

**ANNEXE I**  
**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Nonafact 100 UI/ml poudre et solvant pour solution injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Nonafact contient 100 UI/ml (500 UI/5 ml ou 1000 UI/10 ml) de facteur IX de coagulation humain, après reconstitution avec, respectivement, 5 ml ou 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Chaque flacon contient 500 UI ou 1000 UI de facteur IX de coagulation humain.

L'activité (UI) est déterminée à l'aide d'une méthode équivalente à celle décrite à la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique du Nonafact est d'au moins 200 UI/mg de protéine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre blanche.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficience congénitale en facteur IX).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Les traitements doivent être administrés sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la gravité de la déficience en facteur IX. D'autres facteurs déterminants sont la localisation et l'ampleur de l'hémorragie et l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), déterminées en accord avec la norme internationale actuelle applicable à la concentration du facteur IX, approuvée par l'OMS. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée sous la forme, soit d'un pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit d'Unités Internationales (par rapport à la norme internationale applicable à la concentration du facteur IX dans le plasma).

Une Unité Internationale (IU) d'activité plasmatique du facteur IX est proportionnelle à la quantité de facteur IX présente dans le plasma humain, selon le standard international pour le facteur II, VII, IX et X (approuvé par l'OMS), ce qui équivaut approximativement à la quantité de facteur IX dans 1 ml de plasma humain normal. Le calcul de la dose de facteur IX requise repose sur l'observation empirique selon laquelle une Unité Internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité

plasmatique du facteur IX de 1,1 % par rapport à l'activité normale. La dose requise est calculée au moyen de la formule suivante:

$$\text{Nombre d'unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation de facteur IX souhaitée (\%)} \times 0,9 \text{ (UI/dl)}$$

Le nombre d'unités à administrer et la fréquence du traitement doivent toujours être déterminés en fonction de l'efficacité clinique dans chaque cas individuel. Les produits de facteur IX exigent rarement d'être administrés plus d'une fois par jour.

Dans le cas des accidents hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas descendre sous le taux d'activité plasmatique indiqué (sous la forme % par rapport à la normale ou UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau ci-dessous fournit des indications concernant le dosage en cas d'hémorragie et d'intervention chirurgicale:

Degré d'hémorragie / Type de procédure chirurgicale	Niveau de facteur IX requis (%) (UI/dl)	Fréquence d'administration (heures)/Durée de la thérapie (jours)
<b>Hémorragie</b>		
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou buccale légère	20-40	Répéter toutes les 24 heures. Minimum une journée, jusqu'à disparition du symptôme ou cicatrisation.
Hémarthrose plus grave, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou davantage, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragie menaçant le pronostic vital	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace.
<b>Intervention chirurgicale</b>		
<i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au minimum pendant une journée, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à cicatrisation adéquate de la plaie, puis thérapie pendant au minimum 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité du facteur IX de 30 % à 60 % (UI/dl).

Au cours du traitement, il est recommandé d'effectuer une détermination appropriée des taux de facteur IX afin d'ajuster la dose administrée et la fréquence d'injections. En particulier, dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, une surveillance minutieuse du traitement substitutif au moyen de bilans de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX) est indispensable. La réponse à l'administration de facteur IX peut varier selon les patients, avec des valeurs différentes de récupération *in vivo* et de demi-vie.

Pour la prophylaxie à long terme de l'hémorragie chez les patients atteints d'hémophilie B grave, des doses de 20 à 40 UI de facteur IX par kilogramme de poids corporel peuvent être administrées à intervalles de 3 à 4 jours.

Parfois, en particulier chez les patients jeunes, il peut être nécessaire d'envisager des intervalles d'administration plus rapprochés ou des doses supérieures.

#### *Population pédiatrique*

L'efficacité, la sécurité et l'innocuité de Nonafact chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'administration de Nonafact chez les enfants de moins de 6 ans.

