

Viktig sikkerhetsinformasjon

**NovoThirteen<sup>®</sup> informasjonsbrosjyre  
for leger**

Vennligst les denne informasjonsbrosjyren  
før bruk av NovoThirteen<sup>®</sup>.



**novothirteen<sup>®</sup>**  
catridecacog

## Hovedpunktene i denne brosjyren er:

- NovoThirteen® er indisert for langtids profylaktisk behandling av blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet, og kan brukes til alle aldersgrupper.
- NovoThirteen® er ikke indisert for behandling av spontane blødningsepisoder og blødningsepisoder som følge av traumer.
- NovoThirteen® kan ikke brukes hos pasienter med medfødt mangel på faktor XIII B-subenhet, ettersom NovoThirteen® ikke har effekt ved en slik indikasjon.
- Diagnosen medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet skal bekreftes ved hjelp av egnede diagnostiske prosedyrer inkludert faktor XIII-aktivitet og immunoassay og eventuelt genotyping.
- Konsentrasjonen av FXIII i NovoThirteen® er høyere enn i andre preparater som inneholder FXIII. Riktig dose må beregnes for hver enkelt pasient.
- NovoThirteen® er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

- NovoThirteen® kan forårsake allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner.
- Injisering av NovoThirteen® umiddelbart etter rekonstituering minimerer risikoen for tromboemboliske tilfeller.
- Hos pasienter med risiko for trombose kan NovoThirteen® øke risikoen for karokklusjon.
- Rapportering av sikkerhetsdata er viktig. Pasienter er blitt inkludert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring og kan bli inkludert i andre registre.
- Legen skal dele ut opplæringsmaterieill til pasientene for å gjøre dem kjent med hvordan de bruker NovoThirteen® på sikrest mulig måte. Materieill er tilgjengelig på [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), eller kan bestilles fra Novo Nordisk via [kundeservice-norge@novonordisk.com](mailto:kundeservice-norge@novonordisk.com) eller per tlf. 22 18 50 51.

# Innhold

<b>1</b>	<b>Innledning .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Indikasjon .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Diagnose.....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Dosering .....</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Viktig sikkerhetsinformasjon.....</b>	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>Oppbevaring .....</b>	<b>12</b>
<b>7</b>	<b>Registrering av sikkerhetsdata .....</b>	<b>13</b>
<b>8</b>	<b>Opplæringsmaterieill for pasienter.....</b>	<b>14</b>
<b>9</b>	<b>Bivirkningsrapportering .....</b>	<b>15</b>

# NovoThirteen® informasjon for leger

## 1. Innledning

Denne veiledningen er beregnet på leger og annet helsepersonell og inneholder sammenfattet informasjon om indikasjon, diagnostiseringsprosess og viktig sikkerhetsinformasjon i forbindelse med oppbevaring og bruk av NovoThirteen®. I tillegg inneholder den informasjon om viktigheten av å samle inn sikkerhetsdata.

Hensikten med denne informasjonen er å minimere risikoen forbundet med feil håndtering av preparatet og å sikre at det samles inn sikkerhetsdata om NovoThirteen®.

For ytterligere informasjon vennligst se den fullstendige preparatomtalen (SPC) som kan søkes opp på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no), [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no) eller ved å kontakte Novo Nordisk på [kundeservice-norge@novonordisk.com](mailto:kundeservice-norge@novonordisk.com) eller tlf. 22 18 50 51.

## 2. Indikasjon

**NovoThirteen® er indisert for langtids profylaktisk behandling av blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet, bekreftet ved hjelp av egnede diagnostiske prosedyrer inkludert medfødt faktor XIII A-subenhet-aktivitet og immunoassay og eventuelt genotyping. NovoThirteen® kan brukes til alle aldersgrupper.**

NovoThirteen® skal ikke brukes til månedlig profylaktisk behandling hos pasienter med mangel på faktor XIII B-subenhet, på grunn av dens korte halveringstid (ca. 9 timer). Ved manglende stabilisering av B-subenheten er halveringstiden til NovoThirteen® cirka 9 timer, hvilket innebærer at NovoThirteen® er ineffektivt ved månedlig profylaktisk behandling. Det er viktig at mangel på FXIII A-subenhet bekreftes før behandling settes i gang.

