

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nonafact 100 UI/ml liofilizat și solvent pentru soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nonafact conține factor de coagulare IX uman 100 UI/ml (500 UI/5ml sau 1000 UI/10ml) după reconstituire cu 5 ml sau respectiv 10 ml apă pentru preparate injectabile.

Fiecare flacon conține factor de coagulare IX uman 500 UI sau 1000 UI.

Potența (UI) este determinată utilizând o metodă echivalentă metodei de testare descrise în Farmacopeea Europeană. Acțiunea specifică a Nonafact este de cel puțin 200 UI/mg proteină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Liofilizat și solvent pentru soluție injectabilă. Liofilizat alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilia B (deficit congenital de factor IX).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea hemofiliei.

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor IX. Alți factori determinanți sunt locul și amploarea hemoragiei și starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor IX administrate este exprimat în Unități Internaționale (UI), conform Standardului Internațional actual pentru concentratul de factor IX aprobat de către OMS. Activitatea factorului IX în plasmă este exprimată ca procent (raportat la activitatea din plasma normală) sau în Unități Internaționale (conform unui standard internațional privind concentrația factorului IX în plasmă).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului IX se referă la cantitatea de factor IX așa cum este definită în Standardul Internațional pentru factorii II, VII, IX și X în plasma umană (aprobat de OMS) care aproximează cantitatea de factor IX într-un ml de plasmă umană normală. Calcularea dozelor necesare de factor IX se bazează pe constatarea empirică că 1 Unitate Internațională (UI) de factor IX pe kg crește activitatea factorului IX în plasma cu 1,1% din activitatea normală. Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 0,9

Cantitatea care trebuie administrată și frecvența tratamentului trebuie determinate întotdeauna pe baza eficacității clinice pentru fiecare pacient în parte. În cazul produselor pe bază de factor IX rareori trebuie administrată mai mult de o doză zilnic.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului IX nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul următor poate fi utilizat ca ghid pentru a determina dozele necesare în cazul episoadelor hemoragice și al intervențiilor chirurgicale:

Gradul hemoragiei/ Tipul de procedură chirurgicală	Nivelul necesar de factor IX (%) (UI/dl)	Frecvența dozelor (ore) / Durata terapiei (zile)
Hemoragie		
Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau bucală	20–40	Se repetă la fiecare 24 de ore. Cel puțin o zi, până la rezoluția episodului hemoragic, indicată prin ameliorarea durerii, sau până la producerea vindecării.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame mai extinse	30–60	Se repetă perfuzia la fiecare 24 de ore timp de 3–4 zile sau mai mult până la rezoluția durerii și a episodului invalidant.
Hemoragii potențial letale	60–100	Se repetă perfuzia la fiecare 8 până la 24 de ore până la îndepărtarea pericolului.
Intervenție chirurgicală		
<i>Minoră:</i> inclusiv extracții dentare	30–60	La fiecare 24 de ore, cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80–100 (pre și postoperator)	Se repetă perfuzia la fiecare 8–24 de ore până la vindecarea satisfăcătoare a plăgii, apoi se continuă terapia cel puțin încă 7 zile pentru a menține o activitate a factorului IX de 30% până la 60% (UI/dl).

În timpul tratamentului, se recomandă ca doza administrată și frecvența de repetare a injecțiilor să fie stabilite în funcție de nivelurile de factor IX determinate corespunzător. Îndeosebi în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea atentă a terapiei de substituție cu ajutorul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului IX). Răspunsul la factorul IX poate varia de la pacient la pacient, atingând niveluri diferite ale recuperării *in vivo* dovedind timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilia B severă, se pot administra doze de 20 la până la 40 UI de factor IX pe kilogram la intervale de 3–4 zile.

În anumite cazuri, mai ales la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de administrare mai scurte sau doze mai mari.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nonafact la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda utilizarea Nonafact la copiii mai mici de 6 ani.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista dezvoltarea de inhibitori de factor IX. Dacă nu au fost atinse nivelurile așteptate de activitate a factorului IX în plasma, sau dacă hemoragia nu este controlată în ciuda administrării unei doze corespunzătoare, trebuie efectuat un test pentru a depista prezența eventuală a unui inhibitor de factor IX. La pacienții cu niveluri ridicate de inhibitor, terapia cu factor IX s-ar putea dovedi ineficientă și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Conduita terapeutică în cazul unor astfel de pacienți trebuie condusă de medici cu experiență în tratarea pacienților cu hemofilie; vezi și pct. 4.4.

