

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nonafact 100 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nonafact contiene 100 UI/ml (500 UI/5ml oppure 1000 UI/10ml) di fattore IX umano della coagulazione quando viene ricostituito con 5ml o 10ml, rispettivamente, di acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni flaconcino contiene 500 UI o 1000 IU di fattore IX umano della coagulazione.

La potenza (Unità Internazionale, UI) è determinata utilizzando un metodo equivalente al metodo di analisi descritto nella Farmacopea Europea. L'attività specifica di Nonafact è di almeno 200 UI/mg di proteina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile. Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di emorragia in pazienti con emofilia B (carenza congenita di fattore IX).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza di fattore IX. Altri fattori determinanti sono la posizione e l'estensione dell'emorragia, nonché le condizioni cliniche del paziente.

L'unità di misura per la somministrazione di fattore IX viene espressa in UI, in conformità all'attuale Standard Internazionale sul fattore IX concentrato, come approvato dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità). L'attività del fattore IX nel plasma viene espressa o in percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (in accordo con uno standard internazionale per il fattore IX nel plasma).

Una UI di fattore IX corrisponde alla quantità di fattore IX nello Standard Internazionale per i fattori II, VII, IX e X presenti nel plasma umano (approvati dall'OMS), che equivale approssimativamente alla quantità di fattore IX contenuta in 1ml di plasma umano normale. Il calcolo della dose necessaria di fattore IX si basa su dati empirici, in base ai quali 1 UI di fattore IX per chilogrammo di peso

corporeo incrementa l'attività del fattore IX del plasma dell'1,1 % rispetto all'attività normale. La dose richiesta viene determinata usando la formula seguente:

$$\text{Unità richieste} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{incremento desiderato del fattore IX (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,9$$

La quantità da somministrare e la frequenza del trattamento sono da stabilirsi in base all'efficacia clinica nel singolo paziente. Raramente è necessario somministrare prodotti contenenti fattore IX più di una volta al giorno.

Qualora si presentasse uno dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore IX non dovrà scendere al di sotto di un determinato livello di attività plasmatica (come percentuale della norma o UI/dl) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida per la posologia in caso di emorragia e chirurgia:

Gradi di emorragia/ Tipo di intervento chirurgico	Livello del fattore IX richiesto (%) (UI/dl)	Frequenza delle Dosi (ore)/Durata della Terapia (giorni)
Emorragie		
Ematri ai primi stadi, emorragie muscolari o del cavo orale	20-40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno per 1 giorno, finché l'episodio emorragico, a giudicare dal dolore, sia superato o si sia raggiunta la guarigione.
Ematri più estesi, emorragie muscolari o ematomi	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3-4 giorni o più, finché il dolore e lo stato acuto di invalidità siano superati.
Emorragie a rischio di morte	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore, finché il rischio sia scomparso.
Chirurgia		
<i>Minore</i> estrazioni dentali incluse	30-60	Ogni 24 ore, almeno per 1 giorno, finché sia raggiunta la guarigione.
<i>Maggiore</i>	80-100 (pre- e post operatoria)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, finché la ferita sia guarita, poi continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere un'attività del fattore IX del 30 % - 60 % (UI/dl).

Nel corso del trattamento, è consigliabile un'appropriata determinazione dei livelli di fattore IX per stabilire la dose da somministrare e la frequenza di ripetizione delle infusioni. In caso di interventi chirurgici maggiori si rende indispensabile un monitoraggio accurato della terapia di sostituzione attraverso analisi della coagulazione (attività del fattore IX del plasma).

I singoli pazienti possono rispondere in modo diverso alla somministrazione del fattore IX, raggiungendo livelli di recupero *in vivo* e mostrando differenti emivite.

Per profilassi a lungo termine di emorragie in pazienti affetti da emofilia B grave, è possibile somministrare dosi da 20 a 40 UI di fattore IX per chilogrammo di peso corporeo ad intervalli di 3-4 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessarie una posologia ad intervalli più brevi oppure dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nonafact in bambini di età inferiore a 6 anni non è stata stabilita. L'uso di Nonafact in bambini di età inferiore a 6 anni non è consigliato in quanto non esistono dati sufficienti a indicarne la sicurezza.