Les patients doivent être surveillés pour l'apparition d'inhibiteurs du facteur IX. Dans le cas où les taux d'activité plasmatique du facteur IX prévus ne sont pas atteints ou lorsque l'hémorragie n'est pas maîtrisée avec une dose pourtant appropriée, un test devra être effectué afin de déterminer la présence d'un inhibiteur du facteur IX. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, la thérapie par le facteur IX peut ne pas être efficace et d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge et surveillés par des médecins spécialistes expérimentés dans les soins aux patients atteints d'hémophilie, voir également rubrique 4.4.

#### Mode d'administration

Le produit doit être administré par voie intraveineuse. Il est recommandé de ne pas administrer la solution à un débit supérieur à 2 ml/min. Pour les instructions sur la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients;
- Hypersensibilité aux protéines murines.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Tout comme avec n'importe quel produit intraveineux à base de protéine, une hypersensibilité de type allergique est toujours possible. Le produit contient des traces de protéines murines. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels qu'urticaire, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, les patients doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

L'utilisation de concentrés de complexe de facteur IX ayant historiquement été associée au développement de complications thromboemboliques, le risque étant plus élevé avec les préparations de faible pureté, l'utilisation de produits contenant du facteur IX peut être potentiellement dangereuse chez les patients présentant des signes de fibrinolyse et chez les patients atteints de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En raison du risque potentiel de complications thromboemboliques, une surveillance clinique destinée à détecter des signes précoces de coagulopathie thrombotique et de coagulation de consommation devra être initiée à l'aide de tests biologiques appropriés lors de l'administration de ce produit aux patients atteints d'affection hépatique, aux patients en état postopératoire, aux nouveau-nés ou aux patients présentant un risque de phénomène thrombotique ou de CIVD. Dans toutes ces situations, le bénéfice du traitement par Nonafact doit être évalué par rapport au risque de ces complications.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de

plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement ou de façon répétée des facteurs IX de coagulation dérivé du plasma est recommandée.

Il est vivement conseillé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit à chaque administration de Nonafact à un patient, pour maintenir un lien entre le patient et le lot de produit.

Après un traitement répété par Nonafact, les patients doivent être surveillés pour le développement d'anticorps dirigés contre le facteur IX (inhibiteurs), qu'il convient de quantifier en unités Bethesda (UB) à l'aide d'un test biologique approprié.

La littérature spécialisée a montré une corrélation entre la présence d'un inhibiteur du facteur IX et certaines réactions allergiques. C'est pourquoi il convient de rechercher chez les patients présentant des réactions allergiques la présence éventuelle d'inhibiteurs. Les patients ayant un inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque accru de réaction anaphylactique lors d'injection ultérieure de facteur IX.

Étant donné le risque de réactions allergiques aux concentrés de facteur IX, les administrations initiales de facteur IX doivent, si le médecin traitant le juge opportun, être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de traitement symptomatique immédiat des réactions allergiques.

Ce produit pharmaceutique contient moins de 1 mmol/l de sodium (23 mg) par dosage c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune interaction de Nonafact avec d'autres médicaments n'est connue.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le facteur IX. Étant donné la faible fréquence de l'hémophilie B chez les femmes, aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation du facteur IX en cas de grossesse et d'allaitement au sein. C'est pourquoi le facteur IX ne doit être administré durant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Nonafact n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (telles que angioedème, sensation de brûlure et de piquûre à l'emplacement de la perfusion, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisé, céphalée, érythème, hypotension, léthargie, nausée, agitation, tachycardie, oppression thoracique, démangeaisons, vomissements, respiration sifflante) ont été observées de façon inconstante chez les patients traités avec des produits contenant du facteur IX. Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie grave associée à l'apparition simultanée d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4).

Un syndrome néphrotique a été rapporté à la suite de tentatives d'induction de tolérance immunitaire chez des patients atteints d'hémophilie B, présentant des inhibiteurs du facteur IX et ayant des antécédents de réaction allergique.

