des doutes, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser NovoThirteen :

- si vous présentez ou avez déjà présenté un risque plus élevé de formation de caillots sanguins (thrombose), puisque NovoThirteen peut augmenter la sévérité de caillots sanguins préexistants.
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes au foie.

##### **Contactez immédiatement votre médecin :**

- si vous présentez un saignement au cours de votre traitement par NovoThirteen survenant de manière spontanée et/ou nécessitant un traitement.

- si vous développez des réactions allergiques au NovoThirteen. Les signes peuvent être les suivants : urticaire, démangeaisons, gonflement, difficultés à respirer, pression artérielle basse (les signes sont : peau pâle et froide, rythme cardiaque rapide), étourdissements et sueurs.

### **Autres médicaments et NovoThirteen**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Il n'est pas recommandé d'utiliser simultanément NovoThirteen et un facteur VIIa de coagulation recombinant (un autre facteur de coagulation).

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **NovoThirteen contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser NovoThirteen ?**

Votre traitement par NovoThirteen devra être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles rares de l'hémostase.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avant de pouvoir utiliser NovoThirteen pour injection, vous devez reconstituer le produit. Veuillez-vous reporter à la notice d'utilisation de NovoThirteen.

NovoThirteen s'administre par une injection dans une veine. Votre dose dépendra de votre poids corporel. La dose habituelle en prévention des hémorragies est 35 UI par kilogramme de poids corporel. Les injections sont administrées une fois par mois (tous les 28 jours,  $\pm$  2 jours). En cas d'hémorragie, vous devez contacter votre médecin qui décidera si une injection est nécessaire. NovoThirteen doit être injecté à un débit ne dépassant pas 2 ml/minute.

D'après la concentration de la solution de NovoThirteen, le volume de la dose à injecter (en millilitres) peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

Volume de la dose en millilitres =  $0,042 \times$  votre poids corporel en kilogrammes.

Vous devez uniquement utiliser la dose prescrite calculée par votre médecin d'après cette formule, sachant que la dose usuelle et la concentration de NovoThirteen sont différentes de celles des autres médicaments contenant du facteur XIII.

Votre médecin pourra ajuster la dose si cela lui semble nécessaire.

### **Utilisation chez les jeunes enfants**

Chez les enfants pesant moins de 24 kg, la solution reconstituée de NovoThirteen devra être davantage diluée avec 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, afin de permettre le prélèvement de la dose nécessaire pour de jeunes enfants. Pour plus d'informations, voir rubrique « Instructions d'utilisation de NovoThirteen - Instructions de dilution de la solution reconstituée de NovoThirteen.».

Le volume de la dose de solution reconstituée de NovoThirteen, diluée avec 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

Volume de la dose en millilitres =  $0,117 \times$  poids corporel en kilogrammes.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents (pesant plus de 24 kg)**

NovoThirteen peut être utilisé chez les enfants et les adolescents, de la même manière que chez les adultes, aussi bien en prévention des hémorragies qu'en cas d'hémorragie.

#### **Si vous avez utilisé plus de NovoThirteen que vous n'auriez dû**

Il existe peu d'information sur le surdosage par NovoThirteen. Aucun signe de maladie n'a été observé chez les cas de surdosage rapportés. Contactez votre médecin si vous avez injecté une dose de NovoThirteen supérieure à la dose prescrite.

#### **Si vous oubliez d'utiliser NovoThirteen**

Si vous avez oublié une injection de NovoThirteen, parlez-en à votre médecin. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser NovoThirteen**

Si vous arrêtez d'utiliser NovoThirteen, vous ne serez plus protégé contre les saignements. N'arrêtez pas d'utiliser NovoThirteen sans avoir consulté votre médecin. Votre médecin vous expliquera ce qui peut se passer si vous arrêtez le traitement et vous proposera d'autres options.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Les effets indésirables sont les suivants :**

**Fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête (effet indésirable le plus fréquent)
- douleur au site d'injection
- douleur dans les jambes et les bras
- augmentation de la quantité de petits fragments de protéine en raison de la désintégration des caillots sanguins
- diminution de la quantité de certains types de globules blancs. Cela signifie que votre corps peut être plus sensible aux infections
- formation d'anticorps dirigés contre le facteur FXIII qui ne modifient pas l'effet du médicament.

