

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nonafact 100 UI/ml pó e solvente para solução injectável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nonafact contém 100 UI/ml (500 UI/5 ml ou 1000 UI/10 ml) de factor IX de coagulação humana quando reconstituído com 5 ml ou 10 ml, respectivamente, de água para preparações injectáveis.

Cada frasco contém 500 UI ou 1000 UI de factor IX de coagulação humana.

A potência (UI) é determinada utilizando um método equivalente ao método de teste descrito na Farmacopeia Europeia. A actividade específica do Nonafact é de, pelo menos, 200 UI/mg de proteína.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável. Pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita de factor IX).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência do factor IX. Outros factores determinantes são o local e a extensão da hemorragia bem como o estado clínico do doente.

A quantidade de unidades de factor IX administrada é expressa em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com a Norma Internacional actual para o concentrado de factor IX, conforme aprovado pela OMS. A actividade do factor IX no plasma é expressa quer como uma percentagem (relativa ao plasma humano normal) quer em Unidades Internacionais (relativamente a uma Norma Internacional para o factor IX no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) da actividade do factor IX está relacionada com a quantidade de factor IX na Norma Internacional relativa ao factor II, VII, IX e X no plasma humano (aprovada pela OMS) que se aproxima à quantidade de factor IX num ml de plasma humano normal. O cálculo da dose necessária de factor IX baseia-se no dado empírico de que 1 Unidade Internacional (UI) de factor

IX por quilograma de peso corporal aumenta a actividade do factor IX no plasma em 1,1 % da actividade normal. A dose necessária é determinada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades necessárias} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor IX pretendido (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,9$$

A quantidade a administrar e a frequência do tratamento devem ser sempre determinadas com base na eficácia clínica nos doentes a nível individual. Os produtos de factor IX raramente precisam de ser administrados mais do que uma vez por dia.

No caso de ocorrência de qualquer uma das seguintes situações hemorrágicas, a actividade do factor IX não deverá cair para valores abaixo do nível de actividade plasmática indicado (em % do normal ou UI/dl) no período correspondente. O quadro seguinte pode ser utilizado para orientar a dosagem em episódios hemorrágicos e em cirurgias:

Grau da hemorragia/Tipo de intervenção cirúrgica	Nível de factor IX necessário (% (UI/dl))	Frequência das doses (horas)/Duração da terapêutica (dias)
Hemorragia		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20-40	Repetir de 24 em 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico indicado pela dor ter sido resolvido ou ter-se conseguido a cicatrização.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30-60	Repetir a perfusão de 24 em 24 horas durante 3-4 dias ou mais até a situação de dor e de incapacidade aguda se ter resolvido.
Hemorragias que representam perigo de vida	60-100	Repetir a perfusão com intervalos de 8 a 24 horas até o perigo se ter resolvido.
Cirurgia		
<i>Menor</i> incluindo a extracção de dentes	30-60	De 24 em 24 horas, pelo menos 1 dia, até se conseguir a cicatrização
<i>Maior</i>	80-100 (pré- e pós-operatório)	Repetir a perfusão com intervalos de 8-24 horas até se fazer a cicatrização da ferida, em seguida fazer a terapêutica durante, pelo menos, outros 7 dias para manter uma actividade do factor IX de 30% a 60% (UI/dl).

No decurso do tratamento, aconselha-se a determinação adequada dos níveis de factor IX a fim de orientar a dose a administrar e a frequência de repetição das injecções. No caso de grandes intervenções cirúrgicas em particular, é indispensável vigiar com precisão a terapêutica de substituição por meio de análise de coagulação (actividade do factor IX do plasma). A resposta de cada doente ao factor IX pode variar, atingindo níveis diferentes de recuperação in vivo e demonstrando semi-vidas diferentes.

Para uma profilaxia de longa duração das hemorragias em doentes com hemofilia B grave, poderiam ser administradas doses de 20 a 40 UI do factor IX por quilograma de peso corporal a intervalos de 3 a 4 dias.

Nalguns casos, especialmente nos doentes mais jovens, poderão ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Nonafact em crianças com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Existem dados insuficientes que permitam recomendar a utilização de Nonafact em crianças com idade inferior a 6 anos.