Rarement, des états fébriles ont été observés.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX. La formation de tels inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans de tels cas, il est recommandé de faire appel à un centre spécialisé dans l'hémophilie. Au cours des essais cliniques effectués avec Nonafact chez des patients déjà traités, le développement d'inhibiteurs n'a pas été rapporté. Il n'existe aucune expérience du traitement de patients précédemment non traités avec Nonafact.

Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques résultant de l'administration de produits de facteur IX, ce risque étant inversement proportionnel au degré de pureté des préparations. L'utilisation de produits de facteur IX d'un faible degré de pureté a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteur IX d'un haut degré de pureté est rarement associée à de tels effets secondaires.

Nonafact contient des traces de l'anticorps monoclonal murin utilisé pour sa purification (< 0,1 ng d'IgG murin/UI de facteur IX). Pour cette raison, l'utilisation de Nonafact peut théoriquement engendrer la formation d'anticorps dirigés contre les protéines murines. La pertinence clinique de la présence d'anticorps aux protéines murines n'est pas connue.

Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir 4.4.

#### **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme de surdosage par le facteur IX de coagulation humain n'a été rapporté.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: facteur IX de coagulation sanguine antihémorragique. Code ATC: B02BD04.

Le facteur IX est une glycoprotéine monocaténaire d'un poids moléculaire de 68000 dalton environ. Il s'agit d'un facteur de coagulation dépendant de la vitamine K, synthétisé au niveau du foie. Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie endogène de la coagulation et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire dans la voie exogène. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Le facteur X une fois activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie B est une affection héréditaire de la coagulation sanguine, liée au sexe, due à un taux plasmatique de facteur IX diminué et qui entraîne des hémorragies importantes dans les articulations, les muscles ou les organes internes, soit spontanément soit à la suite d'un trauma accidentel ou chirurgical. Le traitement substitutif permet d'augmenter le taux plasmatique de facteur IX de sorte à corriger temporairement la déficience en facteur IX, ainsi que la tendance aux hémorragies.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Nonafact chez l'enfant de moins de 6 ans.

#### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'augmentation *in vivo* du taux de facteur IX, obtenue par l'administration de Nonafact est de 1,1 UI/dl par UI administrée par kilo de poids corporel, ce qui correspond à une récupération *in vivo* de 49 %. Nonafact a une demi-vie d'environ 19 (17 – 21) heures.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le facteur IX de coagulation est un constituant normal du plasma humain. Le facteur IX contenu dans ce produit se comporte donc comme le facteur IX endogène. Il n'existe aucune étude toxicologique conventionnelle sur la toxicité pour l'animal ni sur la mutagénicité du facteur IX de coagulation du plasma. Des études pharmacodynamiques menées sur des lapins et des cobayes ont montré que la thrombogénicité de Nonafact est minime.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Poudre:

Chlorure de sodium

Saccharose

Histidine.

Solvant:

Eau pour préparations injectables.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

Après reconstitution:

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à une température de 21°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps de stockage en cours d'utilisation et les conditions avant l'utilisation sont la stabilité chimique et physique à l'usage est de 3 heures à une température de 21°C. responsabilité de l'utilisateur et ne dépasseraient normalement pas 24 heures à 2 à 8° C, sauf si une reconstitution/dilution (etc.) a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

500 UI: un flacon (verre de type I) de poudre + un flacon (verre de type I) de 5 ml de solvant avec bouchons (bromobutyle).

1000 UI: un flacon (verre de type I) de poudre + un flacon (verre de type I) de 10 ml de solvant avec bouchons (bromobutyle).

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### *Reconstitution*

1. Amener les deux flacons à une température située entre 15°C et 25°C.
2. Retirer la capsule en plastique des flacons.
3. Désinfecter la surface de chaque bouchon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à 70 %.
4. Retirer le capuchon protecteur de l'une des extrémités de l'aiguille de transfert et l'enfoncer dans le bouchon du flacon contenant l'eau pour préparations injectables. Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert. Retourner le flacon de solvant et enfoncer l'aiguille dans le bouchon du flacon contenant la poudre.
5. Incliner le flacon lors du transfert de manière à ce que le solvant coule le long de la paroi du flacon.
6. Retirer le flacon vide et l'aiguille de transfert du flacon de poudre.
7. Imprimer au flacon un mouvement rotatif lent afin de dissoudre la poudre dans un délai de 5 minutes. La solution obtenue est limpide, incolore à légèrement jaune et a un pH neutre.

