

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoThirteen 2.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat catridecag (recombinant stollingsfactor XIII) (rDNA): 2.500 IE per 3 ml, na reconstitutie overeenkomend met een concentratie van 833 IE/ml. De specifieke activiteit van NovoThirteen is ongeveer 165 IE/mg eiwit.

De werkzame stof wordt geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Langetermijnprofylaxe van bloedingen bij patiënten met een congenitale deficiëntie van subeenheid A van factor XIII.

Behandeling van doorbraakbloedingen gedurende reguliere profylaxe.

NovoThirteen kan worden gebruikt bij alle leeftijdsgroepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van zeldzame bloedstollingsstoornissen. De congenitale deficiëntie van subeenheid A van factor XIII moet worden bevestigd met geschikte diagnostische methodes zoals factor XIII-activiteit en immunoassay en eventueel genotypering.

Dosering

De sterkte van dit geneesmiddel wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE).

Hoewel uitgedrukt in dezelfde eenheid (IE), is de dosering van NovoThirteen anders dan het doseringsschema van de andere FXIII-bevattende producten (zie rubriek 4.4).

Profylaxe

De aanbevolen dosis voor profylactische behandeling is 35 IE/kg lichaamsgewicht, één keer per maand (elke 28 dagen \pm 2 dagen), toegediend als een intraveneuze bolusinjectie.

Behandeling van bloedingen

Als een doorbraakbloeding optreedt gedurende reguliere profylaxe, wordt het aanbevolen om te behandelen met een eenmalige dosis van 35 IE/kg lichaamsgewicht toegediend als een intraveneuze bolusinjectie.

Als een bloeding optreedt bij een patiënt die niet wordt behandeld met reguliere profylaxe kan, naar het oordeel van de behandelend arts, een eenmalige dosis van 35 IE/kg lichaamsgewicht toegediend

worden als een intraveneuze bolusinjectie om de bloeding onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4 ‘on-demand’ behandeling’).

Gebaseerd op de werkelijke concentratie van NovoThirteen kan het volume (in milliliters) dat moet worden toegediend aan patiënten die ten minste 24 kg wegen, worden berekend met de onderstaande formule:

Doseervolume in ml = 0,042 x lichaamsgewicht (kg)

De arts kan een dosisaanpassing noodzakelijk achten in bepaalde situaties waarbij de preventie van bloedingen onvoldoende wordt gewaarborgd met de aanbevolen maandelijkse dosis van 35 IE/kg. De dosisaanpassing moet worden gebaseerd op het niveau van FXIII-activiteit.

Het wordt aanbevolen het niveau van NovoThirteen-activiteit te controleren met een standaardbepaling van de FXIII-activiteit.

Kleine chirurgische ingrepen

Het wordt aanbevolen om kleine chirurgische ingrepen, inclusief tandextractie, uit te voeren onder profylactische dosering. Anders kan, indien nodig, een extra dosis gegeven worden. De dosis moet worden gebaseerd op het niveau van FXIII-activiteit.

Pediatrische patiënten

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk wanneer NovoThirteen bij kinderen wordt gebruikt. De dosis van 35 IE/kg lichaamsgewicht moet worden gebruikt voor zowel profylaxe als behandeling van bloedingen (zie rubriek 5.2 ‘Pediatrische patiënten’).

Echter, als het kind minder dan 24 kg weegt, moet de gereconstitueerde NovoThirteen verder worden verdund met 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie om bij kleine kinderen te kunnen doseren (zie rubriek 6.6 ‘Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies – Gebruik bij pediatrische patiënten’).

Het doseervolume voor kleine kinderen kan vervolgens worden berekend met behulp van de volgende formule:

Doseervolume in ml = 0,117 x lichaamsgewicht in kilogrammen.

De berekening van de correctiefactor 0,117 is gerelateerd aan de precieze hoeveelheid van het product en niet aan de nominale waarde van het product.

Momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Dien het preparaat direct na reconstitutie toe via een langzame intraveneuze bolusinjectie met een snelheid van maximaal 2 ml/minuut, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien de dosering en de FXIII-concentratie van NovoThirteen verschillen van de andere FXIII-bevattende producten, moet zorgvuldig aandacht worden besteed aan de berekening van de geschikte dosis voor de individuele patiënt (zie de doseervolume-formule weergegeven in rubriek 4.2).

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Congenitale deficiëntie van subeenheid-B van FXIII

Bij patiënten met FXIII-deficiëntie is NovoThirteen niet werkzaam wanneer het gebruikt wordt als maandelijks profylactische behandeling van bloedingen bij patiënten met congenitale deficiëntie van subeenheid B van FXIII. Deficiëntie van subeenheid B van FXIII wordt in verband gebracht met een sterk verminderde halfwaardetijd van de toegediende farmacologisch actieve subeenheid A. De deficiëntie van de subeenheid van patiënten moet voorafgaand aan de behandeling bepaald worden met geschikte diagnostische methodes zoals factor XIII-activiteit en immunoassay en eventueel genotypering.

'On-demand' behandeling

'On-demand' behandeling van patiënten, die geen profylactische behandeling kregen, werd niet onderzocht in het klinische onderzoeksprogramma.

Allergische reacties

Omdat NovoThirteen een recombinant eiwit bevat, kan het allergische reacties veroorzaken, waaronder anafylactische reacties. Patiënten moeten worden geïnformeerd over vroege verschijnselen van overgevoeligheidsreacties (waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, druk op de borst, piepende ademhaling, hypotensie) en anafylaxie. Als allergische of anafylactische reacties optreden, moet de toediening onmiddellijk worden gestopt en mag geen verdere behandeling met NovoThirteen worden gegeven.