#### **Effets indésirables chez les enfants :**

Les effets indésirables observés chez les enfants sont les mêmes que ceux observés chez les adultes. Cependant les effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver NovoThirteen ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Une fois préparé, NovoThirteen pour injection doit être utilisé immédiatement.

La solution doit être limpide et incolore. N'utilisez pas ce médicament s'il y a des particules ou s'il est décoloré, une fois reconstitué.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient NovoThirteen**

- La substance active est le catridecacog (facteur XIII de coagulation recombinant : 2 500 UI/3 ml, après reconstitution, correspondant à une concentration de 833 UI/ml).
- Les autres composants sont, pour la poudre, le chlorure de sodium, le saccharose et le polysorbate 20, la L-histidine, l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et, pour le solvant, l'eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que NovoThirteen et contenu de l'emballage extérieur**

NovoThirteen est fourni sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable (2 500 UI de poudre en flacon et 3,2 ml de solvant en flacon, avec un adaptateur pour flacon).

Boîte de 1.

La poudre est blanche et le solvant est limpide et incolore.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

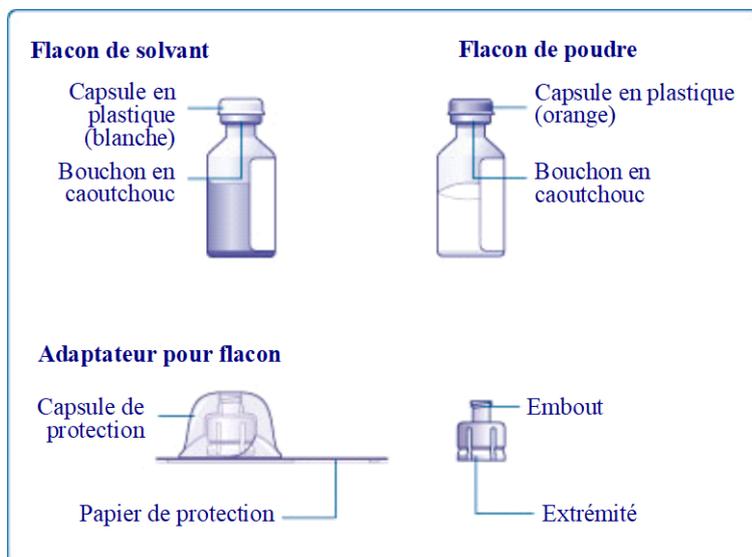
Danemark

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

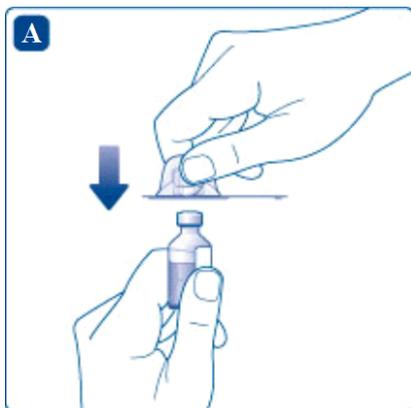
## Instructions d'utilisation de NovoThirteen

Pour reconstituer et administrer ce médicament, les éléments suivants sont nécessaires : une seringue de 10 ml ou une seringue adaptée au volume injecté, des tampons imbibés d'alcool, l'adaptateur pour flacon fourni et un nécessaire de perfusion (tubulure et aiguille papillon).



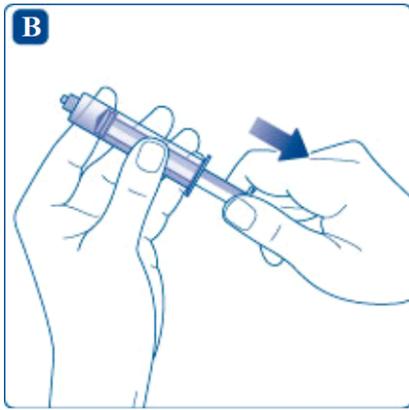
### Préparation de la solution

Utilisez toujours une technique aseptique. Avant de commencer, les mains doivent être lavées. Portez les flacons de poudre et de solvant à une température ne dépassant pas 25°C, en les tenant dans les mains jusqu'à ce qu'ils soient aussi chauds que vos mains. Retirez les capsules en plastique des deux flacons. Si les capsules sont défectueuses ou manquantes, n'utilisez pas les flacons. Nettoyez les bouchons en caoutchouc des flacons avec les tampons imbibés d'alcool et laissez sécher avant l'utilisation.