NovoThirteen® er ikke indisert for behandling av spontane blødningsepisoder og blødningsepisoder som følge av traumer. Behandling av akutte blødninger

eller gjennombruddsblødninger med NovoThirteen® var tillatt i henhold til protokoll i den sene fasen av det kliniske utviklingsprogrammet. Behandling av gjennombruddsblødninger blir fulgt opp i en ikke-intervensjons studie av sikkerhet etter markedsføring (PASS), studien er beskrevet på side 13. Inntil videre resultater er tilgjengelig bør det i slike situasjoner vurderes alternativ behandling.

## 3. Diagnose

NovoThirteen® er et rekombinant preparat som er identisk med normal faktor XIII-A-subenhet, og er indisert spesifikt for personer med mangel på A-subenhet.

**Diagnosen skal baseres på laborietester<sup>1</sup>. Diagnosen skal bekreftes før behandling igangsettes. Diagnosen medfødt FXIII-mangel kan bekreftes ved hjelp av *in vitro*-assays som brukes til å måle proppens stabilitet, proppens styrke eller FXIII-aktivitet, f.eks.:**

- Funksjonsassay
  - Fotometriassays (FXIII Berichrom® activity assay; REA-chrom XIII)
  - Inkorporeringsassays (Pefakit® FXIII Incorporation Assay)
  - Fluorometriassay (N-zyme BioTec)
- Immunologiassays
  - FXIII-antigen ELISAs (enzyme-linked immunosorbent assay)

For diagnostisering og klassifisering av FXIII-mangler anbefales følgende algoritme<sup>1</sup>:

1. En kvantitativ funksjons FXIII activity assay som detekterer alle former av FXIII-mangel bør brukes som førstelinje screeningtest.

**Referanse: 1.** Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RAS, Muszbek L; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7): 1404–1406.

## NovoThirteen® informasjon for leger

2. Hvis FXIII-aktiviteten i plasma er nedsatt, skal subtypen av FXIII-mangel fastsettes ved hjelp av følgende tester:

- Måling av plasmakonsentrasjonen av FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-antigen. Dersom konsentrasjonen av FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-antigen er nedsatt, skal også FXIII-A- og FXIII-B-antigener måles. Alternativt vil måling av begge subenhetene hver for seg være tilstrekkelig for klassifiseringen
- Måling av FXIII-aktivitet og FXIII-A-antigen i blodplatelysat

3. Påvisning av autoantistoffer mot FXIII-subenheter:

- Mixing study for påvisning av nøytraliserende antistoffer mot FXIII-A
- Binding assays for påvisning av ikke-nøytraliserende antistoffer mot FXIII-A og FXIII-B

4. Tilleggstest for evaluering av fibrinkrysskobling ved hjelp av SDS-PAGE.

5. Påvisning av molekylær genetisk defekt.

Molekylær analyse som amplifisering og sekvensering av FXIII-A- og/eller FXIII-B-gener kan brukes til gentesting.

Det er viktig med riktig diagnose av subenheten av medfødt FXIII-mangel, ettersom NovoThirteen® ikke er effektiv ved rutineprofylakse hos pasienter med medfødt mangel på FXIII B-subenhet. Riktig diagnose er også nødvendig for å kunne bistå ved familieveiledning, prenatal screening og ytterligere karakterisering av spesifikk blødningsrisiko.

## 4. Dosering

**Dosering av NovoThirteen® er forskjellig fra doseregimet til andre preparater som inneholder FXIII. Ekstra oppmerksomhet bør utøves når det gjelder beregning av egnet dose til den individuelle pasient.**

Anbefalt dose med NovoThirteen® er 35 IE per kg kroppsvekt én gang i måneden, administrert som en intravenøs bolusinjeksjon.

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

$$\text{Dosevolum i ml} = 0,042 \times \text{pasientens kroppsvekt (kg)}$$

NovoThirteen® er mer konsentrert enn andre preparater som inneholder FXIII, og dosevolumet er derfor mindre enn ved andre preparater som inneholder FXIII.

Når NovoThirteen® administreres til små barn som veier mindre enn 24 kg, anbefales det at rekonstituert NovoThirteen® fortynnes med 6 ml natriumklorid 0,9% injeksjonsvæske, oppløsning.