Vorming van remmers:

Vorming van remmers bij NovoThirteen-behandeling werd niet waargenomen in klinische studies. Het vermoeden van remmers kan ontstaan bij een onvoldoende therapeutische respons, die zich uit als bloeding of blijkt uit laboratoriumresultaten waaronder FXIII-activiteit die de verwachte niveaus niet bereikt. Indien het vermoeden van remmers bestaat, moet onderzoek naar antilichamen worden uitgevoerd.

Patiënten van wie bekend is dat zij FXIII-neutraliserende antilichamen hebben, moeten niet worden behandeld met NovoThirteen zonder nauwlettende controle.

Trombo-embolisch risico:

Het gereconstitueerde product moet worden behandeld zoals beschreven in rubriek 6.3. Onjuiste opslag van het product na reconstitutie moet worden vermeden omdat dit kan resulteren in verlies van steriliteit en hogere niveaus van niet-proteolytisch geactiveerd NovoThirteen. Verhoogde niveaus van geactiveerd NovoThirteen kunnen het risico van trombose verhogen.

Indien er een predispositie bestaat voor trombotische aandoeningen, moet voorzichtigheid worden betracht vanwege het fibrine-stabiliserende effect van NovoThirteen. Een stabilisatie van de trombus kan ontstaan, resulterend in een verhoogd risico op vaatocclusies.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. NovoThirteen is mogelijk niet effectief bij patiënten met leverinsufficiëntie wanneer de leverinsufficiëntie ernstig genoeg is om te leiden tot verlaagde niveaus van FXIII B-subeenheden. Niveaus van FXIII-activiteit moeten worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten

Er is beperkte klinische ervaring met de toediening van NovoThirteen bij ouderen met een congenitale FXIII-deficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie die dialyse nodig hebben zijn niet onderzocht in de klinische studies.

Natriumgehalte

Het geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dit betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de interactie tussen NovoThirteen en andere geneesmiddelen.

Op basis van niet-klinisch onderzoek (zie rubriek 5.3) wordt het niet aanbevolen om NovoThirteen en geactiveerd recombinant FVII (rFVIIa) te combineren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen om de met het geneesmiddel geassocieerde risico's te onderzoeken. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het klinisch gebruik van NovoThirteen bij zwangere vrouwen en de beschikbare gegevens tonen geen enkel negatief effect op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind of van de zwangere vrouw. Alleen op duidelijke indicatie mag NovoThirteen worden overwogen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Dieronderzoek naar reproductietoxiciteit is niet uitgevoerd met NovoThirteen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of rFXIII in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het uitscheiden van rFXIII in melk is niet onderzocht bij dieren. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat behandeling met NovoThirteen moet worden voortgezet/gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met NovoThirteen voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de voortplantingsorganen waargenomen in niet-klinische studies. Er zijn geen humane gegevens bekend van het mogelijke effect op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NovoThirteen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking is 'hoofdpijn', gemeld bij 37% van de patiënten.

Tabel met een lijst van de bijwerkingen

NovoThirteen is in klinische studies toegediend aan 82 patiënten met een congenitale deficiëntie van subeenheid A van factor XIII (3.112 doses NovoThirteen).

In een post-autorisatie veiligheidsstudie zijn niet-neutraliserende antilichamen van voorbijgaande aard waargenomen bij een kind met congenitale FXIII-deficiëntie na meerdere jaren behandeling met NovoThirteen. Er waren geen klinische bevindingen gerelateerd aan deze antilichamen.

Pediatrische patiënten

Eenentwintig patiënten waren in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en 6 patiënten waren jonger dan 6 jaar (totaal van 986 blootstellingen aan NovoThirteen bij pediatriese patiënten (jonger dan 18 jaar)). In klinische studies werden bijwerkingen vaker gemeld bij patiënten van 6 tot 18 jaar dan bij volwassenen. Drie patiënten (14%) in de leeftijd van 6 tot 18 jaar hadden ernstige bijwerkingen in vergelijking tot 0 patiënten ouder dan 18 jaar die ernstige bijwerkingen hadden. Vier gevallen van niet-neutraliserende antilichamen werden gemeld aan het begin van de behandeling bij patiënten van 6 tot 18 jaar. Drie van deze patiënten staakten de studie vanwege de bijwerking. Bij patiënten jonger dan 6 jaar werden geen anti-rFXIII-antilichamen, trombo-embolische bijwerkingen of andere veiligheidgerelateerde zaken gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij de gerapporteerde gevallen van NovoThirteen-overdosering tot 2,3 maal zijn geen klinische symptomen waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorragica, bloedstollingsfactor, ATC-code: B02BD11.

Werkingsmechanisme

In het plasma circuleert FXIII als heterotetrameer [A₂B₂] bestaande uit 2 FXIII A-subeenheden en 2 FXIII B-subeenheden bij elkaar gehouden door sterke niet-covalente bindingen. De FXIII B-subeenheid werkt in de circulatie als dragermolecuul van de FXIII A-subeenheid en is in overvloed aanwezig in het plasma. Als de FXIII A-subeenheid is gebonden aan de FXIII B-subeenheid [A₂B₂], is de halfwaardetijd van de FXIII A-subeenheid [A₂] verlengd.

FXIII is een pro-enzym (pro-transglutaminase) dat geactiveerd wordt door trombine in de aanwezigheid van Ca²⁺. De enzymatische activiteit bevindt zich in de FXIII A-subeenheid. Na activatie dissocieert de FXIII A-subeenheid van de FXIII B-subeenheid waarbij de actieve plaats van de FXIII A-subeenheid wordt blootgelegd. De actieve transglutaminase bindt fibrine en andere eiwitten wat resulteert in verhoogde mechanische kracht en resistentie tegen fibrinolyse van het fibrinestolsel en draagt bij aan verbeterde hechting van plaatjes en stolsels aan het beschadigde weefsel.