Occorre controllare nei pazienti l'eventuale sviluppo di inibitori del fattore IX. Se non si raggiungono i livelli previsti di attività plasmatica del fattore IX o se non si ottiene il controllo dell'emorragia con la dose appropriata, eseguire un test per stabilire l'eventuale presenza di un inibitore del fattore IX. In pazienti con alti livelli di inibitore, la terapia con il fattore IX può non essere efficace e occorre quindi considerare altre opzioni terapeutiche.

Tali pazienti devono essere trattati da medici esperti nella cura di pazienti emofiliaci, vedere anche paragrafo 4.4.

Modalità di somministrazione

Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa. Si raccomanda che la quantità somministrata non ecceda i 2 ml/min. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Ipersensibilità alle proteine del topo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con ogni prodotto proteico intravenoso, possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Il prodotto contiene tracce di proteine di topo. I pazienti devono essere informati sui primi segni di ipersensibilità che includono prurito, costrizione toracica, respiro ansimante, ipotensione, ed anafilassi. Nel caso si manifestassero tali sintomi, ai pazienti deve essere consigliato di sospendere immediatamente l'utilizzazione del prodotto e di contattare il medico curante.

In caso di shock, devono essere rispettati gli attuali standard medici per il trattamento dello shock.

Poiché la somministrazione di concentrati di complesso di fattore IX è sempre stata associata con lo sviluppo di complicazioni tromboemboliche, con rischio maggiore in caso di preparati a bassa purezza, l'uso di prodotti a base di fattore IX può essere potenzialmente pericoloso nei pazienti con segni di fibrinolisi ed in pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID). Dato il potenziale rischio di complicazioni trombotiche, occorre effettuare un controllo clinico di sintomi precoci di coagulopatia trombotica e da consumo con l'ausilio di test biologici idonei, durante la somministrazione del prodotto a pazienti con disturbi epatici, pazienti in periodo post operatorio, neonati o pazienti a rischio di trombosi e CID. In ciascuna di queste situazioni, occorre valutare attentamente il beneficio del trattamento con Nonafact rispetto al rischio di complicazioni.

Le misure standard per la prevenzione di infezioni derivanti dall'uso di medicinali a base di sangue umano o plasma comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool plasmatici per la rivelazione di marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Nonostante ciò, quando sono somministrati medicinali a base di sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente il rischio di trasmissione di agenti infettivi. Ciò è vero anche per virus e altri patogeni sconosciuti o emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus dotati di capsidi proteici (ad es. HIV, HBV e HCV) e per i virus privi di capsidi tipo HAV e parvovirus B19.

Appropriate vaccinazioni (epatite A e B) devono essere prese in considerazione per pazienti sottoposti a trasfusioni regolari/ripetute dei concentrati di fattore IX derivato dal plasma.

Dopo ripetuti trattamenti con Nonafact, i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) che devono essere quantificati in Unità Bethesda (UB) usando appropriati controlli biologici.

Nella letteratura sono stati riportati casi in cui è stata dimostrata la correlazione fra la comparsa dell'inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Per questo motivo, i pazienti che manifestano reazioni allergiche devono essere sottoposti ad analisi per la presenza di un inibitore. Bisogna sottolineare che pazienti con inibitori del fattore IX possono essere a più alto rischio di anafilassi in seguito a somministrazioni successive di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche da essi provocate, i concentrati del fattore IX devono essere fin dall'inizio somministrati, secondo il parere del medico curante, sotto stretta osservazione medica nell'eventualità che si debba intervenire con cure appropriate per le reazioni allergiche.

Si raccomanda, quando possibile, per l'interesse stesso dei pazienti, che ogniqualvolta venga loro somministrato Nonafact, sia registrato il nome ed il numero del lotto del prodotto.

Il farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono conosciute interazioni di Nonafact con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi con il fattore IX sulla riproduzione animale. Visto che nelle donne i casi di emofilia B sono rari, non sono disponibili risultati riguardo l'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, il fattore IX dovrà essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento solamente se espressamente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nonafact non compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e puntura nel punto d'infusione, brividi, arrossamenti, prurito generalizzato, emicrania, eruzione cutanea, ipotensione, sonnolenza, nausea, agitazione, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro affannoso) sono state osservate non frequentemente in pazienti trattati con prodotti contenenti il fattore IX. In alcuni casi, queste reazioni sono degenerare in gravi anafilassi verificatesi in breve associazione temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica, in seguito a tentativi d'induzione della tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e con precedenti di reazioni allergiche.