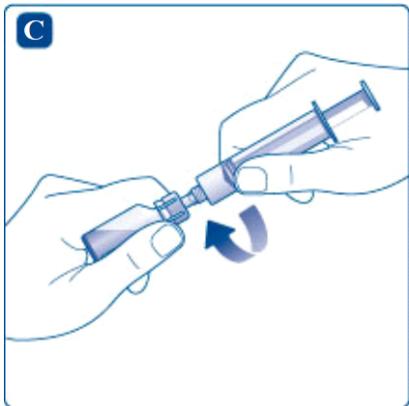


Le produit est reconstitué en utilisant l'adaptateur pour flacon inclus. Retirez le papier de protection de l'adaptateur pour flacon sans retirer la capsule de protection. Attachez l'adaptateur pour flacon au flacon de solvant (eau pour préparations injectables). Faites attention de ne pas toucher l'extrémité de l'adaptateur pour flacon.

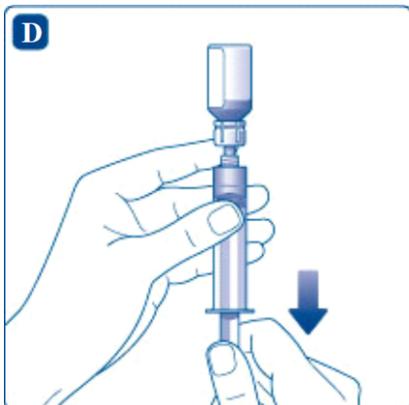
Une fois attaché, retirez la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.



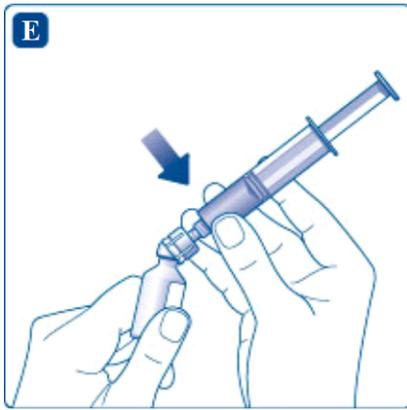
Tirez le piston afin d'introduire un volume d'air dans la seringue égal à la quantité de solvant présente dans le flacon de solvant.



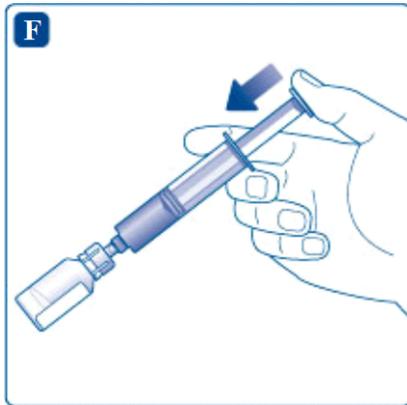
Vissez solidement la seringue sur l'adaptateur pour flacon se trouvant sur le flacon de solvant. Injectez l'air dans le flacon en appuyant sur le piston jusqu'à ce que vous sentiez une résistance nette.



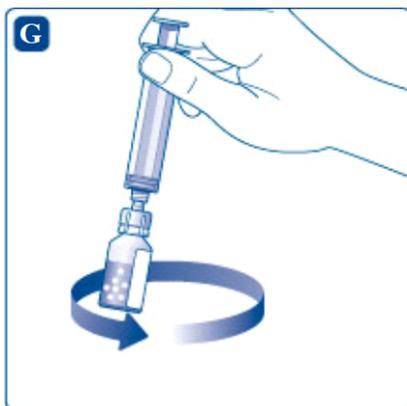
Retournez la seringue avec le flacon de solvant. Tirez le piston afin d'aspirer le solvant dans la seringue.



Retirez le flacon de solvant vide en inclinant la seringue et l'adaptateur pour flacon.