NovoThirteen is een recombinant stollingsfactor XIII A-subeenheid geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) door middel van recombinant-DNA-technologie. De structuur is identiek aan de humane FXIII A-subeenheid [A₂]. NovoThirteen (A-subeenheid) bindt aan de vrije humane FXIII B-subeenheid, wat resulteert in een heterotetrameer [rA₂B₂] met een vergelijkbare halfwaardetijd als endogeen [A₂B₂].

Farmacodynamische effecten

Momenteel zijn er geen markers die de farmacodynamiek *in vivo* van FXIII kwantitatief kunnen bepalen. De resultaten van standaard stollingstesten zijn normaal, aangezien het de kwaliteit van het stolsel is dat wordt aangetast. Een stolseloplosbaarheidstest wordt vaak gebruikt als een indicator van FXIII-deficiëntie. Echter deze test is kwalitatief van aard en indien deze correct wordt uitgevoerd is de test alleen positief als de FXIII-activiteit van het monster dicht bij nul ligt.

Het is aangetoond dat NovoThirteen dezelfde farmacodynamische eigenschappen in plasma heeft als endogeen FXIII.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een prospectieve, openlabel fase 3-studie (F13CD-1725) met één behandelarm bij 41 patiënten met deficiëntie van subeenheid A van FXIII is uitgevoerd om de hemostatische werkzaamheid van rFXIII bij patiënten met een congenitale FXIII-deficiëntie te onderzoeken, gemeten aan de hand van de mate van bloedingen die behandeling vereisen met een product dat FXIII bevat. Het gebruikte doseerschema was 35 IE/kg/maand (elke 28 dagen \pm 2 dagen).

Tijdens de studie met behandeling met rFXIII zijn bij vier patiënten vijf bloedingen waargenomen die behandeling met een FXIII-bevattend product vereisten.

De gemiddelde rato van bloedingen die behandeling vereisten is vastgesteld op 0,138 per patiëntjaar. In de primaire eindpuntanalyse die de bedoelde periode omvatte, was de leeftijdgecorrigeerde rato (aantal per patiëntjaar) van bloedingen die behandeling vereisten, tijdens de rFXIII-behandelperiode, 0,048/jaar (95% CI: 0,009 - 0,250; een modelgebaseerde schatting die overeenkomt met de gemiddelde leeftijd van 26,4 jaar voor de 41 patiënten).

In de F13CD-1725 extensiestudie F13CD-3720 werd de leeftijdgecorrigeerde rato van bloedingen, die behandeling vereisten met een product dat FXIII bevat, geschat op 0,021 bloedingen per patiëntjaar met een 95% CI van [0,0062; 0,073] (modelgebaseerde schatting die overeenkomt met de gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie van 31,0 jaar)

De ruwe rato van bloedingen in de twee studies, F13CD-1725 en F13CD-3720, niet gecorrigeerd voor leeftijd, waren respectievelijk 0,138 en 0,043. Dit correspondeert met een totaal van 13 bloedingen gedurende 223 patiëntjaren en een gepoolde rato van 0,058.

Er werd een 6 jaar durende post-autorisatie veiligheidsstudie NN1841-3868 uitgevoerd, waarin 30 patiënten met deficiëntie van subeenheid A van FXIII werden geïncubeerd, om de langetermijnveiligheid van rFXIII te onderzoeken. Er werden geen veiligheidsrisico's vastgesteld. Vijf bloedingen na trauma bij vier patiënten werden behandeld met rFXIII tijdens profylaxe.

De gemiddelde rato van bloedingen waarvoor behandeling met FXIII vereist was, was 0,066 bloedingen per patiënt per jaar (95% CI: 0,029 – 0,150).

Kleine chirurgische ingrepen

Zes patiënten ondergingen in totaal 9 kleine chirurgische ingrepen tijdens de post-autorisatie veiligheidsstudie NN1841-3868. Zeven van de 9 kleine chirurgische ingrepen vonden plaats 0-3 dagen na de laatste profylactische dosis van rFXIII en rFXIII werd in 1 geval na de ingreep gegeven. In de andere 2 van de 9 gevallen werd de laatste profylactische dosis 12-15 dagen voor de ingreep gegeven en een extra eenmalige dosis van rFXIII van respectievelijk 23,2 IE/kg en 21,4 IE/kg werd gegeven voorafgaand aan de ingreep. In 8 van de 9 gevallen werd de hemostatische response gerapporteerd als goed of uitstekend. Er werd geen uitkomst gerapporteerd voor het laatste geval.

In studie F13CD-3720, een verlenging van de pivotale fase 3-studie F13CD-1725, werden 12 kleine chirurgische ingrepen uitgevoerd bij 9 patiënten. Alle ingrepen vonden plaats binnen 1-21 dagen na de laatste profylactische dosis van rFXIII. Er werden geen extra doses gegeven. De uitkomst voor alle 12 gevallen was gunstig.

Pediatrische patiënten

Data-analyses van pediatrische patiënten die deelnamen aan klinische studies hebben geen leeftijdsafhankelijke verschillen in de behandelrespons aangetoond.

Eenentwintig kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en zes kinderen jonger dan 6 jaar zijn behandeld met NovoThirteen met in totaal 986 blootstellingen.

Kinderen ouder dan 6 jaar werden onderzocht in de pivotale fase 3-studie (F13CD-1725) en de extensiestudie (F13CD-3720) waarin de veiligheid van maandelijks vervangingstherapie met NovoThirteen wordt beoordeeld.

De zes patiënten jonger dan 6 jaar waren onderzocht in een farmacokinetische fase 3b-studie met eenmalige dosis (F13CD-3760) en vervolgens geïncubeerd in de, lange-termijn, vervolgstudie (F13CD-3835) waarin de veiligheid en werkzaamheid van maandelijks vervangingstherapie met NovoThirteen wordt beoordeeld. Tijdens 17 jaren van cumulatieve opvolging bij patiënten jonger dan 6 jaar, wat overeenkomt met in totaal 214 doses, werden geen behandeling vereisende bloedingen ontdekt. De voorgestelde dosis van 35 IE/kg bleek geschikt om hemostatische dekking te verschaffen bij deze jonge populatie.

