

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

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

Nonafact conține aproximativ 500 UI sau 1000 UI (100 IU/ml) de factor de coagulare IX uman după reconstituire.

Potența (UI) este determinată utilizând testul de coagulare într-o singură etapă din Farmacopeea Europeană. Acțiunea specifică a Nonafact este de aproximativ 200 UI/mg proteină.

Produs din plasma donatorilor umani.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:  
Clorură de sodiu

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**

Tratamentul trebuie să aibă loc sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea hemofiliei.

#### Pacienți netratați anterior

Siguranța și eficacitatea Nonafact la pacienții netratați anterior nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

#### Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului, se recomandă ca doza administrată și frecvența de repetare a perfuziilor să fie stabilite în funcție de nivelurile de factor IX determinate corespunzător. Răspunsul la factorul IX poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și recuperări diferite. Doza administrată în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustarea la pacienții subponderali sau supraponderali. Îndeosebi în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea atentă a terapiei de substituție cu ajutorul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului IX).

#### Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor IX, de localizarea și amploarea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor IX administrate este exprimat în Unități Internaționale (UI), conform standardului actual al OMS pentru medicamentele care conțin factor IX. 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 este echivalentă cu cantitatea de factor IX într-un ml de plasmă umană.

#### Tratamentul la cerere

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:

$$\text{Unități necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor IX (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,9$$

Cantitatea care trebuie administrată și frecvența administrării trebuie orientată întotdeauna către eficacitatea clinică pentru fiecare pacient în parte.

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:

<b>Gradul hemoragiei/ Tipul de procedură chirurgicală</b>	<b>Nivelul necesar de factor IX (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența dozelor (ore) / Durata terapiei (zile)</b>
<b>Hemoragie</b>		
Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau bucală	20–40	Se repetă perfuzia la fiecare 24 de ore. Cel puțin o zi, până la rezolvarea episodului hemoragic, indicat de ameliorarea durerii, sau până la vindecare.
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.
<b>Intervenție chirurgicală</b>		
Intervenții chirurgicale minore, inclusiv extracția dentară	30–60	La fiecare 24 de ore, cel puțin o zi, până la vindecare.
Intervenții chirurgicale majore	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).

### Profilaxia

Pentru profilaxia pe termen lung a sângerării la pacienții cu hemofilia B severă, dozele obișnuite sunt 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 între 0 și 6 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt date disponibile.

### Mod de administrare

Administrare intravenoasă. Se recomandă ca ritmul de administrare să nu depășească 2 ml/min.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Cunoscută reacție alergică la proteine de soarece.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Hipersensibilitate

Cu Nonafact, sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Medicamentul conține urme de proteine de soarece. Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să-și contacteze medicul.  
Pacienții trebuie informați în legătură cu primele semne ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ erupția, urticaria generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și șocul anafilactic.

În cazul apariției șocului, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

### Inhibitorii

După tratamentul repetat cu produsele cu factor IX de coagulare uman, 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 produsele cu 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.

### Tromboembolismul

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.

### Evenimentele cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, terapia de substituție cu FIX poate crește riscul cardiovascular.

### Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (central venous access device (CVAD)), se va lua în considerare riscul de apariție a complicațiilor asociate cu CVAD, incluzând infecții locale, bacteriemie și tromboză la locul de introducere a cateterului.

### Siguranța virală

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 a stocurilor de plasmă pentru depistarea semnelor specifice de infecție, precum și includerea în procesul de producție a unor etape destinate inactivării/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 sau altor agenților patogeni necunoscuți sau apăruți recent.

Măsurile adoptate sunt considerate eficace împotriva virusurilor cu anvelopă precum virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitei B (VHB) și hepatitei C (VHC) și împotriva virusurilor neîncapsulate, cum ar fi virusul hepatitei A și parvovirusul B19.

Vaccinarea corespunzătoare (pentru hepatita A și B) trebuie luată în considerare în cazul pacienților care primesc în mod regulat sau repetat medicamente cu factorul 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.

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

### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât pentru adulți cât și pentru copii.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se cunosc interacțiuni ale produselor cu factor de coagulare IX uman 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**

### Rezumatul profilului de siguranță

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 și pot, în unele cazuri, evolua spre anafilaxie severă (inclusiv șoc). 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.

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.