Os doentes devem ser monitorizados para ver se desenvolvem inibidores do factor IX. Se os níveis plasmáticos de actividade do factor IX esperados não forem atingidos ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, dever-se-á proceder a uma análise para determinar a presença de um inibidor do factor IX. Em doentes com elevados níveis de inibidor, a terapêutica com factor IX pode não ser eficaz devendo ser consideradas outras opções de tratamento.

O tratamento destes doentes deve ser orientado por médicos com experiência em cuidados de doentes com hemofilia, ver também 4.4.

Modo de administração

O produto deve ser administrado por via intravenosa. Recomenda-se que a velocidade de administração não ultrapasse os 2 ml/min. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes;
- Hipersensibilidade às proteínas do rato.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como acontece com o produto proteínico intravenoso, são possíveis reacções de hipersensibilidade do tipo alérgico. O produto contém vestígios de proteínas do rato. Os doentes devem ser informados de quais são os primeiros sinais das reacções de hipersensibilidade incluindo urticária, aperto no peito, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Se tais sintomas ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente a utilização do produto e contactar o seu médico. Em caso de choque, as normas médicas correntes para o tratamento de choque deverão ser observadas.

Uma vez que a utilização de concentrados do complexo de factor IX tem estado historicamente associada ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas, sendo o risco mais elevado em preparados de baixa pureza, a utilização de produtos contendo factor IX pode ser potencialmente perigosa em doentes com sinais de fibrinólise e em doentes com coagulação intravascular disseminada (DIC). Devido ao risco potencial de complicações trombóticas, a vigilância clínica dos primeiros sinais de coagulopatia trombótica e de consumo deve ser iniciada com os testes biológicos adequados quando se administra este produto a doentes com doença hepática, a doentes no pós-operatório, a recém-nascidos, ou a doentes em risco de fenómenos trombóticos ou DIC. Em cada uma destas situações, deve ser ponderado o benefício do tratamento com Nonafact em relação ao risco destas complicações.

Medidas padronizadas para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir do plasma ou sangue humano incluem a selecção dos doadores, a triagem das doações individuais e reservas de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabrico eficientes na inactivação/remoção de vírus. Apesar disso, quando são administrados medicamentos preparados a partir do plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus com envelope, tais como VIH, VHB e VHC, e para os vírus sem envelope VHA e para o Parvovírus B19.

Para os doentes a quem sejam administrados regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivados de plasma deve ser considerada uma vacinação adequada (hepatite A e B).

É fortemente recomendado que cada vez que Nonafact seja administrado a um doente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registados de forma a manter a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

Após tratamentos repetidos com Nonafact, os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) que devem ser quantificados em Unidades Bethesda (UB) utilizando análises biológicas apropriadas.

Tem havido notificações na literatura demonstrando uma correlação entre a ocorrência de um inibidor de factor IX e de reacções alérgicas. Assim, os doentes que manifestem reacções alérgicas devem ser avaliados quanto à presença de um inibidor. Deve notar-se que os doentes com inibidores de factor IX podem estar sujeitos a um risco acrescido de anafilaxia com aumento da competição para o factor IX.

Devido ao risco de reacções alérgicas com concentrados de factor IX, as administrações iniciais de factor IX devem ser efectuadas, conforme decisão do médico assistente, com supervisão médica nos casos em que possam ser prestados os devidos cuidados médicos às reacções alérgicas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não se conhecem interacções do Nonafact com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram efectuados estudos de reprodução animal com o factor IX. Com base na ocorrência rara de hemofilia B nas mulheres, não se encontram disponíveis dados sobre a utilização de factor IX durante a gravidez e o aleitamento. Por este motivo, o factor IX deve ser utilizado na gravidez e no aleitamento apenas se estiver claramente indicado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nonafact não exerce efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos doentes tratados com produtos contendo factor IX foram observadas com pouca frequência hipersensibilidade ou reacções alérgicas (que podem incluir angioedema, ardor e picadas no local da perfusão, arrepios, rubor, urticária generalizada, cefaleias, erupções cutâneas, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira). Em alguns casos, estas reacções progrediram para anafilaxia grave e verificaram-se em estreita associação temporal com o desenvolvimento de inibidores do factor IX (ver também 4.4).