Les produits reconstitués doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence de particules et un changement de coloration avant administration, La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou qui présentent des dépôts.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanquin  
Plesmanlaan 125  
NL-1066 CX Amsterdam  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 3 juillet 2001  
De renouvellement de l'autorisation: 3 juillet 2006

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA  
LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam  
Pays-Bas

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam  
Pays-Bas

**B CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION  
IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET  
EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Libération officielle des lots: conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'état ou un laboratoire désigné à cet effet.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE DE FLACON DE POUDRE 500 UI**  
**BOITE DE FLACON DE POUDRE 1000 UI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Nonafact 100 UI/ml poudre et solvant pour solution injectable  
Facteur IX de coagulation humain

**2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

500 UI de facteur IX de coagulation humain (100 UI/ml après reconstitution)  
1000 UI de facteur IX de coagulation humain (100 UI/ml après reconstitution)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : chlorure de sodium, de l'histidine et du saccharose

Solvant : eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

Contient:

1 flacon de poudre pour solution injectable  
1 flacon d'eau pour préparations injectables 5 ml  
1 flacon d'eau pour préparations injectables 10 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Reconstituer avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.

Reconstituer avec 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Le produit doit être utilisé immédiatement.

Administration en une seule dose uniquement.

voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas utiliser si la solution n'est pas complètement limpide ou si la poudre n'est pas entièrement reconstituée.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.  
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sanquin, Plesmanlaan 125, NL-1066 CX Amsterdam, Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot: {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**FLACON DE POUDRE 500 UI**  
**FLACON DE POUDRE 1000 UI**

Nonafact 100 UI/ml poudre pour solution injectable  
Facteur IX de coagulation humain  
voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Reconstituer avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.  
Reconstituer avec 10 ml d'eau pour préparations injectables.  
Administrer immédiatement.  
Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**4. NUMERO DU LOT**

Lot: {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

500 UI (100 UI/ml après reconstitution)  
1000 UI (100 UI/ml après reconstitution)

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON DE SOLVANT 5 ml**  
**FLACON DE SOLVANT 10 ml**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Pour la reconstitution de Nonafact.  
Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

**4. NUMERO DU LOT**

Lot: {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

5 ml  
**10 ml**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Nonafact 100 UI/ml poudre et solvant pour solution injectable Facteur IX de coagulation humain**

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Poudre**

La substance active est le facteur IX de coagulation humain.

Le produit contient 100 Unités Internationales (UI) par ml (500 UI/5 ml ou 1000 UI/10 ml) de facteur IX de coagulation humain, une fois reconstitué avec, respectivement, 5 ml ou 10 ml d'eau pour préparations injectables. Les autres composants sont le chlorure de sodium, le saccharose et l'histidine.

#### **Solvant**

Eau pour préparations injectables.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Nonafact et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nonafact
3. Comment utiliser Nonafact
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nonafact
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE NONAFACT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Nonafact peut être administré pour prévenir et traiter les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (une déficience congénitale en facteur IX actif). Le facteur IX est un constituant normal du sang humain. Une déficience en facteur IX cause des problèmes de coagulation sanguine qui peuvent conduire à des hémorragies dans les articulations, les muscles ou les organes internes. L'administration de Nonafact peut compenser cette déficience.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NONAFACT**

##### **N'utilisez jamais Nonafact:**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, le facteur IX de coagulation humain.
- si vous êtes allergique (hypersensible) à un autre composant quelconque de Nonafact ou aux protéines de souris.

##### **Faites attention avec Nonafact:**

Consultez immédiatement votre médecin si l'hémorragie ne s'arrête pas comme prévu.

Après dissolution dans l'eau pour préparations injectables fournie, le produit doit être limpide. Vérifiez cela immédiatement avant l'administration. Le produit ne doit pas être administré si un trouble, des grumeaux ou des particules quelconques sont visibles.