Pacienții cu hemofilia B pot dezvolta anticorpi (inhibitori) neutralizanți 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.

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.

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

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea pe organe și sisteme MedDRA (SOC și Nivel Termen preferat).

Frecvențele au fost evaluate în conformitate cu următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $1/1000$ ); foarte rare ( $1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității

<b>Baza de date MedDRA de sisteme și organe (SOC)</b>	<b>Reacția adversă (PT)</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacția anafilactică	Necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Necunoscută
Tulburări vasculare	Înroșire	Rare

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Într-un studiu clinic, este raportată înroșirea feței ca reacție adversă. Celelalte reacții adverse (grave și non-grave) au fost raportate spontan.

#### Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii este preconizată a fi aceeași ca și la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V \*.

[\*Pentru materialele tipărite, vă rugăm să luați în considerare recomandările din template-ul QRD adnotat.]

## 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 plasmatiche de factor IX cresc, reușindu-se o corectare temporară a deficitului de factor IX și corectarea tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda utilizarea Nonafact la copiii 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 după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

## **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 după reconstituire, 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).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **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. Dezinfecțați suprafața dopurilor ambelor flacoane cu un tampon umezit 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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanquin Plasma Products B.V.  
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: 03 iulie 2001  
Reînnoirea autorizației: 03 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>.

**ZZ luna AAAA**

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Sanquin Plasma Products B.V.  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam  
Olanda

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Sanquin Plasma Products B.V.  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam  
Olanda

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate 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.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Titularul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest produs, în conformitate cu cerințele stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 Plasma Products B.V., 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**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**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

## **B. PROSPECTUL**

## 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 deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nonafact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nonafact
3. Cum să utilizați Nonafact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nonafact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 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. Un deficit de factor IX cauzează probleme de coagulare a sângelui, ceea ce poate duce la sângerări la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne. Administrarea de Nonafact poate compensa acest deficit.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nonafact

##### Nu utilizați Nonafact:

Dacă sunteți alergic la factorul de coagulare IX uman sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă sunteți alergic la proteine de șoarece sau ați avut orice reacții la proteine de șoarece.

##### Atenționări și precauții

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

Înainte să utilizați Nonafact, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă știți că prezentați un risc de tromboză sau ați avut complicații tromboembolice în trecut, dacă suferiți de boli de ficat, boli cardiovasculare, sau în cazul în care aveți planificată o intervenție chirurgicală. Acestea sunt afecțiuni care cresc riscul de a dezvolta cheaguri de sânge interne. Dacă nu sunteți sigur, trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

##### Reacțiile alergice

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.

#### Anticorpii neutralizanți (Inhibitorii)

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.

#### Tromboza

Există un risc potențial 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 născuți 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.

#### Evenimentele cardiovasculare

Dacă prezentați factori de risc cardiovascular, terapia de substituție cu FIX poate crește riscul cardiovascular.

#### Siguranța virală

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. Fabricarea include, de asemenea, în ciclul de prelucrare a sângelui și plasmă, 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 eficiente împotriva virusurilor cu anvelopă precum virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitei B (VHB) și hepatitei C (VHC), 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.

#### **Copii**

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

#### **Nonafact împreună cu alte medicamente**

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

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să orice luați alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nonafact nu trebuie amestecat niciodată cu alte medicamente.

### **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.

### **Nonafact conține clorură de sodiu**

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

## **3. Cum să utilizați Nonafact**

**Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.**

### **Doza recomandată**

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.**

Este important să vă verificați regulat concentrația de factor IX din sânge. Dacă vi se administrează 1 Unitate Internațională (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 perfuzia 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 articulațiilor, mușchilor sau hematoame	30–60	Se repetă perfuzia la fiecare 24 de 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

Intervenții chirurgicale minore inclusiv extracții dentare	30–60	La fiecare 24 de ore, cel puțin o zi, până la vindecare.
--	-------	--

Intervenții chirurgicale majore	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 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 uzuale 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.

### Instrucțiuni 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 liofilizatul.

5. Țineți înclinat flaconul cu pulbere atunci când transferați solvenul pentru a permite solvenului 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 sau ușor opalescentă. Nu utilizați soluții turburi sau cu depuneri.

După dizolvare medicamentul trebuie utilizat imediat (în cel mult 3 ore).

### **Modul de administrare**

Administrare intravenoasă.