Foi referida síndrome nefrótica após tentativa de indução de tolerância imunitária em doentes com hemofilia B com inibidores do factor IX e antecedentes de reacção alérgica.

Em raras ocasiões, foram observados casos de febre.

Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos (inibidores) do factor IX. Se esses inibidores se verificarem, o problema manifestar-se-á como uma resposta clínica insuficiente. Neste

tipo de caso, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia. Durante os ensaios clínicos com Nonafact efectuados em doentes anteriormente tratados, não foi referido o desenvolvimento de inibidores. Não há experiência do tratamento de doentes que anteriormente não tinham sido tratados com Nonafact.

Existe um risco potencial de episódios tromboembólicos na sequência da administração de produtos de factor IX, com um risco acrescido para os preparados com um grau inferior de pureza. A utilização de produtos de factor IX com grau inferior de pureza foi associada a casos de enfarte do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. A utilização de factor IX de elevado grau de pureza é raramente associada a este tipo de efeitos secundários.

O Nonafact contém quantidades vestigiais (< 0,1 ng IgG/UI de factor IX no rato) do anticorpo monoclonal de murino utilizado na sua purificação. Teoricamente, portanto, a utilização do Nonafact poderia gerar anticorpos à proteína do rato. Não se sabe qual a importância clínica dos anticorpos à proteína do rato, caso estes venham, de facto, a surgir.

Para informação sobre segurança em relação à transmissão de agentes, ver 4.4.

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem com o factor IX de coagulação humana.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, factor IX de coagulação. Código ATC: B02BD04.

O factor IX é uma glicoproteína de cadeia simples com um peso molecular de cerca de 68.000 Dalton. Trata-se de um factor de coagulação dependente da vitamina K que é sintetizado no fígado.

O factor IX é activado pelo factor XI a no caminho intrínseco de coagulação e pelo factor VII/complexo do factor tecidual no caminho extrínseco. O factor IX activado, em combinação com o factor VIII activado, activa o factor X. O factor X activado converte a protrombina em trombina. A trombina converte, então, o fibrinogénio em fibrina, formando-se um coágulo. A hemofilia B é uma doença hereditária, relacionada com o género sexual, de coagulação do sangue relacionada com o sexo devida a níveis reduzidos de factor IX e tem como resultado hemorragias intensas para dentro das articulações, dos músculos ou dos órgãos internos, quer espontaneamente quer em consequência de trauma accidental ou cirúrgico. Por meio de terapêutica de substituição aumentam-se os níveis plasmáticos de factor IX, o que permite uma correcção temporária da deficiência do factor IX e a correcção das tendências hemorrágicas.

Existem dados insuficientes que permitam recomendar a utilização de Nonafact em crianças com idade inferior a 6 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O aumento *in vivo* dos níveis de factor IX obtidos com o Nonafact é de 1,1 UI/dl por UI administrada por kg de peso corporal, que corresponde a uma recuperação *in vivo* de 49 %. O Nonafact possui uma semi-vida de aproximadamente 19 (17 a 21) horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O factor IX de coagulação do plasma é um componente normal do plasma humano. O factor IX neste produto comporta-se, portanto, como o factor IX endógeno. Não foram efectuados estudos

convencionais de toxicidade em animais e estudos de mutagenicidade com factor IX de coagulação do plasma. Em estudos de farmacodinamia em coelhos e porquinhos-da-índia, demonstrou-se que a trombogenicidade do Nonafact é mínima.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Cloreto de sódio

Sacarose

Histidina.