Dans des cas rares, Nonafact peut provoquer une réaction allergique grave (choc anaphylactique). Si, suite à l'administration, vous développez des réactions hypersensibles telles que urticaire, démangeaisons et irritation, oppression thoracique, sifflement respiratoire et difficultés de concentration, contactez immédiatement votre médecin. Si vous avez déjà eu des réactions d'hypersensibilité après l'administration de sang ou d'un dérivé sanguin, Nonafact ne doit vous être administré qu'en cas d'absolue nécessité (hémorragie menaçant le pronostic vital). Cela doit alors être pratiqué à l'hôpital ou sous la surveillance attentive d'un médecin.

Chez les personnes atteintes d'hémophilie B qui reçoivent des préparations de facteur IX, l'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur IX (inhibiteurs) doit être surveillée (voir Quels sont les effets indésirables éventuels). Votre médecin contrôlera régulièrement votre sang afin de détecter la présence éventuelle de ces anticorps, en particulier si vous avez déjà eu une réaction allergique grave lors d'une utilisation antérieure d'un produit de facteur IX.

La présence d'anticorps dirigés contre l'activité du facteur IX (inhibiteurs) a rarement été détectée chez les patients précédemment traités recevant des produits contenant du facteur IX.

Il existe un risque minime que des doses relativement élevées de Nonafact entraînent la formation de caillots dans les vaisseaux et provoquent une thrombose (formation d'un caillot qui obstrue un vaisseau sanguin). Si vous souffrez d'une affection hépatique ou cardiaque ou si vous avez récemment subi une opération chirurgicale, il existe un risque accru de complications sur le plan de la coagulation. Cela est également valable pour les nouveau-nés et les patients présentant un risque élevé de thrombose ou de « CIVD », coagulation intravasculaire disséminée, affection caractérisée par une perturbation du système de coagulation sanguine. Votre médecin tiendra compte du risque de complications sur le plan de la coagulation que comporte l'administration de Nonafact.

Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, des mesures de prévention de la transmission d'agents infectieux sont mises en place. Celles-ci comprennent une sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma de façon à exclure les donneurs risquant d'être porteurs d'infections, et le contrôle de chaque don et des mélanges de plasma pour la présence de virus/d'infections. Les fabricants de ces médicaments mettent également en œuvre dans leur procédé de fabrication des étapes capables d'éliminer ou d'inactiver les virus. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour lutter contre le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus non enveloppé de l'hépatite A et le parvovirus B19.

Votre médecin peut vous recommander d'envisager de vous faire vacciner contre les hépatites A et B si vous recevez régulièrement ou de façon répétée du facteur IX de coagulation dérivé du plasma.

Il est vivement conseillé de noter le nom et le numéro de lot du produit à chaque fois que vous recevez une dose de Nonafact, pour conserver une trace des lots utilisés.

Aucune expérience n'est disponible concernant le traitement par Nonafact de patients préalablement non traités.

### **Utilisation chez les enfants**

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'administration de Nonafact à des enfants de moins de 6 ans.

### **Utilisation d'autres médicaments:**

Il n'existe pas d'interaction connue entre Nonafact et d'autres médicaments.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Grossesse et allaitement:**

Étant donné la faible fréquence de l'hémophilie B chez les femmes, aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation du facteur IX en cas de grossesse et d'allaitement au sein. C'est pourquoi le facteur IX ne doit être administré durant la grossesse et l'allaitement qu'en cas d'absolue nécessité.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines:**

Nonafact n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Informations importantes concernant certains composants de Nonafact:**

Ce produit pharmaceutique contient moins de 1 mmol/l de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. COMMENT UTILISER NONAFAC**

### **Posologie:**

Votre médecin décidera de la quantité de Nonafact dont vous avez besoin. La dose exacte dépendra de la gravité de votre état clinique, de votre poids corporel et de la quantité de facteur IX présent dans votre sang. Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou une extraction dentaire, prévenez votre médecin ou votre dentiste que vous avez une déficience en facteur IX. Ils feront alors en sorte que du facteur IX vous soit administré si cela s'avère nécessaire.