Raramente è stata osservata l'insorgenza di febbre.

È possibile che in pazienti affetti da emofilia B si sviluppino anticorpi (inibitori) del fattore IX. In presenza di tali inibitori, la condizione si manifesterà sotto forma di risposta clinica insufficiente. In questi casi si consiglia di contattare un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia. Durante gli studi clinici con Nonafact condotti in pazienti precedentemente trattati non è stato riportato lo sviluppo di inibitori. Non vi è esperienza circa il trattamento di pazienti mai trattati in precedenza con Nonafact.

Esiste il rischio potenziale di episodi tromboembolici in seguito alla somministrazione di prodotti a base di fattore IX, che è maggiore per preparazioni a bassa purezza. L'uso di prodotti a base di fattore

IX a bassa purezza è stato associato con casi di infarti del miocardio, di coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di fattore IX di elevata purezza è raramente associato ad effetti indesiderati di questo tipo.

Nonafact contiene quantità in tracce ($\leq 0,1$ ng per IgG di topo/UI di fattore IX) di anticorpo monoclonale murino utilizzato per la sua purificazione. In teoria, pertanto, l'uso di Nonafact potrebbe generare anticorpi alla proteina del topo. La rilevanza clinica di anticorpi alla proteina del topo, qualora essi dovessero effettivamente insorgere, non è conosciuta.

Per la sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio da fattore IX umano della coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore IX della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD04.

Il fattore IX consiste in una glicoproteina a catena singola avente un peso molecolare di circa 68.000 Dalton. Si tratta di un fattore di coagulazione dipendente dalla vitamina K che viene sintetizzato nel fegato. Il fattore IX viene attivato tramite il fattore XIa nel percorso di coagulazione intrinseco e tramite il fattore VII/complesso del fattore tissutale, nel percorso estrinseco. Il fattore IX attivato, combinato con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina e in tal modo si forma un coagulo.

L'emofilia B è una malattia ereditaria legata al sesso della coagulazione del sangue causata da una diminuzione dei livelli di fattore IX e risulta in emorragie profuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontanee sia in seguito a traumi provocati da incidenti o da interventi chirurgici. La terapia sostitutiva consiste nell'incrementare i livelli di fattore IX nel plasma in modo da consentire una temporanea correzione della tendenza emorragica.

Non vi sono dati a sufficienza per raccomandare l'uso di Nonafact in bambini di età inferiore a 6 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'aumento *in vivo* dei livelli di fattore IX ottenuto con Nonafact è pari a 1,1 UI/dl per UI somministrata per kg di peso corporeo, che corrisponde a un miglioramento *in vivo* del 49 %. Nonafact ha un'emivita approssimativa di 19 (17 – 21) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore IX di coagulazione del plasma è un normale costituente del plasma umano. Il fattore IX nel prodotto si comporta esattamente come il fattore IX endogeno. Non sono stati effettuati studi convenzionali di tossicità animale e studi mutagenici con il fattore IX umano della coagulazione. In studi farmacodinamici in conigli e cavie si è dimostrato che la trombogenicità di Nonafact è minima.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Sodio cloruro
Saccarosio
Istidina.

Solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il farmaco non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la ricostituzione:

E' stato dimostrato che il prodotto rimane stabile chimicamente e fisicamente per 3 ore a 21°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. In caso contrario, la durata e le condizioni di conservazione del prodotto in uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e, di norma, non dovrebbero superare le 24 ore a 2 - 8°C, a meno che il farmaco non sia stato ricostituito/diluito (ecc.) in condizioni sterili controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare i flaconcini nella confezione esterna, in modo da proteggerli dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

500 UI: un flaconcino (vetro di tipo I) con polvere + un flaconcino (vetro di tipo I) con 5 ml di solvente con tappi (bromobutile).