Se recomandă ca ritmul de administrare să nu depășească 2 ml/min.

### **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.

### **Dacă uitați să utilizați Nonafact**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

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, furnicături, 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.

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.

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.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V\\*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

[\*Pentru materialele tipărite, vă rugăm să luați în considerare recomandările din template-ul QRD adnotat.]

## **5. Cum se păstrează Nonafact**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament 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 sau ușor opalescentă. Nu utilizați acest medicament dacă soluția este turbure, sau observați depuneri sau particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Nonafact**

- Substanța activă este factorul de coagulare IX uman. Fiecare flacon conține factor de coagulare IX uman 500 UI sau 1000 UI. Nonafact conține 100 UI per ml după reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile.
- 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 Plasma Products B.V.,



Plesmanlaan 125  
NL-1066 CX Amsterdam  
Olanda

**Acest prospect a fost aprobat în**

LL/AAAA

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### **Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie să aibă loc sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea hemofiliei.

#### Pacienți netratați anterior

Siguranța și eficacitatea Nonafact la pacienții netratați anterior nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

#### Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului, se recomandă ca doza administrată și frecvența de repetare a perfuziilor să fie stabilite în funcție de nivelurile de factor IX determinate corespunzător. Răspunsul la factorul IX poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și recuperări diferite. Doza administrată în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustarea la pacienții subponderali sau supraponderali. Îndeosebi în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea atentă a terapiei de substituție cu ajutorul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului IX).

#### *Doze*

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor IX, de localizarea și amploarea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor IX administrate este exprimat în Unități Internaționale (UI), conform standardului actual al OMS pentru medicamentele care conțin factor IX. 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 este echivalentă cu cantitatea de factor IX într-un ml de plasmă umană.

#### Tratamentul la cerere

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 următoarelor formule:

$$\text{Unități necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor IX (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,9$$

Cantitatea care trebuie administrată și frecvența administrării trebuie orientată întotdeauna către eficacitatea clinică pentru fiecare pacient în parte.

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:

<b>Gradul hemoragiei/ Tipul de procedură chirurgicală</b>	<b>Nivelul necesar de factor IX (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența dozelor (ore) / Durata terapiei (zile)</b>
<b>Hemoragie</b> Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau bucală	20–40	Se repetă perfuzia la fiecare 24 de ore. Cel puțin o zi, până la

Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame mai extinse	30–60	rezolvarea episodului hemoragic, indicat de ameliorarea durerii, sau până la vindecare. 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.
<b>Intervenție chirurgicală</b>		
Intervenții chirurgicale minore, inclusiv extracția dentară	30–60	La fiecare 24 de ore, cel puțin o zi, până la vindecare.
Intervenții chirurgicale majore	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).

### Profilaxia

Pentru profilaxia pe termen lung a sângerării la pacienții cu hemofilia B severă, dozele obișnuite sunt 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 între 0 și 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

### Mod de administrare

Administrare intravenoasă. Se recomandă ca ritmul de administrare să nu depășească 2 ml/min.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Cunoscută reacție alergică la proteine de soarece.

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Cu Nonafact, sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Medicamentul conține urme de proteine de soarece. Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să-și contacteze medicul.  
Pacienții trebuie informați în legătură cu primele semne ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ erupția, urticaria generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și șocul anafilactic.

În cazul apariției șocului, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

După tratamentul repetat cu produsele cu factor IX de coagulare uman, 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 produsele cu 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.

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.

#### Evenimentele cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, terapia de substituție cu FIX poate crește riscul cardiovascular.

#### Siguranța virală

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 a stocurilor de plasmă pentru depistarea semnelor specifice de infecție, precum și includerea în procesul de producție a unor etape destinate inactivării/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 sau altor agenților patogeni necunoscuți sau apăruiți recent.

Măsurile adoptate sunt considerate eficace împotriva virusurilor cu anvelopă precum virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitei B (VHB) și hepatitei C (VHC) și împotriva virusurilor neîncapsulate, cum ar fi virusul hepatitei A și parvovirusul B19.

Vaccinarea corespunzătoare (pentru hepatita A și B) trebuie luată în considerare în cazul pacienților care primesc în mod regulat sau repetat medicamente cu factorul 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.

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

#### **Supradozaj**

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

#### **Incompatibilități**

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

#### **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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.