Nonafact vous est administré par votre médecin ou votre infirmière. Nonafact pourra être auto-administré si cette pratique est autorisée dans votre pays et à condition que vous ayez été préalablement suffisamment entraîné(e). Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin lorsque vous prenez Nonafact. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Il est important que la concentration en facteur IX de votre sang soit contrôlée régulièrement. Si 1 UI vous est administrée par kg de poids corporel, la concentration en facteur IX de votre sang augmentera d'environ 1,1 % par rapport à une activité normale.

La dose requise est calculée au moyen de la formule suivante:

Nombre d'unités requises = poids corporel (kg) x augmentation de facteur IX souhaitée (%) (UI/dl) x 0,9

Votre médecin déterminera la dose de Nonafact dont vous avez besoin et la fréquence à laquelle vous devez la prendre en fonction de la situation. Le tableau ci-dessous fournit des indications concernant le dosage en cas d'hémorragie et d'intervention chirurgicale:

Degré d'hémorragie / Type de procédure chirurgicale	Niveau de facteur IX requis (%) (UI/dl)	Fréquence d'administration (heures)/Durée de la thérapie (jours)
<b>Hémorragie</b>		
Hémarthrose, hémorragie	20-40	Répéter toutes les 24 heures.

musculaire ou buccale légère		Minimum une journée, jusqu'à disparition du symptôme ou cicatrisation.
Hémarthrose plus grave, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou davantage, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragie menaçant le pronostic vital	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à disparition de la menace.
<b>Intervention chirurgicale</b>		
<i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au minimum pendant une journée, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à cicatrisation adéquate de la plaie, puis thérapie pendant au minimum 7 jours supplémentaires.

Il est conseillé de vérifier régulièrement les concentrations de facteur IX dans le sang en cours de traitement. C'est tout particulièrement vrai en cas d'intervention chirurgicale où il convient de les vérifier avant et après l'intervention.

Pour une prévention à long terme de l'hémorragie chez les sujets atteints d'hémophilie B grave, des doses de 20 UI à 40 UI par kg de poids corporel doivent être administrées à intervalles de 3 à 4 jours. Parfois, en particulier chez les patients jeunes, il peut être nécessaire d'envisager des intervalles d'administration plus rapprochés ou des doses supérieures.

Si vous avez l'impression que l'effet de Nonafact est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin. Les personnes atteintes d'hémophilie B peuvent développer des anticorps (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX. En conséquence, le facteur IX administré est inactivé (voir Quels sont les effets indésirables éventuels). Il est recommandé d'effectuer le traitement de cette pathologie sérieuse dans un centre spécialisé de soins aux hémophiles où une dose appropriée sera déterminée. L'administration de facteur IX peut réprimer ces inhibiteurs.

### **Instructions d'utilisation:**

#### *Dissolution de la poudre*

La poudre doit être dissoute dans la quantité d'eau pour préparations injectables fournie. La solution ne doit pas être trop froide lors de l'administration. De plus, la poudre se dissoudra plus rapidement si les deux flacons ont préalablement atteint la température ambiante (entre 15°C et 25°C).

1. Sortir les deux flacons du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante (entre 15°C et 25°C).
2. Retirer la capsule en plastique des flacons.
3. Désinfecter la surface de chaque bouchon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à 70 %.
4. Retirer le capuchon protecteur de l'une des extrémités de l'aiguille de transfert et l'enfoncer dans le bouchon du flacon contenant l'eau pour préparations injectables. Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert. Retourner le flacon de solvant et enfoncer l'aiguille dans le bouchon du flacon contenant la poudre.

5. Incliner le flacon lors du transfert de manière à ce que le solvant coule le long de la paroi du flacon.
6. Retirer le flacon vide et l'aiguille de transfert du flacon de poudre.
7. Imprimer au flacon un mouvement rotatif lent afin de dissoudre la poudre dans un délai de 5 minutes. Ne pas agiter! Une fois dissout, le produit obtenu est une solution limpide, incolore à légèrement jaune.