Mod de administrare

Medicamentul trebuie administrat pe cale intravenoasă. Se recomandă ca ritmul de administrare să nu depășească 2 ml/min. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- Hipersensibilitate la proteinele de soarece.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca și în cazul altor medicamente pe bază de proteine administrate intravenos, sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Medicamentul conține urme de proteine de soarece. Pacienții trebuie informați în legătură cu primele semne ale reacțiilor de hipersensibilitate, incluzând urticaria, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și șocul anafilactic. Dacă apar astfel de simptome, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să-și contacteze medicul.

În caz de șoc anafilactic, trebuie respectate standardele medicale actuale privind tratamentul șocului.

Întrucât utilizarea concentratelor complexe de factor IX a fost asociată în trecut cu dezvoltarea de complicații tromboembolice, riscul fiind mai mare în cazul preparatelor de puritate scăzută, utilizarea medicamentelor care conțin factor IX poate constitui un risc pentru pacienții cu semne de fibrinoliză și pentru cei cu coagulare intravasculară diseminată (CID). Din cauza riscului potențial de complicații trombotice, supravegherea clinică pentru depistarea semnelor precoce de coagulopatie trombotică și consumptivă trebuie inițiată împreună cu o testare biologică corespunzătoare atunci când se administrează acest medicament la pacienți cu afecțiuni hepatice, postoperator, la nou-născuți, sau la pacienți cu risc de fenomene trombotice sau coagulare intravasculară diseminată. În fiecare din aceste situații, avantajul tratamentului cu Nonafact trebuie pus în balanță cu riscul acestor complicații.

Printre măsurile standard de prevenire a infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor derivate din sânge uman sau plasmă umană se numără selecția donatorilor, analiza donațiilor individuale și astocurilor de plasmă pentru depistarea semnelor specifice de infecție, precum și includerea în procesul de producție a unor etape destinate inactivării/îndepărtării virusului. În ciuda acestor măsuri, posibilitatea transmiterii agenților infecțioși nu poate fi eliminată complet în cazul administrării unor medicamente obținute din sânge uman sau plasmă umană. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor sau altor agenților patogeni necunoscuți sau apăruți recent.

Măsurile adoptate sunt considerate eficace împotriva virusurilor cu anvelopă precum HIV, VHB și VHC și împotriva virusurilor fără anvelopă VHA și parvovirusul B19.

Vaccinarea corespunzătoare (pentru hepatita A și B) trebuie luată în considerare în cazul pacienților care primesc în mod regulat sau repetat concentrat de factor IX derivat din plasmă.

Se recomandă ca, la fiecare administrare a Nonafact la un pacient, numele acestuia și numărul lotului medicamentului să fie înregistrate în vederea menținerii legăturii între pacient și lotul medicamentului.

După tratamentul repetat cu Nonafact, pacienții trebuie monitorizați pentru a se urmări dezvoltarea anticorpilor de neutralizare (inhibitori) care trebuie cuantificați în Unități Bethesda (BU) cu ajutorul unei testări biologice adecvate.

Literatura de specialitate semnalează o corelație între apariția unui inhibitor de factor IX și reacțiile alergice. De aceea, pacienții cu reacții alergice trebuie examinați pentru detectarea prezenței unui inhibitor. Este de notat că pacienții cu inhibitori de factor IX prezintă un risc sporit de anafilaxie în cazul readministrării de factor IX.

Ca urmare a riscului de apariție a reacțiilor alergice la concentrate de factor IX, administrarea inițială a factorului IX trebuie, ținând cont de opinia medicului curant, să se efectueze sub observație medicală, pentru a se putea acorda ajutor de urgență în caz de reacții alergice.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, fiind deci în esență „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc interacțiuni ale Nonafact cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii privind funcția de reproducere la animale tratate cu factorul IX. Întrucât hemofilia B este rar întâlnită la femei, nu există experiență privind utilizarea factorului IX în perioadele de sarcină și de alăptare. De aceea, factorul IX nu se va utiliza în perioadele de sarcină și de alăptare decât dacă este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nonafact nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Hipersensibilitatea sau reacțiile alergice (care pot include edem angioneurotic, arsuri și usturimi la nivelul locului de injectare, frisoane, hiperemie facială, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost observate rar la pacienții tratați cu medicamente care conțin factor IX. În anumite cazuri, aceste reacții au condus la reacții anafilactice severe, care au survenit în strânsă asocieră temporală cu dezvoltarea inhibitorilor de factor IX (vezi și pct. 4.4).