1000 UI: un flaconcino (vetro di tipo I) con polvere + un flaconcino (vetro di tipo I) con 10 ml di solvente con tappi (bromobutile).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

1. Portare i due flaconcini ad una temperatura fra 15°C e 25°C.
2. Rimuovere il cappuccio in plastica dai flaconcini.
3. Disinfettare la superficie dei tappi di entrambi i flaconcini con una garza imbevuta di alcool 70%.
4. Rimuovere la guaina protettiva dall'estremità di un ago di trasferimento e forare il tappo del flaconcino contenente l'acqua per preparazioni iniettabili. Rimuovere la guaina protettiva dall'altra estremità dell'ago di trasferimento. Capovolgere il flaconcino contenente il solvente e forare il tappo del flaconcino contenente la polvere.
5. Tenere inclinato il flaconcino contenente il prodotto durante il trasferimento del solvente per consentire al solvente di scorrere lungo le pareti del flaconcino.
6. Rimuovere il flaconcino vuoto e l'ago di trasferimento.

7. Girare leggermente il flaconcino per fare in modo che la polvere si dissolva completamente entro 5 minuti. La soluzione risultante deve essere limpida, incolore tendente leggermente al giallo e a pH neutro.

Prima della somministrazione i prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato o di scolorimento. La soluzione deve essere limpida o lievemente opalescente. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanquin
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/186/001 (500 UI)
EU/1/01/186/002 (1000 UI)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 3 luglio 2001
Rinnovo dell'autorizzazione: 3 luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Paesi Bassi

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **'CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Rilascio ufficiale dei lotti: conformemente all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE 'SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA / FLACONCINO DI POLVERE DA 500 UI
SCATOLA / FLACONCINO DI POLVERE DA 1000 UI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nonafact 100 UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Fattore IX umano della coagulazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

500 UI fattore IX umano della coagulazione (100 UI/ml dopo la ricostituzione)
1000 UI fattore IX umano della coagulazione (100 UI/ml dopo la ricostituzione)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio cloruro, istidina e saccarosio

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Contiene:

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

1 flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili da 5 ml

1 flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili da 10 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Ricostituire con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente.

Somministrare esclusivamente in dose singola.

uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non utilizzare se la soluzione non è completamente limpida o se la polvere non è completamente solubilizzata.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (a 2°C - 8°C), non congelare.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanquin, Plesmanlaan 125, NL-1066 CX Amsterdam, Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/186/001

EU/1/01/186/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO DI POLVERE DA 500 UI
FLACONCINO DI POLVERE DA 1000 UI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nonafact 100 UI/ml polvere per soluzione iniettabile
Fattore IX umano della coagulazione
uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.
Ricostituire con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.
Somministrare immediatamente.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

500 UI (100 UI/ml dopo la ricostituzione)
1000 UI (100 UI/ml dopo la ricostituzione)

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO DI SOLVENTE DA 5 ml
FLACONCINO DI SOLVENTE DA 10 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di Nonafact
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml
10 ml

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Nonafact 100 IU/ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile Fattore IX umano della coagulazione

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Polvere

Il principio attivo è il fattore IX umano della coagulazione.

Il prodotto contiene 100 Unità Internazionali (UI) per ml (500 UI/5 ml o 1000 UI/10 ml) di fattore IX umano della coagulazione, una volta ricostituito con 5 ml o 10 ml, rispettivamente, di acqua per preparazioni iniettabili.

Gli altri eccipienti sono sodio cloruro, saccarosio e istidina.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Nonafact e a che cosa serve
2. Prima di usare Nonafact
3. Come usare Nonafact
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nonafact
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È NONAFACT E A CHE COSA SERVE

Nonafact può essere somministrato per la prevenzione e il trattamento di emorragie in pazienti che soffrono di emofilia B (mancanza congenita di fattore IX attivo). Il fattore IX è un normale costituente del sangue umano. La carenza di fattore IX causa problemi di coagulazione sanguigna che possono portare ad emorragie in articolazioni, muscoli o organi interni. La somministrazione di Nonafact può compensare tale carenza.

2. PRIMA DI USARE NONAFACT

Non usi Nonafact:

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo, il fattore IX umano della coagulazione, o
- se è allergico (ipersensibile) ad uno qualsiasi degli eccipienti o alle proteine del topo.

Faccia particolare attenzione con Nonafact:

Consulti immediatamente il medico qualora l'emorragia non dovesse fermarsi come previsto.