Solvente:

Água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição:

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas a uma temperatura de 21 °C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição (etc.) tenha sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas a uma temperatura de 21 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter os frascos dentro da embalagem exterior, para de proteger da luz. Para as condições de conservação do medicamento reconstituído, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

500 UI: um frasco (vidro de tipo I) de pó + um frasco (vidro de tipo I) de 5 ml de solvente com tampões (bromobutilo).

1000 UI: um frasco (vidro de tipo I) de pó + um frasco (vidro de tipo I) de 10 ml de solvente com tampões (bromobutilo).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

1. Coloque os dois frascos a uma temperatura entre 15°C e 25°C.
2. Retire a tampa de plástico dos frascos.

3. Desinfecte a superfície dos tampões de ambos os frascos com uma gaze embebida em álcool a 70 %.
4. Retire a bainha protectora de uma das extremidades da agulha de transferência e fure o tampão do frasco que contém água para injectáveis. Retire a bainha protectora da outra extremidade da agulha de transferência. Inverta o frasco de solvente e perfure o tampão do frasco que contém o pó.
5. Incline o frasco com o produto quando transferir o solvente de forma a permitir que o solvente escorra pela parte lateral do frasco.
6. Retire o frasco vazio e a agulha de transferência.
7. Mexa suavemente o frasco para dissolver completamente o pó dentro de 5 minutos. A solução resultante é transparente, incolor a amarelo claro e possui um pH neutro.

Os produtos reconstituídos devem ser inspeccionados visualmente quanto à presença de matéria particulada e descoloração antes da administração. A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções que se encontrem turvas ou apresentem depósitos. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanquin
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 3 de Julho de 2001
Renovação da autorização de introdução no mercado: 3 de Julho de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amesterdão
Países Baixos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amesterdão
Países Baixos

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

Libertação oficial do lote: nos termos do artigo 114.º da Directiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CAIXA PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PÓ 500 UI
CAIXA PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PÓ 1000 UI

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nonafact 100 UI/ml pó e solvente para solução injectável
Factor IX de coagulação humana

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

500 UI de factor IX de coagulação humana (100 UI/ml após reconstituição)
1000 UI de factor IX de coagulação humana (100 UI/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: cloreto de sódio, histidina e sacarose

Solvente: água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injectável

Conteúdo:

1 frasco para injectáveis de pó para solução injectável
1 frasco para injectáveis de água para injectáveis 5 ml
1 frasco para injectáveis de água para injectáveis 10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com 5 ml de água para preparações injectáveis;
Reconstituir com 10 ml de água para preparações injectáveis;
O produto deve ser utilizado imediatamente;
Administração de dose única apenas

por via intravenosa

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilizar se a solução não estiver totalmente transparente ou se o pó não estiver completamente reconstituído

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C), não congelar
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior, para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanquin, Plesmanlaan 125, NL-1066 CX Amsterdão, Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PÓ 500 UI
FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PÓ 1000 UI

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nonafact 100 UI/ml pó para solução injectável
Factor IX de coagulação humana
por via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com 5 ml de água para preparações injectáveis;
Reconstituir com 10 ml de água para preparações injectáveis;
Administrar imediatamente;
Ler o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI (100 UI/ml após reconstituição)
1000 UI (100 UI/ml após reconstituição)

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE SOLVENTE 5 ml
FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE SOLVENTE 10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água para preparações injectáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para a reconstituição do Nonafact
Ler o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml
10 ml

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Nonafact 100 IU/ml Pó e solvente para solução injectável Factor IX de coagulação humana

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Pó

A substância activa é o factor IX de coagulação humana.

O produto contém 100 Unidades Internacionais (UI) por ml (500 UI/5 ml ou 1000 UI/10 ml) de factor IX de coagulação humana quando reconstituído com 5 ml ou 10 ml, respectivamente, de água para injectáveis.

Os outros componentes são cloreto de sódio, sacarose e histidina.

Solvente

Água para preparações injectáveis.

Neste folheto:

1. O que é Nonafact e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Nonafact
3. Como utilizar Nonafact
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Nonafact
6. Outras informações

1. O QUE É NONAFAC E PARA QUE É UTILIZADO

Nonafact pode ser administrado para prevenir e tratar hemorragias em doentes que sofrem de hemofilia B (uma deficiência congénita do factor IX activo). O factor IX é um componente normal do sangue humano. Uma deficiência do factor IX provoca problemas de coagulação do sangue, que podem resultar em hemorragias ao nível das articulações, dos músculos ou dos órgãos internos. A administração de Nonafact pode compensar esta deficiência.