Dosevolumet for rekonstituert NovoThirteen® fortynnet med 6 ml natriumklorid 0,9% injeksjonsvæske, oppløsning kan beregnes ved å bruke formelen nedenfor:

$$\text{Dosevolum av fortynnet NovoThirteen® i ml} = 0,117 \times \text{kroppsvekt i kilogram.}$$

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

Tabellen på følgende side viser beregning av injeksjonsvolumet (ml) av NovoThirteen® fortynnet med 6 ml natriumklorid 0,9% injeksjonsvæske, oppløsning sammenlignet med intervall for kroppsvekt (kg) hos barn med kroppsvekt mindre enn 24 kg.

Kroppsvekt intervall	Injeksjonsvolum av fortynnet preparat
1,7 – 2,5 kg	0,20 ml
2,6 – 3,3 kg	0,30 ml
3,4 – 4,2 kg	0,40 ml
4,3 – 5,0 kg	0,50 ml
5,1 – 5,9 kg	0,60 ml
6,0 – 6,7 kg	0,70 ml
6,8 – 7,6 kg	0,80 ml
7,7 – 8,4 kg	0,90 ml
8,5 – 9,3 kg	1,0 ml
9,4 – 10,2 kg	1,10 ml
10,3 – 11,0 kg	1,20 ml
11,1 – 11,9 kg	1,30 ml
12,0 – 12,7 kg	1,40 ml
12,8 – 13,6 kg	1,50 ml
13,7 – 14,4 kg	1,60 ml
14,5 – 15,3 kg	1,70 ml
15,4 – 16,1 kg	1,80 ml
16,2 – 17,0 kg	1,90 ml
17,1 – 17,8 kg	2,00 ml
17,9 – 18,7 kg	2,10 ml
18,8 – 19,6 kg	2,20 ml
19,7 – 20,4 kg	2,30 ml
20,5 – 21,3 kg	2,40 ml
21,4 – 22,1 kg	2,50 ml
22,2 – 23,0 kg	2,60 ml
23,1 – 23,8 kg	2,70 ml
23,9 – 24,7 kg	2,80 ml

Pasientbrosjyren «Viktig sikkerhetsinformasjon Legemidlets egenskaper, klargjøring og administrering» beskriver hvordan pasienten skal administrere preparatet.

**Etter rekonstituering skal NovoThirteen® administreres separat og ikke blandes med infusjonsvæsker eller gis som drypp.**

### 5. Viktig sikkerhetsinformasjon

NovoThirteen® er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. En fullstendig liste over hjelpestoffer finnes i pkt. 6.1 i preparatomtalen (SPC).

Siden NovoThirteen® inneholder et protein, kan det forårsake allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner. Pasienter bør bli informert om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner (inkludert elveblest, generalisert urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon) og anafylaksi. Dersom allergiske eller anafylaksilignende reaksjoner forekommer, skal administreringen øyeblikkelig avbrytes, og videre behandling med NovoThirteen® skal ikke gis. Ikke-nøytraliserende antistoffer er i kliniske studier sett hos 4 (alle under 18 år) av 82 pasienter med medfødt mangel på FXIII som har vært eksponert for NovoThirteen®, og i PASS-studien sett hos et barn med medfødt mangel på FXIII etter flere år med behandling. De ikke-nøytraliserende antistoffene ble funnet å være uten klinisk signifikans.

Det rekonstituerte preparatet skal håndteres i samsvar med instruksjonene beskrevet i avsnitt 6 "Oppbevaring". Hvis rekonstituert NovoThirteen® ikke brukes umiddelbart, skal preparatet kasseres.

Oppbevaring av preparatet etter rekonstituering må unngås, da det kan føre til tap av sterilitet og forhøyet nivå av aktivert NovoThirteen®. Forhøyede nivåer av aktivert NovoThirteen® kan øke risikoen for trombose.

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

Ved trombose eller embolisme skal vanlig prosedyre benyttes avhengig av tilfellet og mulige konsekvenser.

Se preparatomtalen (SPC) for ytterligere sikkerhetsinformasjon.

### 6. Oppbevaring

Det er viktig at NovoThirteen® oppbevares riktig for å minimere risikoen for visse bivirkninger. Når preparatet er klargjort for injeksjon, skal det brukes umiddelbart. Hvis ikke instruksjonene for oppbevaring av det rekonstituerte preparatet blir fulgt, kan dette føre til forhøyede nivåer av aktivert NovoThirteen®. Forhøyede nivåer av aktivert NovoThirteen® kan øke risikoen for tromboemboliske episoder.