Dopo aver disciolto il prodotto nell'acqua per preparazioni iniettabili fornita, controllarne la limpidezza. Immediatamente prima della somministrazione, controlli il perfetto stato del prodotto. Esso non deve essere somministrato in caso non sia limpido, presenti grumi o particelle visibili a occhio nudo.

In rari casi, Nonafact può dare origine a gravi reazioni allergiche (shock anafilattico). Se, dopo la somministrazione del prodotto, si dovessero sviluppare delle reazioni di ipersensibilità, tipo eruzione

cutanea, irritazione e prurito, oppressione toracica, respiro affannoso e un leggero stordimento consulti immediatamente il medico. In caso di esperienze precedenti di ipersensibilità accertata in risposta alla somministrazione di sangue o di prodotti a base di sangue, Nonafact deve essere somministrato solo se assolutamente necessario (in situazioni ad alto rischio di morte). La somministrazione deve essere effettuata sotto stretto controllo medico o in ospedale.

Gli individui con emofilia B che vengono sottoposti alla somministrazione di preparati a base di fattore IX, devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti del fattore IX (inibitori) (vedere Possibili effetti indesiderati). Il medico le farà effettuare regolarmente esami del sangue per rilevare la presenza di questo tipo di anticorpi, in particolar modo qualora si sia avuta esperienza di reazioni allergiche gravi in occasione di un precedente utilizzo di un prodotto a base del fattore IX.

Lo sviluppo di anticorpi-neutralizzanti (inibitori) è un evento molto raro in pazienti precedentemente trattati a cui vengano somministrati prodotti contenenti il fattore IX.

Esiste un lieve rischio che dosi maggiori di Nonafact provochino la formazione di coaguli nei vasi sanguigni, con conseguenza di trombosi. In caso di malattie al fegato o al cuore o in seguito a recenti operazioni chirurgiche, esiste un maggior rischio di complicazioni date dalla formazione di coaguli. Le stesse precauzioni vanno usate per i bambini appena nati e i pazienti con alto rischio di trombosi o "CID" (Coagulazione Intravascolare Disseminata, una malattia in cui vi sono problemi del sistema della coagulazione del sangue). Spetta al medico stabilire se la somministrazione di Nonafact determini un rischio di complicazioni da coagulazione.

Quando i farmaci sono ottenuti da sangue o plasma umano, è necessario adottare particolari misure per prevenire il rischio di infezione. Queste comprendono la selezione accurata dei donatori di sangue o plasma (accertandosi di escludere quelli a rischio di infezione) e l'analisi di ogni donazione e di ogni insieme di plasma per la rivelazione di eventuali segni di virus/infezioni. Nel processo di trasformazione del sangue e del plasma, i produttori di questi farmaci includono anche fasi che permettono di inattivare o rimuovere i virus. Malgrado queste misure, quando sono somministrati farmaci a base di sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente il rischio di trasmissione di infezione. Ciò è vero anche per tutti i virus sconosciuti o emergenti e altri tipi di infezione.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus dotati di capsidi proteici, ad es. il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per i virus privi di capsidi tipo il virus dell'epatite A e il parvovirus B19.

Se lei è sottoposto a trasfusioni regolari e ripetute di fattore IX derivato dal plasma umano, il medico può consigliarle di sottoporsi a vaccinazioni contro i virus dell'epatite A e B.

Si consiglia vivamente di registrare il nome e il numero di lotto ogni volta che assume una dose di Nonafact, e ciò al fine di conservare traccia dei lotti utilizzati.

Non vi sono dati sul trattamento di pazienti che in precedenza non hanno mai assunto Nonafact.

Uso nei bambini

Vi sono dati insufficienti per poter consigliare l'uso di Nonafact a bambini al di sotto dei 6 anni.

Uso di Nonafact con altri medicinali

Non sono note interazioni di Nonafact con altri farmaci

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento:

Visto che nelle donne i casi di emofilia B sono rari, non sono disponibili risultati per quanto concerne l'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, Nonafact dovrà essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento solamente se espressamente indicato. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Nonafact

Il farmaco contiene meno di 1 millimole di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

3. COME USARE NONAFAC

Posologia:

Spetta al medico stabilire la dose di Nonafact necessaria. La giusta dose dipende infatti dalla gravità della situazione clinica, dal peso corporeo e dalla quantità di fattore IX presente nel sangue. Se deve sottoporsi ad un intervento chirurgico o a un'estrazione dentale informi il medico o il dentista della carenza di fattore IX. Spetta al medico stesso verificare l'effettiva necessità di somministrare il fattore IX.