2. ANTES DE UTILIZAR NONAFAC E

Não utilize Nonafact:

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância activa, factor IX de coagulação humana
- se tem alergia (hipersensibilidade) a quaisquer dos outros componentes ou às proteínas do rato.

Tome especial cuidado com Nonafact:

Consulte imediatamente o seu médico se a hemorragia não parar como seria de esperar.

Depois de se dissolver na água para injectáveis fornecida, o produto deverá apresentar-se transparente. Verifique se este é o caso imediatamente antes da administração. O produto não poderá ser administrado se estiver visível qualquer sinal de turvação, grumos ou matéria particulada.

Em casos raros, Nonafact pode dar origem a reacções alérgicas graves (choque anafiláctico). Se, após a administração, desenvolver reacções de hipersensibilidade como erupções cutâneas, comichões e rash, aperto no peito, respiração ofegante e perda momentânea de memória, contacte imediatamente o

seu médico. Se já manifestou anteriormente alguma hipersensibilidade à administração de sangue ou de um produto do sangue, Nonafact só deve ser administrado em caso de absoluta necessidade (em situações de vida ou de morte). Este processo deve ter lugar num hospital ou sob a supervisão atenta de um médico.

Os indivíduos com hemofilia B que recebem preparados de factor IX devem ser vigiados relativamente ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o factor IX (inibidores) (ver **Efeitos secundários possíveis**). O seu médico examinará regularmente o seu sangue para detectar a presença destes anticorpos, especialmente se tiver manifestado uma reacção alérgica grave numa utilização anterior de um produto com factor IX.

A ocorrência de anticorpos (inibidores) neutralizantes da actividade ocorrem muito raramente em doentes anteriormente tratados que recebem produtos contendo factor IX.

Existe um risco ligeiro de que doses mais elevadas de Nonafact possam dar origem à formação de coágulos nos vasos sanguíneos, resultando em trombose. Se sofrer de doença do fígado ou do coração ou se tiver sido operado recentemente, há um risco acrescido de complicações de coagulação. Isto também se aplica aos recém-nascidos e aos doentes com um risco acrescido de trombose ou “DIC”, coagulação intravascular disseminada, uma doença na qual o sistema de coagulação do sangue se encontra perturbado. Cabe ao médico decidir se a administração de Nonafact impõe um risco de complicações de coagulação.

Quando os medicamentos são preparados a partir de plasma ou sangue humano, são tomadas medidas para prevenir que infecções sejam passadas aos doentes. Estas medidas incluem a selecção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma, de forma a assegurar que aqueles com risco de infecções sejam excluídos e a análise de cada doação e reservas de plasma para sinais de vírus/infecções.

Os fabricantes destes medicamentos também incluem etapas no processamento do sangue ou plasma que podem inactivar ou remover vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de doenças infecciosas não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C, e para os vírus sem envelope da hepatite A, e para o Parvovírus B19.

O seu médico pode recomendar que considere a vacinação contra a hepatite A e B se receber regularmente/repetidamente factor IX de coagulação derivado de plasma humano.

Recomenda-se que, cada vez que receba uma dose de Nonafact, o nome e o número do lote do medicamento sejam registados de forma a manter um registo dos lotes usados.

Não há experiência do tratamento em doentes que anteriormente não tenham sido tratados com Nonafact.

Utilização em crianças

Não existem dados suficientes que permitam recomendar a utilização de Nonafact em crianças com idade inferior a 6 anos.

Ao utilizar Nonafact com outros medicamentos:

Não se conhecem interacções entre Nonafact e outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento:

Com base na ocorrência rara de hemofilia B nas mulheres, não se encontram disponíveis dados sobre a utilização de factor IX durante a gravidez e o aleitamento. Por este motivo, o factor IX deve ser utilizado por mulheres grávidas ou em fase de aleitamento apenas se estiver claramente indicado. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Não existem efeitos conhecidos do Nonafact sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Nonafact:

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. COMO UTILIZAR NONAFAC T

Posologia:

O seu médico decidirá qual a quantidade de Nonafact de que precisa. A dose exacta irá depender da gravidade da situação clínica, do seu peso corporal e da quantidade de factor IX no seu sangue. Se tiver de ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou tiver de extrair um dente, informe o seu médico ou dentista que sofre de uma deficiência do factor IX. Estes assegurar-se-ão que o factor IX lhe é administrado, caso venha a ser necessário.