S-a semnalat sindromul nefrotic în urma încercării de inducere a toleranței imune la pacienții cu hemofilia B și inhibitori de factor IX prezenți și cu un istoric de reacții alergice.

În rare ocazii, s-a observat apariția febrei.

Pacienții cu hemofilia B pot dezvolta anticorpi (inhibitori) de factor IX. Dacă apar astfel de inhibitori, modul de manifestare va fi un răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat în tratarea hemofiliei. În timpul testelor clinice cu Nonafact efectuate la pacienții tratați anterior nu s-a constatat dezvoltarea de inhibitori. Nu s-a studiat efectul tratamentului asupra pacienților care nu au fost tratați anterior cu Nonafact.

Există un risc potențial de episoade tromboembolice în urma administrării de medicamente pe bază de factor IX, cu un risc mai mare în cazul preparatelor cu puritate redusă. Utilizarea medicamentelor care conțin factor IX de puritate redusă a fost asociată cu cazuri de infarct miocardic, coagulare intravasculară diseminată, tromboză venoasă și embolie pulmonară. Utilizarea medicamentelor care conțin factor IX de puritate înaltă a fost rar asociată cu astfel de reacții adverse.

Nonafact conține urme de anticorp monoclonal de șoarece (< 0,1 ng IgG de șoarece/UI de factor IX) utilizat pentru purificarea produsului. De aceea, teoretic, utilizarea Nonafact poate genera anticorpi la proteinele de șoarece. Relevanța clinică a anticorpilor la proteinele de șoarece, dacă acestea într-adevăr apar, nu este cunoscută.

Pentru informații referitoare la protecția împotriva agenților transmisibili, vezi pct. 4.4.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor de coagulare IX uman.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor de coagulare IX. Codul ATC: B02BD04.

Factorul IX este o glicoproteină monocatenară cu o masă moleculară de circa 68.000 Dalton. Este un factor de coagulare dependent de vitamina K și se sintetizează la nivelul ficatului. Factorul IX este activat de factorul XIa pe calea de coagulare intrinsecă și de factorul VII / complexul de factori tisulari pe calea extrinsecă. Factorul IX activat, în asociere cu factorul VIII activat, activează factorul X. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Trombina transformă apoi fibrinogenul în fibrină și se formează un trombus.

Hemofilia B este o afecțiune ereditară a coagulării sângelui, cu transmitere pe cromozomii sexuali, determinată de nivelul scăzut de factor IX, afecțiune care se manifestă prin hemoragii abundente la nivelul articulațiilor, mușchilor sau al organelor interne, fie spontan, fie în urma accidentelor sau intervențiilor chirurgicale. Prin tratamentul de substituție, valorile plasmatice de factor IX cresc, reușindu-se o corectare temporară a deficitului de factor IX și corectarea tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

Nu există date suficiente pentru recomandarea utilizării Nonafact la copii mai mici de 6 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Creșterea *in vivo* a valorilor de factor IX obținută cu Nonafact este de 1,1 UI/dl pentru 1 UI administrată per kg, ceea ce corespunde unei recuperări *in vivo* de 49%. Nonafact are un timp de înjumătățire plasmatică de circa 19 (17–21) ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Factorul de coagulare IX plasmatic este un component normal al plasmei umane. De aceea factorul IX din acest medicament se comportă ca și factorul IX endogen. Nu au fost realizate teste de toxicitate și mutagenitate la animale cu factorul de coagulare IX plasmatic. În urma testelor farmacodinamice efectuate la iepuri și cobai, trombogenitatea Nonafact s-a dovedit a fi minimă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Liofilizat:
Clorură de sodiu
Zaharoză
Histidină.

Solvent:
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire:

Stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la o temperatură de 21°C. Din punct de vedere microbiologic, acest medicament trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea/diluarea (etc.) a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (la 2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

500 UI: un flacon (sticlă tip I) cu liofilizat + un flacon (sticlă tip I) cu 5 ml solvent cu dopuri (din cauciuc bromobutilic).