#### Hvordan skal NovoThirteen® oppbevares?

##### Før rekonstituering

NovoThirteen® skal oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C) og i originalpakningen for å beskytte preparatet mot lys. NovoThirteen® skal ikke fryses. Dersom preparatet ikke er oppbevart i samsvar med de beskrevne oppbevaringsbetingelsene, skal preparatet ikke brukes og det skal kasseres.

##### Når du har klargjort NovoThirteen® for injeksjon

Når NovoThirteen® er klargjort for injeksjon, skal det brukes umiddelbart. Etter rekonstituering skal NovoThirteen® administreres separat og ikke blandes med infusjonsvæsker eller gis som drypp.

Hvis rekonstituert NovoThirteen® ikke brukes umiddelbart, skal preparatet kasseres.

### 7. Registrering av sikkerhetsdata

Novo Nordisk A/S gjennomfører en sikkerhetsstudie etter markedsføring (PASS – Post-Authorisation Safety Study) for å samle inn viktig langtids tilleggsinformasjon om sikkerhet og effekt.

Rekruttering til studien var ferdigstilt i mai 2017 og studien tok sikte på å omfatte alle pasienter som ble behandlet med NovoThirteen® på det tidspunktet. Det er aktiv oppfølging av behandlingssentre for å sikre at det blir samlet inn og innrapportert sikkerhetsdata.

For at det skal samles inn sikkerhetsdata fra flest mulig behandlede pasienter, inkludert gravide og barn, har det også blitt etablert samarbeid med eksisterende registre. PASS studien og registrene vil utfylle hverandre, og prosedyrer vil sikre at sikkerhetsdata ikke dobbeltrapperes.

Novo Nordisk A/S samarbeider med det for tiden globale PRO-RBDD-registeret (Prospective Rare Bleeding Disorder Database) for å etablere prospektiv innsamling av data vedrørende medfødt FXIII-mangel således at Novo Nordisk A/S kan samle inn viktig langtids informasjon om sikkerhet og effekt.

Registeret for prospektiv innsamling av data vedrørende pasienter med FXIII-mangel, inkludert pasienter som behandles med NovoThirteen®, vil være tilgjengelig globalt og kan gi tilgang for alle sentre/helsepersonell som er interessert i et potensielt samarbeid. For informasjon om inkludering av pasienter i dette registeret, vennligst kontakt: [kundeservice-norge@novonordisk.com](mailto:kundeservice-norge@novonordisk.com) eller tlf. 22 18 50 51.

### 8. Opplæringsmaterieill for pasienter

Novo Nordisk har gitt deg pasientopplæringsmaterieill som bør brukes for å gjøre pasientene kjent med hvordan de bruker NovoThirteen® på sikrest mulig måte. Formålet med dette pasientopplæringsmateriellet er å gjøre pasientpopulasjonen oppmerksom på risikoen for emboliske og trombotiske hendelser i forbindelse med ukorrekt oppbevaring av NovoThirteen®, gjøre pasientpopulasjonen oppmerksom på risikoen ved ikke-godkjent («off-label») bruk og minske emboliske og trombotiske hendelser i forbindelse med ukorrekt oppbevaring av NovoThirteen®.

Det er viktig at du deler ut opplæringsmateriellet til alle pasienter, og at du også sikrer at de leser igjennom og forstår materiellet. Materiellet er tilgjengelig på [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), eller kan bestilles fra Novo Nordisk via [kundeservice-norge@novonordisk.com](mailto:kundeservice-norge@novonordisk.com) eller per tf. 22 18 50 51.

### 9. Bivirkningsrapportering

Helsepersonell bes melde mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema). Bivirkninger kan også rapporteres til Novo Nordisk Scandinavia AS via [Nor-Safety@novonordisk.com](mailto:Nor-Safety@novonordisk.com) eller per telefon 22 18 50 51.



1.000/611.061.N/ON

NovoThirteen® er et registrert varemerke eiet av Novo Nordisk Health Care AG.  
© 2018 Novo Nordisk Healthcare AG, Zurich, Sveits.  
Versjon 3, januar 2019

Novo Nordisk Scandinavia AS  
Nydalsveien 28 · Postboks 4814 Nydalen · 0484 Oslo



**novothirteen®**  
catridecacog