Nonafact é-lhe administrado pelo seu médico ou enfermeiro. Nonafact poderá ser auto-administrado se tal for uma prática aprovada no seu país e quando tiver recebido formação suficiente para tal. Utilize sempre Nonafact exactamente como o seu médico lhe indicou. Deve consultar o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza.

É importante que a concentração de factor IX no seu sangue seja verificada regularmente. Se lhe for administrada 1 UI por quilo de peso corporal, a concentração de factor IX no seu sangue aumentará em 1,1 % da actividade normal.

A dose necessária é determinada utilizando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal (kg) x aumento de factor IX pretendido (%) (UI/dl) x 0,9

O seu médico determinará a dose de Nonafact de que precisa e a frequência com que o deve utilizar, dependendo da situação. O quadro seguinte pode ser utilizado para orientar a dosagem em episódios hemorrágicos e em cirurgias:

Grau da hemorragia / Tipo de intervenção cirúrgica	Nível de factor IX necessário (%) (UI/dl)	Frequência das doses (horas)/Duração da terapêutica (dias)
Hemorragia		
Primeiros sinais de hemorragia nas articulações, nos músculos ou na boca	20-40	Repetir de 24 em 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico indicado pela dor ter sido resolvido ou ter-se conseguido a cicatrização.
Hemorragia mais extensa nas articulações, nos músculos ou hematoma	30-60	Repetir a perfusão de 24 em 24 horas durante 3-4 dias ou mais até a situação de dor e de incapacidade aguda se ter resolvido.

Hemorragia que representa um perigo de vida	60-100	Repetir a perfusão com intervalos de 8 a 24 horas até o perigo se ter resolvido.
Cirurgia		
<i>Menor</i> incluindo a extracção de dentes	30-60	De 24 em 24 horas, pelo menos 1 dia, até se conseguir a cicatrização.
<i>Maior</i>	80-100 (pré- e pós-operatório)	Repetir a perfusão com intervalos de 8 a 24 horas até se dar a cicatrização adequada da ferida, seguido de terapêutica durante, pelo menos, 7 dias.

Durante o ciclo do tratamento aconselha-se que as concentrações de factor IX no seu sangue sejam verificadas regularmente. Especialmente quando se trata de grandes cirurgias, é importante que as concentrações de factor IX no sangue sejam verificadas com cuidado antes e depois da intervenção.

Para uma profilaxia de longa duração da hemorragia em doentes com hemofilia B grave, devem ser administradas doses de 20 a 40 UI do factor IX por quilo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 dias. Nalguns casos, especialmente nos doentes mais jovens, poderão ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

Se tiver a sensação de que o efeito do Nonafact é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico. Os indivíduos com hemofilia B podem desenvolver anticorpos (inibidores) contra o factor IX. Como resultado, o produto de factor IX utilizado fica inativado (ver **Efeitos secundários possíveis**). Aconselha-se que o tratamento deste problema grave seja feito num centro de tratamento de hemofilia onde irá ser determinada uma dose apropriada. A administração de factor IX pode reprimir estes inibidores.

Instruções de utilização:

Dissolução do pó

O pó deve ser dissolvido na quantidade fornecida de água para injectáveis. A solução não deverá estar fria demais quando for administrada. Além disso, o pó dissolver-se-á mais facilmente se ambos os frascos atingirem a temperatura ambiente (15°C - 25°C).

1. Retire do frigorífico e deixe os dois frascos atingirem a temperatura ambiente (15°C - 25°C).
2. Retire a tampa de plástico dos frascos.
3. Desinfecte a superfície dos tampões de ambos os frascos com uma gaze embebida em álcool a 70 %.
4. Retire a bainha protectora de uma das extremidades da agulha de transferência e fure o tampão do frasco que contém água para injectáveis. Retire a bainha protectora da outra extremidade da agulha de transferência. Inverta o frasco de solvente e perfure o tampão do frasco que contém o pó.
5. Incline o frasco com o produto quando transferir o solvente de forma a permitir que o solvente escorra pela parte lateral do frasco.
6. Retire o frasco vazio e a agulha de transferência.
7. Mexa suavemente o frasco para dissolver completamente o pó. Não agite! O pó dissolve-se no prazo de 5 minutos e produz uma solução transparente, incolor a amarelo-claro.