In de post-autorisatie veiligheidsstudie NN1841-3868 werden 13 kinderen onder de 18 jaar geïncubeerd. In het algemeen werden er geen verschillen gezien in respons op de behandeling of in het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten ten opzichte van de volwassen populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De steady-state farmacokinetiek (PK) van NovoThirteen is onderzocht bij patiënten met congenitale deficiëntie van subeenheid A van FXIII na het toedienen van 35 IE/kg NovoThirteen i.v. elke 4^e week. De PK-parameters zijn gebaseerd op FXIII-activiteit gemeten met de Berichrom-assay. De PK-parameters zijn samengevat in onderstaande tabel.

Steady-state PK-parameters Geometrisch gemiddelde (bereik)	Studie F13CD-3720
Aantal patiënten	23
Leeftijd (jaren)	30,7 (7-58)
Geslacht	5 vrouw + 18 man
C _{max} (IE/ml)	0,87 (0,57-1,24)
C _{28dagen} (IE/ml)	0,16 (0,03-0,32)
AUC _{0-inf} (IE*u/ml)	318,1 (223,1-515,1)
CL (ml/u/kg)	0,15 (0,10-0,21)
V _{ss} (ml/kg)	70,8 (44,0-150,3)
t _{1/2} (dagen)	13,7 (10,1-24,6)
MRT (u)	478 (344-1028)

C_{max}: maximum plasmaconcentratie

C_{28dagen}: plasmaconcentratie 28 dagen na toediening

AUC_{0-inf} : *area under the concentration-time curve* – gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijdstip van toediening tot oneindig

CL: klaring

V_{ss} : *apparent volume of distribution* – schijnbaar verdelingsvolume

$t_{1/2}$: terminale eliminatiehalfwaardetijd

MRT: *mean residence time* – gemiddelde verblijfstijd

Pediatische populatie

De eenmalige-dosis-PK van NovoThirteen na een eenmalige i.v. dosis van 35 IE/kg is onderzocht bij 6 kinderen jonger dan 6 jaar oud met congenitale deficiëntie van subeenheid A van FXIII. De PK-parameters worden getoond in onderstaande tabel.

Enmalige-dosis-PK-parameters Geometrisch gemiddelde (bereik)	Studie F13CD-3760 Pediatische patiënten
Aantal patiënten	6
Leeftijd (jaren)	2,7 (1-4)
Geslacht	3 vrouw + 3 man
C_{max} (IE/ml)	0,67 (0,49-0,91)
$C_{30dagen}$ (IE/ml)	0,21 (0,05)#
AUC_{0-inf} (IE*u/ml)	355,1 (285,3-425,6)
CL (ml/u/kg)	0,15 (0,13-0,17)
V_{ss} (ml/kg)	85,7 (49,3-143,0)
$t_{1/2}$ (dagen)	15,0 (9,8-24,8)
MRT (u)	575 (383-871)

gemiddeld (SD)

C_{max} : maximum plasmaconcentratie

$C_{30dagen}$: plasmaconcentratie 30 dagen na toediening

AUC_{0-inf} : *area under the concentration-time curve* – gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijdstip van toediening tot oneindig

CL: klaring

V_{ss} : *apparent volume of distribution* – schijnbaar verdelingsvolume

$t_{1/2}$: terminale eliminatiehalfwaardetijd

MRT: *mean residence time* – gemiddelde verblijfstijd

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. Alle resultaten in het preklinische veiligheidsprogramma zijn gerelateerd aan de verwachte verhoogde farmacologische effecten (algemene trombose, ischemische necrose en uiteindelijk overlijden) van rFXIII en niet-proteolytische geactiveerde recombinant FXIII bij dosisniveaus boven de (> 48 keer meer) maximaal aanbevolen klinische dosis van 35 IE/kg.

Een potentieel synergistisch effect van gecombineerde behandeling met rFXIII en rFVIIa in een geavanceerd cardiovasculair model bij cynomolgus-ape resulteerde in een verhoogd farmacologisch effect (trombose en overlijden) bij een lagere dosis dan wanneer de stoffen afzonderlijk werden toegediend.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitstudies bij dieren werden niet uitgevoerd. Er zijn geen effecten op de voortplantingsorganen waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering. Genotoxisch potentieel en carcinogeniteit zijn niet onderzocht omdat rFXIII een endogeen eiwit is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

natriumchloride
sucrose
polysorbaat 20
L-histidine
zoutzuur (voor pH-aanpassing)
natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Oplosmiddel:

water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Na reconstitutie moet het product afzonderlijk worden toegediend en niet worden gemengd met infusie-oplossingen en niet worden toegediend via een infuus.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt vanwege het risico op microbiologische besmetting.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder (2.500 IE) in een injectieflacon (type I glas) met een rubber stop (chloorbutyl) en 3,2 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I glas) met een rubber stop (broombutyl) en een injectieflaconadapter voor reconstitutie.

Verpakkingsgrootte is 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor de gebruiker van NovoThirteen

Om dit product te reconstitueren en toe te dienen, heeft u de volgende hulpmiddelen nodig: een injectiespuit van 10 ml of een injectiespuit van een voor het injectievolume geschikt volume, alcoholdoekjes, de bijgeleverde injectieflaconadapter en een infusieset (slangen, vlindernaald).

Bereiden van de oplossing

Gebruik altijd een aseptische techniek. Handen moeten gewassen worden alvorens te beginnen. Warm de injectieflacons met poeder en oplosmiddel op tot een temperatuur beneden 25°C door deze in uw handen te houden. Reinig de rubberen stoppen op de injectieflacons met alcoholdoekjes en laat deze drogen voor gebruik.

