

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Refixia 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Refixia 1 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Refixia 2 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Refixia 3 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Refixia 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 500 UI de nonacog beta pegol*.
Después de la reconstitución, 1 ml de Refixia contiene aproximadamente 125 UI de nonacog beta pegol.

Refixia 1 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 1 000 UI de nonacog beta pegol*.
Después de la reconstitución, 1 ml de Refixia contiene aproximadamente 250 UI de nonacog beta pegol.

Refixia 2 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 2 000 UI de nonacog beta pegol*.
Después de la reconstitución, 1 ml de Refixia contiene aproximadamente 500 UI de nonacog beta pegol.

Refixia 3 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 3 000 UI de nonacog beta pegol*.
Después de la reconstitución, 1 ml de Refixia contiene aproximadamente 750 UI de nonacog beta pegol.

*factor IX humano recombinante, producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante, conjugado de forma covalente con un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa.

La potencia (UI) se determina utilizando el análisis de coagulación de una fase de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Refixia es de aproximadamente 144 UI/mg de proteína.

Refixia es un factor IX humano recombinante (rFIX) purificado, con un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa que se une de manera selectiva a glucanos con enlace N específicos en el péptido de activación del rFIX. Tras la activación de Refixia, el péptido de activación que incluye la fracción de polietilenglicol de 40 kDa, se desprende, dejando la molécula de factor IX original activada. La secuencia primaria de aminoácidos del rFIX en Refixia es idéntica a la forma alélica Ala148 del factor IX derivado del plasma humano. No se utilizan aditivos de origen humano ni animal en el cultivo celular, purificación, conjugación o formulación de Refixia.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco a blanquecino.

El disolvente es transparente e incoloro.

pH: 6,4.

Osmolalidad: 272 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Refixia se puede utilizar en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe desarrollar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia.

Supervisión del tratamiento

No es necesario supervisar los niveles de actividad del factor IX de forma rutinaria para ajustar la dosis. No se realizó ajuste de la dosis en el programa de ensayo clínico. Se observaron niveles medios de factor IX en estado estacionario $\geq 15\%$ en todos los grupos de edad, para más información, ver sección 5.2.

Debido a la interferencia del polietilenglicol (PEG) en el análisis de coagulación de una fase con diversos reactivos del TTPa, se recomienda utilizar un método cromogénico (p. ej., Rox Factor IX o Biophen) cuando sea necesaria la supervisión. Si no hay disponible ningún método cromogénico, se recomienda utilizar un análisis de coagulación de una fase con un reactivo del TTPa (p. ej. Cephascreen) apto para su uso con Refixia. Los resultados de los análisis de coagulación de una fase para factores modificados de acción prolongada dependen en gran medida del reactivo de TTPa y del patrón de referencia utilizados. En el caso de Refixia, algunos reactivos provocan una subestimación (30–50%), mientras que la mayoría de los reactivos que contienen sílice provocan una sobreestimación severa de la actividad del factor IX (más del 400%). Por lo tanto, se deben evitar los reactivos con base de sílice. Se recomienda recurrir a un laboratorio de referencia cuando no se disponga localmente de un ensayo cromogénico o de un análisis cualificado de coagulación de una fase.

Posología

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos con factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (relativas al Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Profilaxis

40 UI/kg de peso corporal una vez a la semana.

Se pueden considerar ajustes de dosis e intervalos de administración en base a los niveles de FIX alcanzados y la tendencia al sangrado individual. Los niveles mínimos logrados con la pauta de dosis de 40 UI/kg una vez a la semana se resumen en la sección 5.2.

Se aconseja a los pacientes en profilaxis y que hayan olvidado una dosis, administrarla cuando se den cuenta de ello, y a continuación, reanudar el esquema de dosificación habitual de una vez a la semana. Se debe evitar una dosis doble.

Tratamiento a demanda

La dosis y la duración de la terapia sustitutiva dependen de la ubicación y la gravedad de la hemorragia, ver la tabla 1 como guía para determinar la dosis en episodios hemorrágicos.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia

Grado de la hemorragia	Dosis de Refixia recomendada en UI/kg	Recomendaciones de dosificación
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral.	40	Se recomienda una dosis única.
Hemorragias graves o potencialmente mortales	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía

La concentración de la dosis y los intervalos de administración en cirugía dependen de la intervención y de la práctica local. La tabla 2 recoge recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Cirugía menor, incluidas las extracciones dentales.	40	Se pueden administrar dosis adicionales si son necesarias.
Cirugía mayor.	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1-3 días) durante la primera semana después de la cirugía.

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
		Debido a la larga semivida de Refixia, la frecuencia de dosificación en el periodo posquirúrgico se puede aumentar a una vez a la semana después de la primera semana y hasta que la hemorragia se detenga y se logre la curación.