1000 UI: un flacon (sticlă tip I) cu liofilizat+ un flacon (sticlă tip I) cu 10 ml solvent cu dopuri (din cauciuc bromobutilic).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituire

1. Aduceți cele două flacoane la o temperatură cuprinsă între 15°C și 25°C.
2. Îndepărtați capacele din plastic ale flacoanelor.
3. Dezinfectați suprafața dopurilor ambelor flacoane cu un tampon îmbibat în alcool etilic cu concentrația de 70%.
4. Îndepărtați folia protectoare de la un capăt al acului de transfer și străpungeți dopul flaconului care conține apă pentru preparate injectabile. Îndepărtați folia protectoare de la celălalt capăt al acului de transfer. Răsturnați flaconul cu solvent și străpungeți dopul flaconului care conține liofilizatul.
5. Țineți înclinat flaconul cu liofilizat atunci când transferați solventul pentru a permite acestuia să se prelingă pe peretele flaconului.
6. Îndepărtați flaconul gol și acul de transfer.
7. Rotiți ușor flaconul pentru a dizolva complet pulberea în circa 5 minute. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la galben pal și are un pH neutru.

Înainte de administrare, produsul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Nu utilizați soluții turburi sau cu depuneri.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanquin
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 3 iulie 2001
Reînnoirea autorizației: 3 iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicamentul nu mai este autorizat

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Olanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Olanda

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Eliberarea oficială a seriei: în concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

**CUTIA FLACONULUI CU LIOFILIZAT 500 UI
CUTIA FLACONULUI CU LIOFILIZAT 1000 UI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nonafact 100 UI/ml liofilizat și solvent pentru soluție injectabilă
Factor de coagulare IX uman

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Factor de coagulare IX uman 500 UI (100 UI/ml după reconstituire).
Factor de coagulare IX uman 1000 UI (100 UI/ml după reconstituire).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: clorură de sodiu, histidină și zahăr

Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Liofilizat și solvent pentru soluție injectabilă.

Conține:

1 flacon cu liofilizat pentru soluție injectabilă

1 flacon cu apă pentru preparate injectabile a 5 ml

1 flacon cu apă pentru preparate injectabile a 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se reconstitui cu 5 ml apă pentru preparate injectabile;

A se reconstitui cu 10 ml apă pentru preparate injectabile;

Medicamentul trebuie utilizat imediat;

A se administra exclusiv în doză unică.

Cale intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se utiliza soluția dacă nu este complet limpede sau dacă liofilizatul nu este total reconstituit.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (la 2°C–8°C). A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanquin, Plesmanlaan 125, NL-1066 CX Amsterdam, Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/186/001
EU/1/01/186/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

**FLACON CU LIOFILIZAT 500 UI
FLACON CU LIOFILIZAT 1000 UI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nonafact 100 UI/ml liofilizat și solvent pentru soluție injectabilă
Factor de coagulare IX uman
intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se reconstitui cu 5 ml apă pentru preparate injectabile;
A se reconstitui cu 10 ml apă pentru preparate injectabile;
A se administra imediat;
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 UI (100 UI/ml după reconstituire)
1000 UI (100 UI/ml după reconstituire)

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SOLVENT 5 ml
FLACON CU SOLVENT 10 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru reconstituirea Nonafact.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml
10 ml

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Nonafact 100 UI/ml Liofilizat și solvent pentru soluție injectabilă Factor de coagulare IX uman

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Liofilizat

Substanța activă este factorul de coagulare IX uman.

Medicamentul conține factor de coagulare IX uman 100 Unități Internaționale (UI) pe ml (500 UI/5 ml sau 1000 UI/10 ml) dacă se reconstituie cu 5 ml sau respectiv 10 ml de apă pentru preparate injectabile. Celelalte componente sunt clorură de sodiu, zahăr și histidină.

Solvent

Apă pentru preparate injectabile.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Nonafact și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Nonafact
3. Cum să utilizați Nonafact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nonafact
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE NONAFACT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Nonafact poate fi administrat pentru prevenirea și tratarea hemoragiilor la pacienții care suferă de hemofilia B (un deficit congenital de factor IX activ). Factorul IX este o componentă normală a sângelui uman. O lipsă a factorului IX provoacă probleme de coagulare a sângelui, ceea ce poate conduce la sângerări la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne. Administrarea de Nonafact poate compensa acest deficit.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI NONAFACT

Nu utilizați Nonafact:

- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la substanța activă, factorul de coagulare IX uman.
- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la oricare din celelalte componente sau la proteinele de soarece.