Het product wordt gereconstitueerd met de bijgeleverde injectieflaconadapter. Koppel de injectieflaconadapter aan de injectieflacon met oplosmiddel (water voor injectie). Raak de pen van de injectieflaconadapter niet aan.

Trek de zuiger naar achteren om een volume aan lucht naar binnen te zuigen dat gelijk is aan de hoeveelheid oplosmiddel in de injectieflacon met oplosmiddel.

Schroef de injectiespuit stevig op de injectieflaconadapter op de injectieflacon met het oplosmiddel. Spuit lucht in de injectieflacon door de zuiger in te drukken totdat u een duidelijke weerstand voelt.

Houd de injectiespuit met de injectieflacon met oplosmiddel ondersteboven. Trek aan de zuiger om het oplosmiddel in de injectiespuit te zuigen.

Verwijder de lege injectieflacon voor oplosmiddel door de injectiespuit met de injectieflaconadapter schuin te houden.

Bevestig de injectieflaconadapter op de injectieflacon met poeder terwijl deze nog is vastgekoppeld aan de injectiespuit. Druk de zuiger langzaam in om het oplosmiddel in de injectieflacon met poeder te spuiten. Zorg ervoor dat u de vloeistofstroom niet rechtstreeks op het poeder richt omdat dit schuimen veroorzaakt.

Zwenk de injectieflacon voorzichtig heen en weer totdat alle poeder is opgelost. Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimen veroorzaakt. Controleer vóór toediening de oplossing op zichtbare deeltjes en verkleuring. Als u één van beide ziet, mag u de oplossing niet gebruiken.

Gereconstitueerde NovoThirteen is een heldere, kleurloze oplossing.

Als een grotere dosis nodig is, herhaal de procedure in een andere injectiespuit totdat de gewenste dosis is bereikt.

Als de patiënt minder dan 24 kg weegt, dient de gereconstitueerde NovoThirteen verdund te worden met 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie (zie rubriek 'Gebruik bij pediatrische patiënten' voor meer gedetailleerde instructies over de verdunningsstap).

Belangrijke informatie

Zodra NovoThirteen gereed is gemaakt voor injectie, moet het onmiddellijk worden gebruikt.

De oplossing injecteren

Zorg ervoor dat de zuiger volledig ingedrukt is voordat de injectiespuit wordt omgekeerd (door de druk in de injectieflacon kan deze namelijk opnieuw zijn uitgeduwd). Houd de injectiespuit met de injectieflacon erop ondersteboven en trek aan de zuiger om de voor de injectie berekende hoeveelheid op te zuigen.

Schroef de injectieflaconadapter van de injectieflacon.

Het product is nu gereed voor injectie.

Verwijder de injectiespuit, injectieflaconadapter, infusieset en injectieflacons op een veilige wijze. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruik bij pediatische patiënten

Verdunning van het gereconstitueerde product met natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie

Als het kind minder dan 24 kg weegt, dient de gereconstitueerde NovoThirteen te worden verdund met 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie om bij kleine kinderen te kunnen doseren (zie rubriek 4.2 'Dosering en wijze van toediening – Pediatische patiënten').

Om het gereconstitueerde NovoThirteen te verdunnen, zijn de volgende hulpmiddelen nodig: een injectieflacon met natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie, een 10 ml injectiespuit en alcoholdoekjes.

Algemene instructies voor verdunning

Het verdunnen moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de richtlijnen voor aseptische bereiding.

Trek voorzichtig precies 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie op in de 10 ml injectiespuit.

Injecteer de 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie langzaam in de injectieflacon met gereconstitueerde NovoThirteen.

Zwenk de injectieflacon zachtjes om de oplossing te mengen.

De verdunde oplossing is een heldere, kleurloze oplossing. Controleer de oplossing voor injectie op deeltjes en verkleuring. Indien een van beide wordt opgemerkt, moet u de oplossing weggooien.

Ga na verdunning verder met de volgende stap 'De oplossing injecteren'.

Alle restanten van het verdunde product dienen onmiddellijk te worden weggegooid.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/775/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 september 2012

Datum van laatste verlenging: 24 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of binnen 60 dagen nadat een belangrijke

mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoThirteen 2.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
catridecacog (rDNA factor XIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén injectieflacon bevat catridecacog (recombinant stollingsfactor XIII) (rDNA) 2.500 IE per 3 ml, na reconstitutie overeenkomend met een concentratie van 833 IE/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, sucrose, polysorbaat 20, L-histidine, zoutzuur, natriumhydroxide
Oplosmiddel: water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
2.500 IE poeder in een injectieflacon
3,2 ml oplosmiddel in een injectieflacon
1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor intraveneus gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie vanwege het risico op microbiële besmetting.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/775/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novothirteen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor injectieflacon met poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

NovoThirteen 2.500 IE
poeder voor injectie
catridecacog
i.v. gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2.500 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor injectieflacon met oplosmiddel

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Oplosmiddel voor NovoThirteen
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3,2 ml

6. OVERIGE

Voor reconstitutie

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NovoThirteen 2.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

catridecacog (recombinant stollingsfactor XIII)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NovoThirteen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NovoThirteen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is NovoThirteen?