Placez l'adaptateur pour flacon, toujours attaché à la seringue, sur le flacon de poudre. Maintenez la seringue légèrement inclinée avec le flacon tourné vers le bas. Appuyez doucement sur le piston afin d'injecter le solvant dans le flacon de poudre. Assurez-vous de ne pas diriger le jet de solvant directement sur la poudre afin d'éviter la formation de mousse.



Agitez doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne secouez pas le flacon car cela entraînerait la formation de mousse.

NovoThirteen doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et décoloration avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jetez le médicament.

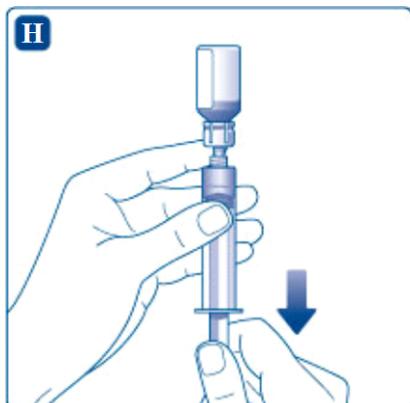
La solution reconstituée de NovoThirteen est limpide et incolore.

Si vous avez besoin d'une dose plus importante, répétez la procédure avec une autre seringue jusqu'à ce que la dose nécessaire soit atteinte.

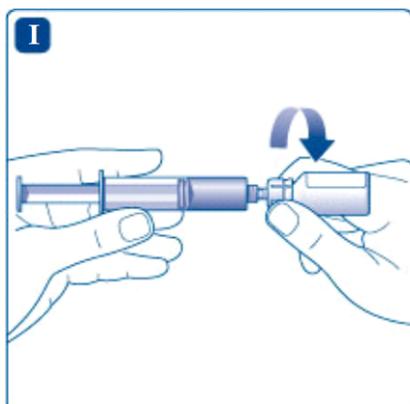
Information importante

Une fois préparé, NovoThirteen pour injection doit être utilisé immédiatement.

Si vous avez besoin de diluer la solution reconstituée de NovoThirteen, consultez la rubrique « Dilution du produit reconstitué avec du chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable ».



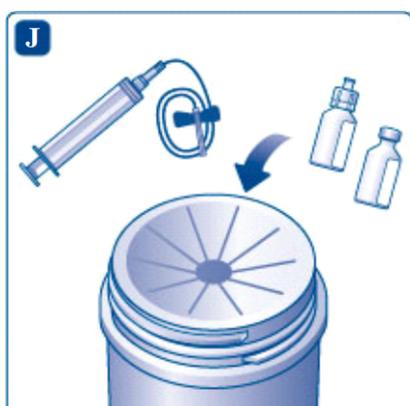
Assurez-vous que le piston est poussé au maximum avant de retourner la seringue (il aurait pu être repoussé par la pression dans le flacon). Retournez la seringue avec le flacon et tirez le piston pour transférer toute la dose dans la seringue.



Dévissez l'adaptateur pour flacon et le flacon.

Votre médicament est maintenant prêt pour l'injection dans la veine. Respectez la procédure d'injection recommandée par votre médecin.

#### Après l'injection



Jetez la seringue, l'adaptateur pour flacon, le nécessaire de perfusion et les flacons en respectant les règles de sécurité. Tout autre médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **Instructions de dilution de la solution reconstituée de NovoThirteen**

Pour diluer la solution reconstituée de NovoThirteen, les éléments suivants sont nécessaires : un flacon contenant du chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, une seringue de 10 ml et des tampons imbibés d'alcool.

#### Instructions générales pour la dilution

Réalisez la dilution en respectant les conditions d'asepsie.

Prélevez avec précaution précisément 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, à l'aide de la seringue de 10 ml.

Injectez lentement les 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable, dans le flacon contenant la solution reconstituée de NovoThirteen.

Agitez doucement le flacon afin de mélanger la solution.

La solution diluée est limpide et incolore. Vérifiez la solution injectable afin de déceler toute particule ou coloration anormale. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jetez la solution.

Une fois la dilution réalisée, suivez l'étape H.

Tout matériel résiduel éventuel du produit dilué doit être jeté immédiatement.

Si vous avez des questions, demandez à votre médecin ou à votre infirmier/ère.