Nonafact le viene somministrato dal medico o dall'infermiera. Nonafact può essere auto-somministrato se tale pratica è approvata nel suo Paese e solo dopo aver seguito un'appropriata formazione. Usi sempre Nonafact seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

È importante che la concentrazione del fattore IX nel sangue venga regolarmente tenuta sotto controllo. Se le viene somministrato 1 UI per chilogrammo di peso corporeo, la concentrazione del fattore IX nel sangue aumenterà dell'1,1% rispetto all'attività normale.

La dose necessaria è determinata tramite la seguente formula:

$$\text{Unità richieste} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{incremento desiderato del fattore IX (\%)(UI/dl)} \times 0,9$$

Il medico stabilirà la dose di Nonafact di cui lei ha bisogno e la frequenza con cui lo deve utilizzare valutando la situazione. La seguente tabella può essere utilizzata come guida per la posologia in caso di emorragia e chirurgia:

Grado di emorragia / Tipo di intervento chirurgico	Livello richiesto di Fattore IX (%) (UI/dl)	Frequenza delle Dosi (ore)/Durata della Terapia (giorni)
Emorragia		
Primi segni di emorragia nelle articolazioni, emorragie muscolari o della cavità orale.	20-40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno per 1 giorno, finché l'evento emorragico, a giudicare dal dolore, sia superato o si sia raggiunta la guarigione.
Emorragie più estese nelle articolazioni, emorragie muscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3-4 giorni o più, finché il dolore e lo stato acuto di invalidità non siano superati.

Emorragie a rischio di morte	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore, finché il rischio sia scomparso.
Chirurgia		
<i>Piccola</i> estrazioni dentali incluse	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, finché sia raggiunta la guarigione.
<i>Grande</i>	80-100 (pre- e post chirurgiche)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, finché la ferita sia guarita, poi continuare la terapia per almeno altri 7 giorni.

Durante il trattamento è consigliabile che la concentrazione del fattore IX nel sangue venga regolarmente tenuta sotto controllo. Particolarmente in caso di operazioni chirurgiche maggiori è importante che le concentrazioni del fattore IX nel sangue vengano controllate attentamente prima e dopo l'operazione.

Per la prevenzione a lungo termine delle emorragie in individui affetti da emofilia B grave, si devono somministrare dosi da 20 UI a 40 UI di fattore IX per chilogrammo di peso ad intervalli di 3 o 4 giorni. In alcuni casi, soprattutto quando si tratta di pazienti giovani, può essere necessaria una posologia ad intervalli più brevi o dosi più elevate.

Se ha l'impressione che l'effetto di Nonafact sia troppo forte o troppo debole, consulti il medico. Individui con l'emofilia B possono sviluppare anticorpi (inibitori) contro il fattore IX. In tal caso, il prodotto contenente il fattore IX utilizzato risulta inefficace (vedere Possibili effetti indesiderati). Si consiglia che il trattamento di una simile grave condizione venga fatto in un centro specializzato per pazienti emofiliaci, dove verrà determinata la posologia appropriata. Somministrando ulteriormente il fattore IX è possibile reprimere gli inibitori.

Istruzioni d'uso:

Dissoluzione della polvere

Disciogliere la polvere nella quantità d'acqua per preparazioni iniettabili fornita. Al momento della somministrazione, la soluzione non deve essere troppo fredda. Inoltre, la polvere si dissolve più rapidamente se entrambi i flaconcini hanno prima raggiunto la temperatura ambiente (15°C - 25°C).

1. Togliere i due flaconcini dal frigorifero e attendere che raggiungano la temperatura ambiente (15°C - 25°C).
2. Rimuovere il cappuccio in plastica dai flaconcini.
3. Disinfettare la superficie dei tappi di entrambi i flaconcini con una garza imbevuta di alcool al 70%.
4. Rimuovere la guaina protettiva dall'estremità di un ago di trasferimento e forare il tappo del flaconcino contenente acqua per preparazioni iniettabili. Rimuovere la guaina protettiva dall'altra estremità dell'ago di trasferimento. Capovolgere il flaconcino contenente il solvente e forare il tappo del flaconcino contenente la polvere.
5. Tenere inclinato il flaconcino del prodotto per consentire al solvente di scorrere lungo le pareti del flaconcino.
6. Rimuovere il flaconcino vuoto e l'ago di trasferimento.
7. Far girare lentamente il flaconcino per favorire lo scioglimento completo della polvere. Non agitare! La polvere si dissolve nel giro di 5 minuti producendo una soluzione limpida, incolore, leggermente tendente al giallo.