NovoThirteen bevat de actieve stof catridecacog. Deze is gelijk aan de menselijke stollingsfactor XIII, een enzym nodig voor de bloedstolling. NovoThirteen vervangt de ontbrekende factor XIII en helpt een pas gevormd bloedstolsel te stabiliseren door een net om het stolsel te spannen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NovoThirteen wordt gebruikt om bloedingen te voorkomen bij patiënten die niet genoeg hebben of een deel missen van factor XIII (genaamd subeenheid-A).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Het is belangrijk dat u NovoThirteen voor injectie na de bereiding onmiddellijk gebruikt.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u het niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- Als u een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels (trombose) heeft of ooit heeft gehad, omdat NovoThirteen de ernst van een al aanwezig bloedstolsel kan vergroten
- Als u leverschade heeft of ooit heeft gehad.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts:

- Als u tijdens uw behandeling met NovoThirteen bloedingen krijgt die spontaan optreden en/of behandeling nodig hebben. • Als u een overgevoeligheidsreactie ontwikkelt op NovoThirteen. De verschijnselen kunnen zijn: netelroos, jeuk, zwelling, moeite met ademen, ademhalen,

lage bloeddruk (met als symptomen bleke en koude huid, snelle hartslag), duizeligheid en zweten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NovoThirteen nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Het wordt niet aanbevolen om NovoThirteen en recombinant stollingsfactor VIIa (een andere bloedstollingsfactor) tegelijk te gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

NovoThirteen bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dit betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling met NovoThirteen moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van zeldzame bloedstollingsstoornissen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Voordat u NovoThirteen voor injectie kan gebruiken moet het product gereedgemaakt worden. Zie de instructies voor de gebruiker van NovoThirteen.

NovoThirteen wordt als injectie in een ader toegediend. Uw dosis is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. De gebruikelijke dosis voor het voorkomen van bloedingen is 35 IE per kilogram lichaamsgewicht. De injecties worden eenmaal per maand toegediend (elke 28 ± 2 dagen). Als een bloeding optreedt, moet u contact opnemen met uw arts, die zal beslissen of een injectie nodig is.

NovoThirteen moet worden geïnjecteerd met een snelheid van niet meer dan 2 ml per minuut.

Gebaseerd op de concentratie van de NovoThirteen-oplossing, kan het doseervolume dat moet worden geïnjecteerd (in milliliters) worden berekend met de onderstaande formule:

Doseervolume in milliliters = $0,042 \times$ uw lichaamsgewicht in kilogrammen.

Gebruik alleen de door uw arts voorgeschreven dosis die berekend is op basis van deze formule omdat de gebruikelijke NovoThirteen-dosis en -concentratie verschillen van andere producten die factor XIII bevatten.

Uw arts kan de dosis aanpassen indien dit noodzakelijk wordt geacht.

Gebruik bij kleine kinderen

Bij kleine kinderen die minder dan 24 kg wegen, moet de gereedgemaakte NovoThirteen verder worden verdund met 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie om de dosering bij kleine kinderen mogelijk te maken. Zie voor meer informatie de rubriek 'Instructies voor de gebruiker van NovoThirteen – Instructies voor het verdunnen van gereedgemaakt NovoThirteen'.

Het doseervolume voor het gereedgemaakte NovoThirteen verdund met 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie kan worden berekend met behulp van deze formule:

Doseervolume in milliliters = $0,117 \times$ lichaamsgewicht in kilogrammen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (met een gewicht meer dan 24 kg)

NovoThirteen kan bij kinderen en jongeren tot 18 jaar op dezelfde manier worden gebruikt als bij volwassenen voor zowel het voorkomen van bloedingen als voor het bestrijden van een bloeding als die optreedt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdosering met NovoThirteen. In geen van de gemelde gevallen was er sprake van ziektesymptomen. Neem contact op met uw arts als u meer NovoThirteen heeft geïnjecteerd dan is voorgeschreven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie van NovoThirteen bent vergeten, neem dan contact op met uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met het gebruik van NovoThirteen, bent u niet beschermd tegen bloedingen. Stop niet met het gebruik van NovoThirteen zonder uw arts te raadplegen. Uw arts zal u uitleggen wat er kan gebeuren als u stopt met de behandeling en bespreekt andere mogelijkheden met u.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die kunnen voorkomen:

Vaak voorkomend (kan 1 op de 10 mensen treffen):

- Hoofdpijn (meest voorkomende bijwerking)
- Pijn op de injectieplaats
- Pijn in de armen en benen
- Verhoogde hoeveelheid kleine eiwitfragmenten, veroorzaakt door de afbraak van bloedstolsels
- Een afname van het aantal van bepaalde soorten witte bloedcellen. Dit betekent dat uw lichaam mogelijk vatbaarder is voor infecties
- Ontwikkeling van antilichamen tegen factor XIII. Deze antilichamen hebben geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Bijwerkingen bij kinderen:

De bijwerkingen die zijn waargenomen bij kinderen zijn dezelfde als die zijn waargenomen bij volwassenen, maar de bijwerkingen komen mogelijk vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Als NovoThirteen gereed is gemaakt voor injectie moet het onmiddellijk worden gebruikt.

De oplossing is helder en kleurloos. Gebruik dit geneesmiddel niet als er deeltjes in zitten of als het verkleurd is wanneer het gereed is gemaakt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is catridecacog (recombinant stollingsfactor XIII: 2.500 IE/3 ml, na gereedmaken, overeenkomend met een concentratie van 833 IE/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn: in het poeder: natriumchloride, sucrose en polysorbaat 20, L-histidine, zoutzuur (voor pH-aanpassing), natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), en in het oplosmiddel water voor injectie.

Hoe ziet NovoThirteen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NovoThirteen wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (2.500 IE poeder in een injectieflacon en 3,2 ml oplosmiddel in een injectieflacon, met een injectieflaconadapter). Verpakkingsgrootte is 1.