Immédiatement avant l'administration, la solution doit être contrôlée visuellement: elle doit être limpide et ne contenir aucun grumeau. Le produit doit être utilisé immédiatement et, en toute occurrence, dans les 3 heures suivant la dissolution.

Nonafact ne doit jamais être mélangé à d'autres médicaments.

#### *Administration*

1. A l'aide d'une aiguille hypodermique et d'une seringue, retirez le produit dissout du flacon.
2. Nonafact doit être injecté dans une veine (administration intraveineuse).
3. Injectez le produit dissout très progressivement (environ 2 ml par minute).

#### *Élimination des déchets*

Les produits inutilisés et autres déchets doivent être éliminés conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

#### **Durée du traitement:**

L'hémophilie B est une maladie chronique; c'est pourquoi un traitement à vie à l'aide d'un produit contenant du facteur IX peut être nécessaire.

#### **Si vous avez utilisé plus de Nonafact que vous n'auriez dû:**

Aucun symptôme de surdosage par le facteur IX de coagulation humain n'a été rapporté.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS**

Comme pour tous les produits dérivés du sang humain, l'utilisation de Nonafact peut causer des réactions allergiques telles que gonflement du larynx, sensation de brûlure et de piqûre à l'emplacement de la perfusion, frissons, bouffées de chaleur, urticaire, démangeaisons et irritations, céphalée (maux de tête), fatigue, nausée, agitation, accélération du rythme cardiaque, oppression thoracique, fourmillement, vomissements, respiration sifflante.

Vous devez discuter avec votre médecin des effets indésirables éventuels afin de savoir les reconnaître et d'y réagir. Le cas échéant, des réactions allergiques modérées telles que l'urticaire peuvent être traitées aux antihistaminiques (médicaments qui neutralisent les allergies). Dans le cas d'une réaction allergique grave (choc anaphylactique), arrêtez le traitement et contactez votre médecin immédiatement.

Il existe un risque très faible que Nonafact provoque la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins, entraînant une thrombose. Dans certains cas rares, l'utilisation de Nonafact peut aussi causer une augmentation de température.

Vous pouvez développer des anticorps (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX, qui inactivent Nonafact. Votre médecin contrôlera votre sang régulièrement pour détecter la présence éventuelle de ces anticorps. Consultez immédiatement votre médecin si vous soupçonnez que le produit devient

progressivement moins efficace. Cela se manifestera par une augmentation de la tendance à l'hémorragie.

Si vous avez besoin d'un traitement destiné à réprimer ces anticorps (inhibiteurs), celui-ci devra être administré dans un centre spécialisé de soins aux hémophiles. Vous serez suivi de près afin de détecter tout effet secondaire éventuel en cours de traitement.

Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables, il vous est recommandé de consulter votre médecin. Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER NONAFAC T**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte.  
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dissout, doit être utilisé immédiatement.

Avant l'administration, vérifier que la solution est limpide. Le produit ne doit pas être utilisé si un trouble, des grumeaux ou des particules quelconques sont visibles.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Nonafact 100 UI/ml poudre et solvant pour solution injectable**

#### **Que contient Nonafact:**

- La substance active est le facteur IX de coagulation. Chaque flacon contient 100 UI ou 1000 UI de facteur IX de coagulation humain.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le saccharose, l'histidine, et de l'eau pour préparations injectables.

#### **Qu'est-ce que Nonafact et contenu de l'emballage extérieur:**

Nonafact se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable (en flacon de 5 ml ou 10 ml)

#### **Nonafact est constitué d'une boîte de carton contenant:**

- Un flacon de Nonafact contenant 500 UI ou 1000 UI de facteur IX
- Un flacon de 5 ml ou de 10 ml d'eau pour préparations injectables

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Sanquin, Plesmanlaan 125 NL, 1066 CX, Amsterdam, Pays-Bas

#### **La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.