Aveți grijă deosebită când utilizați Nonafact:

Mergeți imediat la medicul dumneavoastră, dacă sângerarea nu se oprește conform așteptărilor.

După dizolvarea în apa pentru preparate injectabile furnizată împreună cu medicamentul, soluția obținută trebuie să fie limpede. Verificați acest lucru imediat înainte de administrare. Medicamentul nu trebuie administrat dacă soluția este tulbure, observați, depuneri sau particule.

În cazuri rare, Nonafact poate provoca o reacție alergică gravă (șoc anafilactic). Dacă, în urma administrării, prezentați reacții de hipersensibilitate cum ar fi urticarie, mâncărimi și erupții pe piele, apăsare în piept, respirație șuierătoare și senzație de leșin, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Dacă ați manifestat anterior hipersensibilitate ca răspuns la administrarea de sânge sau de produse pe bază de sânge, Nonafact nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar (în situații care pun viața în pericol). Tratamentul trebuie efectuat în spital sau sub atenta supraveghere a unui medic.

Pacienții cu hemofilia B cărora li se administrează preparate pe bază de factor IX trebuie monitorizați pentru a urmări dezvoltarea anticorpilor de neutralizare a factorului IX (inhibitori) (vezi pct. Reacții adverse posibile). Medicul dumneavoastră vă va urmări cu regularitate analizele de sânge pentru a detecta prezența acestor anticorpi, mai ales dacă ați manifestat în trecut o reacție alergică gravă la utilizarea unui medicament pe bază de factor IX.

Producerea de anticorpi care neutralizează activitatea (inhibitori) apare în cazuri foarte rare la pacienții tratați anterior cu medicamente care conțin factor IX.

Există un risc mic ca dozele mari de Nonafact să conducă la formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge, cheaguri care conduc la tromboză. Dacă suferiți de o afecțiune hepatică sau cardiacă sau ați suferit de curând o operație chirurgicală, există un risc mai mare de complicații generate de formarea de cheaguri. Acest lucru este valabil și pentru nou născuții și pentru pacienții cu un risc crescut de tromboză sau „DIC”, coagulare intravasculară diseminată, o boală care perturbă sistemul de coagulare a sângelui. Medicul dumneavoastră va aprecia dacă administrarea de Nonafact atrage riscuri de complicații asociate coagulării.

În cazul medicamentelor obținute din sânge uman sau plasmă umană, sunt adoptate anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Printre aceste măsuri se numără selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru a exclude toate persoanele ce ar putea fi purtătoare de infecții, precum și testarea fiecărei donații și fiecărui stoc de plasmă în vederea depistării semnelor de infecție sau de prezență a virusurilor. Producătorii acestor produse includ, de asemenea, în ciclul de prelucrare a sângelui și plasmei, etape destinate inactivării sau îndepărtării virusurilor. În ciuda acestor măsuri, posibilitatea transmiterii agenților infecțioși nu poate fi eliminată complet în cazul administrării unor medicamente obținute din sânge uman sau plasmă umană. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau apărute recent sau altor tipuri de infecții.

Măsurile adoptate sunt considerate eficace împotriva virusurilor cu anvelopă precum virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitei B și hepatitei C, și împotriva virusurilor fără anvelopă al hepatitei A și parvovirusul B19.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați în considerare vaccinarea împotriva hepatitei A și B în cazul în care primiți în mod regulat/repetat factor IX de coagulare derivat din plasmă umană.

Se recomandă ca de fiecare dată când vi se administrează Nonafact, să fie înregistrate numele și numărul lotului medicamentului în vederea menținerii legăturii culotul medicamentului utilizat.

Nu s-a studiat efectul tratamentului asupra pacienților care nu au fost tratați anterior cu Nonafact.

Utilizarea la copii

Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda utilizarea Nonafact la copiii mai mici de 6 ani.

Utilizarea altor medicamente:

Nu se cunosc cazuri de interacțiune între Nonafact și alte medicamente.

Vă rugăm să spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea:

Întrucât hemofilia B este rar întâlnită la femei, nu există date referitoare la utilizarea factorului IX în perioadele de sarcină și de alăptare. De aceea, factorul IX nu se va administra la femei gravide sau care alăptează decât dacă este absolut necesar.

Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Nonafact nu are efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Nonafact:

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, fiind deci în esență „fără sodiu”.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI NONAFAC

Dozaj:

Doza necesară de Nonafact rămâne la aprecierea medicului dumneavoastră. Doza exactă va depinde de gravitatea situației clinice, de greutatea dumneavoastră și de cantitatea de factor IX din sângele dumneavoastră. Dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală sau o extracție dentară, informați medicul sau dentistul că aveți deficit de factor IX. Ei vor avea grijă să vi se administreze factor IX dacă se dovedește necesar.

Nonafact vă este administrat de către medicul sau asistenta dumneavoastră. Nonafact poate fi auto-administrat dacă această practică este aprobată în țara dumneavoastră și dacă dețineți pregătirea necesară. Utilizați întotdeauna Nonafact conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul sau farmacistul dumneavoastră.

Este important să vă verificați regulat concentrația de factor IX din sânge. Dacă vi se administrează 1 UI pe kilogram, concentrația de factor IX din sângele dumneavoastră va crește cu 1,1% din activitatea normală.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 0,9

Medicul dumneavoastră va determina doza de Nonafact necesară și frecvența administrării acesteia în funcție de situație. Tabelul următor poate fi utilizat ca ghid pentru a determina dozele necesare în cazul episoadelor hemoragice și al intervențiilor chirurgicale:

Gradul hemoragiei / Tipul de procedură chirurgicală	Nivelul necesar de factor IX (%) (UI/dl)	Frecvența dozelor (ore) / Durata terapiei (zile)
Hemoragie		
Semne incipiente de sângerare la nivelul articulațiilor, mușchilor sau gurii.	20–40	Se repetă la fiecare 24 de ore. Cel puțin o zi, până la rezolvarea episodului hemoragic, indicat de ameliorarea durerii, sau până la vindecare.
Sângerare mai accentuată la nivelul	30–60	Se repetă perfuzia la fiecare 24 de

articulațiilor, mușchilor sau hematoame		ore timp de 3–4 zile până la dispariția durerii și a episodului invalidant
Hemoragie potențial letală	60–100	Se repetă perfuzia la fiecare 8 până la 24 de ore până la îndepărtarea pericolului.
Intervenție chirurgicală		
<i>Minoră</i> inclusiv extracții dentare	30–60	La fiecare 24 de ore, cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80–100 (pre și postoperator)	Se repetă perfuzia la fiecare 8–24 de ore până la vindecarea plăgii, apoi se continuă i terapia cel puțin încă 7 zile

În timpul tratamentului se recomandă să vă verificați regulat concentrația de factor IX din sânge. În mod deosebit în cazul operațiilor chirurgicale majore este important să se verifice cu atenție concentrația de factor IX din sânge înainte și după operație.

Pentru prevenirea pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilia B severă, trebuie administrate doze de 20 până la 40 UI de factor IX pe kilogram la intervale de 3–4 zile. În anumite cazuri, mai ales la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de administrare mai scurte sau doze mai mari.

Dacă aveți impresia că efectul Nonafact este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră. Persoanele cu hemofilia B pot dezvolta anticorpi (inhibitori) împotriva factorului IX. Ca urmare, medicamentul utilizat conținând factor IX, poate fi inactivat (vezi pct. Reacții adverse posibile). Se recomandă ca tratamentul acestei situații grave să se efectueze într-un centru de tratament pentru hemofiliici unde se va determina doza optimă. Administrarea de factor IX poate anula acțiunea acestor inhibitori.

Instrucțiunile de utilizare:

Dizolvarea pulberii

Pulberea trebuie dizolvată în apă pentru preparate injectabile furnizată împreună cu medicamentul. Soluția nu trebuie să fie foarte rece atunci când se administrează. În plus, pulberea se va dizolva mai rapid dacă ambele flacoane sunt mai întâi lăsate să ajungă la temperatura camerei (15°C–25°C).