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

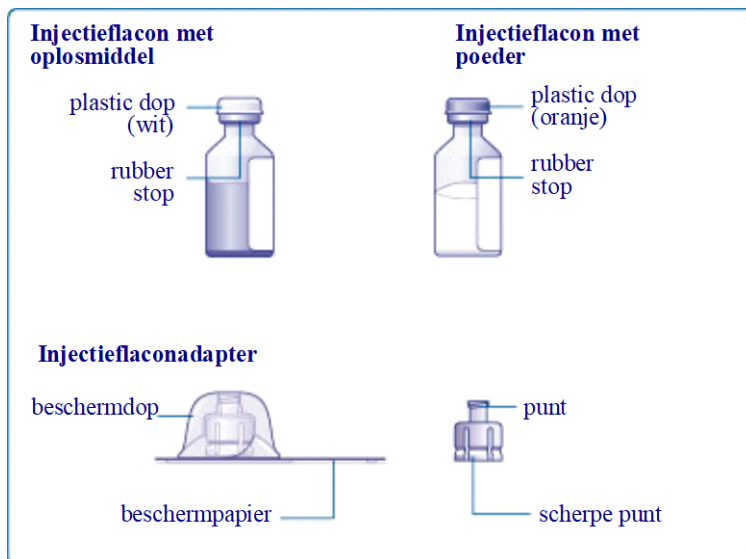
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denemarken

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

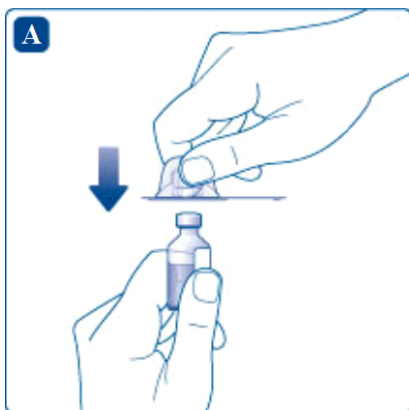
Instructies voor de gebruiker van NovoThirteen

Om dit product gereed te maken en toe te dienen, heeft u de volgende hulpmiddelen nodig: een injectiespuit van 10 ml of een injectiespuit van een voor het injectievolume geschikt volume, alcoholdoekjes, de bijgeleverde injectieflaconadapter en een infusieset (slangen, vlindeernaald).



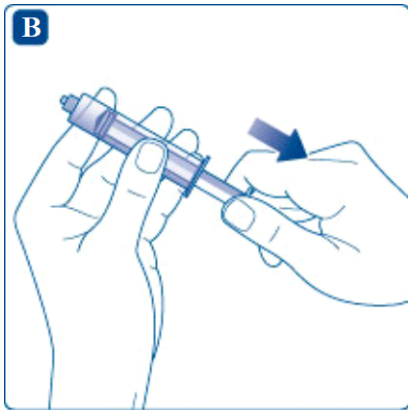
Gereed maken van de oplossing

Gebruik altijd een aseptische techniek. Was uw handen voor u begint. Warm de injectieflacons met poeder en oplosmiddel op tot een temperatuur beneden 25°C. U kunt dit doen door deze in uw handen te houden totdat ze even warm aanvoelen als uw handen. Verwijder de plastic doppen van de twee injectieflacons. Als de doppen los zitten of ontbreken, mag u de injectieflacons niet gebruiken. Reinig de rubberen stoppen op de injectieflacons met alcoholdoekjes en laat deze drogen voor gebruik.

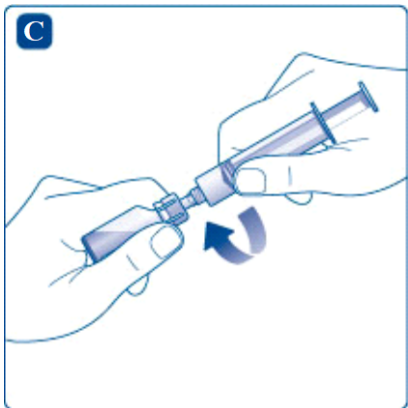


Het product wordt gereed gemaakt met de bijgeleverde injectieflaconadapter. Verwijder het beschermende papier van de injectieflaconadapter zonder de injectieflaconadapter uit de beschermende dop te halen. Koppel de injectieflaconadapter aan de injectieflacon met oplosmiddel (water voor injectie). Raak de pen van de injectieflaconadapter niet aan.

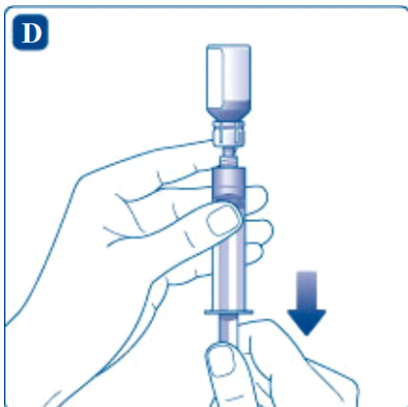
Verwijder na bevestiging de beschermende dop van de injectieflaconadapter.



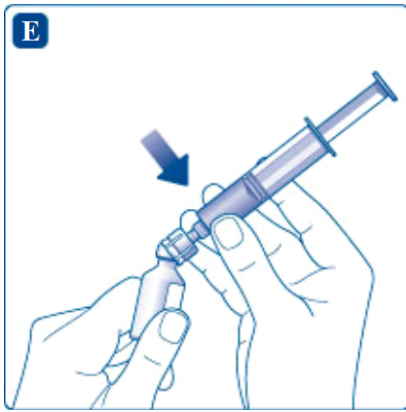
Trek de zuiger naar achteren om een volume aan lucht naar binnen te zuigen dat gelijk is aan de hoeveelheid oplosmiddel in de injectieflacon met oplosmiddel.



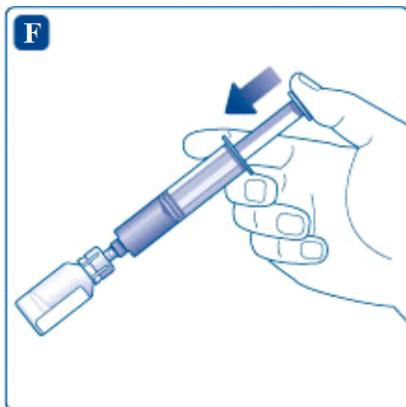
Schroef de injectiespuit stevig op de injectieflaconadapter op de injectieflacon met het oplosmiddel. Spuit lucht in de injectieflacon door de zuiger in te drukken totdat u een duidelijke weerstand voelt.