Imediatamente antes da administração, a solução deve ser inspeccionada: a solução deve estar transparente e não deve apresentar grumos. Uma vez dissolvido, o produto deve ser utilizado imediatamente (no máximo no prazo de 3 horas).

Nonafact nunca deve ser misturado com outros medicamentos.

Administração

1. Utilizando uma agulha hipodérmica e uma seringa, extraia o produto dissolvido do frasco.
2. Nonafact deve ser injectado numa veia (administração intravenosa).
3. Injectar o produto dissolvido muito lentamente (aprox. 2 ml por minuto).

Eliminação

Todo o produto ou material residual não aproveitado deve ser eliminado de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.

Duração do tratamento:

A hemofilia B é uma doença crónica, pelo que poderá ser necessário o tratamento com um produto de factor IX durante toda a vida.

Se tomar mais Nonafact do que deveria:

Não foram observados casos de sobredosagem com o factor IX de coagulação humana.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Tal como com todos os medicamentos derivados do sangue humano, a utilização de Nonafact pode provocar reacções alérgicas que podem incluir inchaço da laringe, ardor e picadas no local da perfusão, arrepios, rubor, comichão e rash, cefaleia, fadiga, náuseas, agitação, batimento cardíaco acelerado, aperto no peito, formigueiro, vómitos, pieira.

Deve discutir os possíveis efeitos secundários com o seu médico de forma a saber como os reconhecer e o que fazer se ocorrerem. Nos casos em que for necessário, as reacções alérgicas ligeiras como, por exemplo, as erupções cutâneas, podem ser tratadas com anti-histamínicos (medicamentos que neutralizam as alergias). No caso de uma reacção alérgica mais grave (choque anafiláctico), interrompa imediatamente a administração do produto e contacte imediatamente o seu médico.

Existe um risco muito ligeiro de que Nonafact possa dar origem à formação de coágulos nos vasos sanguíneos, resultando em trombose. Em casos raros, a utilização de Nonafact também pode produzir um aumento da temperatura corporal.

O seu organismo pode criar anticorpos (inibidores) contra o factor IX, que inactivarão o Nonafact. O seu médico verificará o seu sangue regularmente para detectar a presença destes anticorpos. Contacte o seu médico imediatamente se suspeitar que o produto se está a tornar cada vez menos eficaz. Este facto manifestar-se-á como uma maior tendência para sangrar.

Se precisar de terapêutica para reprimir os anticorpos (inibidores) esta deve ser efectuada num centro de tratamento de hemofilia. Será vigiado com maior rigor relativamente a qualquer efeito secundário possível durante este tratamento.

Se sentir um destes efeitos secundários, recomendamos que contacte o seu médico. Se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR NONAFAC T

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem.
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Do ponto de vista microbiológico, uma vez dissolvido, o produto deve ser utilizado imediatamente mas não após mais de 3 horas sobre a reconstituição..

Antes da administração, verificar se a solução está transparente. O produto não deve ser utilizado se estiver visível qualquer sinal de turvação, grumos ou matéria particulada.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Nonafact 100 IU/ml de factor IX de coagulação humana

Qual a composição de Nonafact:

- A substância activa é o factor IX de coagulação humana. Cada frasco contém 500 IU ou 1000 IU de factor IX de coagulação humana.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, sacarose, histidina e água para injectáveis.

Qual o aspecto de Nonafact e conteúdo da embalagem:

Nonafact é apresentado como um pó e um solvente para solução injectável (frasco de 5 ml ou 10 ml)

A embalagem de Nonafact é composta por:

- Um frasco de Nonafact contendo 500 IU ou 1000 IU de factor IX
- Um frasco de água para injectáveis contendo 5 ml ou 10 ml

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Sanquin, Plesmanlaan 125 NL-1066 CX Amesterdão, Países Baixos

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.