1. Scoateți cele două flacoane din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (15°C–25°C).
2. Îndepărtați capacele din plastic ale flacoanelor.
3. Dezinfectați suprafața dopurilor ambelor flacoane cu un tampon îmbibat în alcool etilic cu concentrația de 70%.
4. Îndepărtați folia protectoare de la un capăt al acului de transfer și străpungeți dopul flaconului care conține apă pentru preparate injectabile. Îndepărtați folia protectoare de la celălalt capăt al acului de transfer. Răsturnați flaconul cu solvent și străpungeți dopul flaconului care conține pulberea.
5. Țineți înclinat flaconul cu pulbere atunci când transferați solventul pentru a permite solventului să se prelingă pe peretele flaconului.
6. Îndepărtați flaconul gol și acul de transfer.
7. Rotiți ușor flaconul pentru a dizolva complet pulberea. Nu agitați! Pulberea se dizolvă în cel mult 5 minute producând o soluție limpede, incoloră până la galben pal.

Imediat înainte de administrare, trebuie să inspectați vizual soluția: soluția trebuie să fie limpede și fără depuneri. După dizolvare medicamentul trebuie utilizat imediat (în cel mult 3 ore).

Nonafact nu trebuie amestecat niciodată cu alte medicamente.

Administrare

1. Cu ajutorul unui ac hipodermic și al unei seringi, extrageți produsul dizolvat din flacon.
2. Nonafact trebuie injectat într-o venă (administrare intravenoasă).
3. Injectați treptat produsul dizolvat (aprox. 2 ml pe minut).

Eliminare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat conform instrucțiunilor medicului sau farmacistului dumneavoastră.

Durata tratamentului:

Hemofilia B este o boală cronică, de aceea tratamentul cu factor IX se poate întinde pe toată durata vieții.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Nonafact:

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor de coagulare IX uman.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele derivate din sânge uman, utilizarea Nonafact poate provoca reacții alergice care pot include umflarea laringelui, arsuri și înțepături la nivelul locului de injectare, frisoane, înroșirea feței, urticarie, mâncărimi și erupții pe piele, dureri de cap, oboseală, greață, neliniște, bătăi rapide ale inimii, apăsare în piept, furnicătură, vărsături, respirație șuierătoare.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, despre posibilele reacții adverse pentru a le identifica și pentru a ști cum să reacționați atunci când apar. Dacă este cazul, reacțiile alergice ușoare, precum urticaria, pot fi tratate cu antihistaminice (medicamente care combat alergiile). În caz unei reacții alergice grave (șoc anafilactic), opriți imediat administrarea medicamentului și contactați imediat medicul dumneavoastră.

Există un risc foarte mic ca dozele mari de Nonafact să provoace formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge, cheaguri care conduc la tromboză. Utilizarea Nonafact poate conduce de asemenea, în cazuri rare, la creșterea temperaturii corpului.

Organismul dumneavoastră poate dezvolta anticorpi (inhibitori) contra factorului IX, care vor inactiva Nonafact. Medicul dumneavoastră vă va urmări cu regularitate analizele de sânge pentru a detecta prezența acestor anticorpi. Contactați de urgență medicul dumneavoastră dacă constatați că medicamentul își pierde treptat eficacitatea. Vă veți da seama de acest lucru în urma sângerărilor mai frecvente.

Dacă aveți nevoie de tratament pentru combaterea anticorpilor (inhibitori), acesta trebuie să se efectueze într-un centru de tratament pentru hemofilici. Veți fi monitorizat cu atenție pentru detectarea oricăror reacții adverse posibile în timpul acestui tratament.

Dacă apar astfel de reacții adverse, vă sfătuim să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă observați o reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ NONAFAC

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie.

A se păstra la frigider (la 2°C–8°C).

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după ce se dizolvă, fără a lăsa să treacă mai mult de 3 ore de la reconstituire.

Înainte de administrare, verificați dacă soluția este limpede. Nu utilizați acest medicament dacă soluția este tulbură, sau observați depuneri sau particule.

6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

Nonafact 100 UI/ml factor de coagulare IX uman

Ce conține Nonafact:

- Substanța activă este factorul de coagulare IX uman. Fiecare flacon conține factor de coagulare IX uman 500 UI sau 1000 UI.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, zaharoză, histidină și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nonafact și conținutul ambalajului:

Nonafact se prezintă sub formă de liofilizat și solvent pentru soluție injectabilă (flacon de 5 ml sau 10 ml)

Nonafact constă dintr-un ambalaj de carton care conține:

- Un flacon Nonafact care conține factor IX 500 UI sau 1000 UI
- Un flacon cu apă pentru preparate injectabile a 5 ml sau 10 ml

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Sanquin, Plesmanlaan 125 NL-1066 CX Amsterdam, Olanda

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.