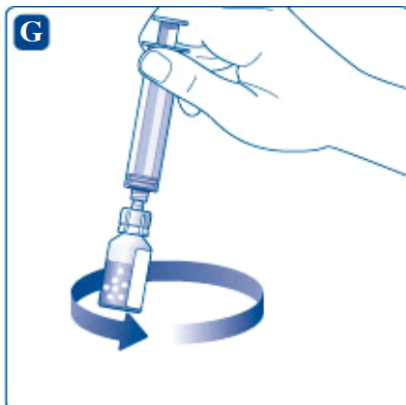
Houd de injectiespuit met de injectieflacon met oplosmiddel ondersteboven. Trek aan de zuiger om het oplosmiddel in de injectiespuit te zuigen.



Verwijder de lege injectieflacon voor oplosmiddel door de injectiespuit met de injectieflaconadapter schuin te houden.



Bevestig de injectieflaconadapter op de injectieflacon met poeder terwijl deze nog is vastgekoppeld aan de injectiespuit. Houd de injectiespuit een beetje scheef, waarbij de injectieflacon omlaag is gericht. Druk de zuiger langzaam in om het oplosmiddel in de injectieflacon met poeder te spuiten. Zorg ervoor dat u de vloeistofstroom niet rechtstreeks op het poeder richt omdat dit schuimen veroorzaakt.



Zwenk de injectieflacon voorzichtig heen en weer totdat alle poeder is opgelost. Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimen veroorzaakt.

Controleer vóór toediening de oplossing op zichtbare deeltjes en verkleuring. Als u één van beide ziet, mag u de oplossing niet gebruiken.

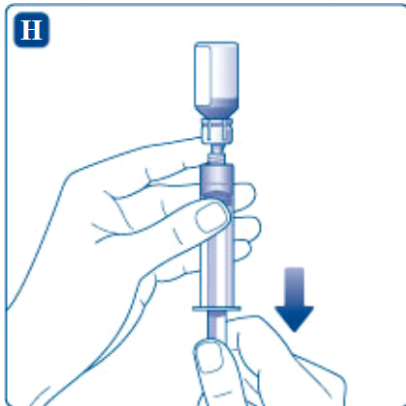
Gereedgemaakte NovoThirteen is een heldere, kleurloze oplossing.

Als u een grotere dosis nodig heeft, herhaalt u de procedure in een andere injectiespuit totdat de gewenste dosis is bereikt.

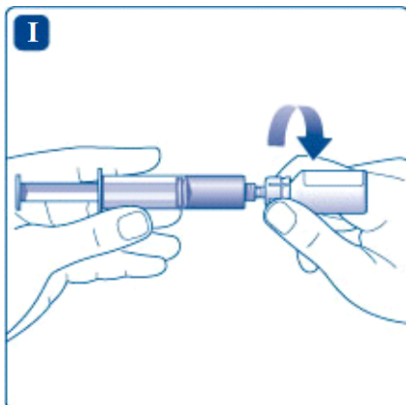
Belangrijke informatie

Zodra u NovoThirteen gereed heeft gemaakt voor injectie moet het onmiddellijk worden gebruikt.

Als verdunning van het gereedgemaakte NovoThirteen noodzakelijk is, ga dan verder naar de rubriek 'Instructies voor het verdunnen van gereedgemaakte NovoThirteen'.



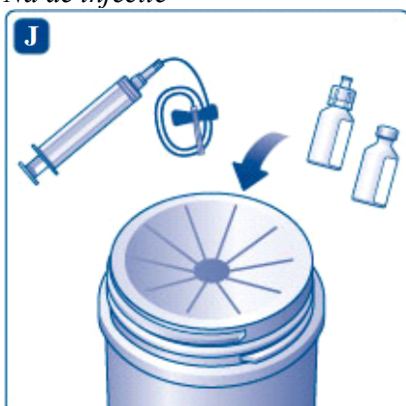
Zorg ervoor dat de zuiger volledig ingedrukt is voordat de injectiespuit wordt omgekeerd (door de druk in de injectieflacon kan deze namelijk opnieuw zijn uitgeduwd). Houd de injectiespuit met de injectieflacon erop ondersteboven en trek aan de zuiger om de voor de injectie berekende hoeveelheid op te zuigen.



Schroef de injectieflaconadapter van de injectieflacon.

Het product is nu gereed voor injectie in de ader. Volg de injectieprocedure zoals geïnstrueerd door uw arts.

Na de injectie



Verwijder de injectiespuit, injectieflaconadapter, infusieset en injectieflacons op een veilige wijze. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor het verdunnen van gereedgemaakte NovoThirteen

Om het gereedgemaakte NovoThirteen te verdunnen, zijn de volgende hulpmiddelen nodig: een injectieflacon met natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie, een 10 ml injectiespuit en alcoholdoekjes.

Algemene instructies voor verdunning

Het verdunnen moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de richtlijnen voor aseptische bereiding.

Trek voorzichtig precies 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie op in de 10 ml injectiespuit.

Injecteer de 6 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie langzaam in de injectieflacon met gereedgemaakte NovoThirteen.

Zwenk de injectieflacon zachtjes om de oplossing te mengen.

De verdunde oplossing is een heldere, kleurloze oplossing. Controleer de oplossing voor injectie op deeltjes en verkleuring. Indien een van beide wordt opgemerkt, moet u de oplossing weggooien.

Ga na verdunning verder naar stap H.

Alle restanten van het verdunde product dienen onmiddellijk te worden weggegooid.

Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.