Subito prima della somministrazione, ispezionare bene la soluzione: deve essere limpida e deve essere priva di grumi. Una volta disciolto, il prodotto deve essere usato immediatamente (al massimo entro 3 ore).

Nonafact non deve mai essere miscelato ad altri medicinali.

Somministrazione

1. Utilizzando un ago ipodermico e una siringa, estrarre dal flaconcino il prodotto disciolto.
2. Nonafact deve essere iniettato in vena (somministrazione endovenosa).
3. Iniettare molto lentamente il prodotto disciolto (circa 2 ml al minuto).

Smaltimento

Il prodotto che non è utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito come indicato dal medico o dal farmacista.

Durata del trattamento:

L'emofilia B è una malattia cronica, pertanto il trattamento col fattore IX può essere necessario per tutta la vita.

Se prende più Nonafact di quanto deve:

Non sono stati riportati sintomi da dose eccessiva con il fattore IX umano della coagulazione.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Esattamente come tutti i prodotti derivati dal sangue umano, l'uso di Nonafact può causare reazioni allergiche quali il rigonfiamento della laringe, bruciature e punture nel punto di infusione, brividi, arrossamenti, eruzione cutanea, prurito e irritazione, mal di testa, stanchezza, nausea, agitazione, tachicardia, oppressione respiratoria, oppressione al petto, formicolio, vomito, respiro affannoso. Si consiglia di discutere dei possibili effetti indesiderati con il medico al fine di riconoscerli e sapere cosa fare quando si presentano. Ove necessario, alcune lievi reazioni allergiche, quali il prurito, possono essere trattate con antistaminici (prodotti medicinali che contrastano le allergie). In caso di grave reazione allergica (shock anafilattico), sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto e contatti immediatamente il medico.

Esiste un rischio minimo che Nonafact provochi la formazione di grumi nei vasi sanguigni con conseguente rischio di trombosi. L'uso di Nonafact, in rari casi, può inoltre provocare un aumento della temperatura corporea.

Il corpo può produrre degli anticorpi (inibitori) nei confronti del fattore IX, che renderebbero inefficace l'attività di Nonafact. Il medico controllerà regolarmente la presenza di tali anticorpi nel sangue. Si rivolga immediatamente al medico se ha il sospetto che il prodotto stia progressivamente perdendo la sua efficacia. Ciò si manifesterà sotto forma di un' aumentata tendenza all'emorragia.

In caso di necessità di una terapia di repressione degli anticorpi (inibitori), è bene affidarsi ad un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia. Durante il corso del trattamento verrà eseguito un costante controllo di tutti i possibili effetti indesiderati.

Se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra indicati, si rivolga al medico. Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE NONAFAC

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Nonafact dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola.
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservi il flaconcino nella confezione esterna in modo da proteggerlo dalla luce.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente e comunque non dopo 3 ore dalla ricostituzione.

Prima della somministrazione, controlla che la soluzione sia limpida. Il prodotto non deve essere somministrato in caso non sia limpido, presenti grumi o particelle visibili a occhio nudo.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Nonafact 100 UI/ml, fattore IX umano della coagulazione

Cosa contiene Nonafact:

- Il principio attivo è il fattore IX umano della coagulazione. Ogni flaconcino contiene 500 UI o 1000 UI di fattore IX umano della coagulazione.
- Gli eccipienti sono: cloruro di sodio, saccarosio, istidina e acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Nonafact e contenuto della confezione:

Nonafact si presenta come una polvere e un solvente per soluzione iniettabile (flaconcini da 5 ml o 10 ml)

La confezione di Nonafact consiste in:

- Un flaconcino di Nonafact contenente 500 UI o 1000 UI di fattore IX
- Un flaconcino contenente 5 ml o 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Sanquin, Plesmanlaan 125 NL, 1066 CX Amsterdam, Olanda

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.