Población pediátrica

Las dosis recomendadas en niños son las mismas que para los adultos (para más detalles sobre pediatría ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Refixia se administra por inyección intravenosa en bolo unos minutos después de la reconstitución del polvo para inyectable con el disolvente de histidina. La velocidad de administración se debe determinar de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, hasta alcanzar una velocidad de inyección máxima de 4 ml/min.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

En caso de autoadministración o administración por un cuidador, es necesaria una formación adecuada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica conocida a la proteína de hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Refixia. El producto contiene trazas de proteínas de hámster. Si se produjese sintomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que deben interrumpir el uso del medicamento y ponerse inmediatamente en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes de los síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, como urticaria localizada o generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para su tratamiento.

Inhibidores

Tras un tratamiento repetido con medicamentos con el factor IX de coagulación humano, se debe supervisar a los pacientes por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), que se deben cuantificar en Unidades Bethesda (UB) mediante los análisis biológicos apropiados.

Algunos informes bibliográficos indican que existe correlación entre el desarrollo de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar a los pacientes que experimenten reacciones alérgicas para descartar la presencia de un inhibidor. Es preciso tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia, que conlleva complicaciones con el factor IX.

Debido al riesgo de experimentar reacciones alérgicas a medicamentos con factor IX, las primeras administraciones del factor IX se deben llevar a cabo, a criterio del médico, bajo observación médica y en un entorno en el que se pueda proporcionar la atención sanitaria adecuada frente a reacciones alérgicas.

En caso de niveles de actividad residual del FIX, hay un riesgo de interferencia al realizar la prueba Bethesda modificada por Nijmegen para la detección de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda una etapa de precalentamiento o un lavado para garantizar la detección de los inhibidores de título bajo.

Tromboembolia

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se debe iniciar un control clínico de los primeros signos de coagulopatía trombótica y consuntiva mediante pruebas biológicas apropiadas cuando se administre este medicamento a pacientes con hepatopatías, a pacientes en posoperatorio, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de episodios trombóticos o CID. En todos estos casos, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia frente al riesgo de desarrollar estas complicaciones.

Episodios cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia sustitutiva con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, tales como, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones indicadas son aplicables a niños y a adultos.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”. En caso de tratamiento con viales múltiples, se debe tener en consideración el contenido total de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones entre medicamentos con factor IX de coagulación humano (ADNr) y otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con factor IX. Teniendo en cuenta la escasa ocurrencia de hemofilia B en mujeres, no existe experiencia en relación con el uso de factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, solo se debe usar factor IX durante el embarazo y la lactancia si está estrictamente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Refixia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzadas en el punto de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habones, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) con los productos de factor IX recombinante y, en algunos casos, pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han dado lugar a una anafilaxia grave y se han producido en un marco temporal cercano al desarrollo de inhibidores del factor IX (ver sección 4.4). Se ha notificado síndrome nefrótico tras un intento de inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En muy raras ocasiones se ha observado el desarrollo de anticuerpos frente a la proteína de hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se generan inhibidores de este tipo, la situación se pone de manifiesto por una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos tras la administración de medicamentos con factor IX, el riesgo es mayor en el caso de las preparaciones de baja pureza. El uso de medicamentos con factor IX de baja pureza se ha asociado con episodios de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso de medicamentos con factor IX de gran pureza, como Refixia, raramente está asociado con tales reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se muestra a continuación sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se han evaluado conforme a la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En los ensayos clínicos finalizados, un total de 115 pacientes tratados previamente (PTPs, por sus siglas en inglés) y 54 pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con hemofilia B moderada o grave, se expusieron a Refixia durante un total de 543 pacientes-año.

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas en ensayos clínicos

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor IX	Frecuentes*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad Reacción anafiláctica	Frecuentes Frecuentes*
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito** Exantema	Frecuentes Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Acaloramiento Reacciones en la zona de inyección***	Frecuentes Poco frecuentes Frecuentes

* Frecuencia basada en la incidencia en el ensayo clínico con PUP (N=54)

**Prurito incluye los términos prurito y prurito en el oído.

***Reacciones en la zona de inyección incluyen dolor en la zona de inyección, dolor en el lugar de infusión, así como hinchazón, eritema y exantema en la zona de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

No se ha observado inhibición del factor IX ni reacciones anafilácticas con PTPs y, por tanto, las frecuencias están basadas en un ensayo con PUP con 54 pacientes. En este ensayo, la inhibición del factor IX ocurrió en 4/54 (8%) y la reacción anafiláctica ocurrió en 1/54 (2%), clasificando estos eventos como frecuentes. El caso de reacción anafiláctica ocurrió en un paciente que también desarrolló inhibición del factor IX.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean similares a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado sobredosis de hasta 169 UI/kg en ensayos clínicos. No se han notificado síntomas asociados con la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor IX de la coagulación sanguínea, código ATC: B02BD04.

Mecanismo de acción

Refixia es un factor IX humano recombinante (rFIX) purificado con un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa conjugado a la proteína. El peso molecular medio de Refixia es de aproximadamente 98 kDa y el peso molecular solamente de la fracción proteica es de 56 kDa. Tras la activación de Refixia, el péptido de activación que incluye la fracción de polietilenglicol de 40 kDa desaparece, lo que da lugar a la molécula original de factor IX activado.

El factor IX es una glucoproteína de una sola cadena. Se trata de un factor de coagulación dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado. El factor IX se activa por el factor XIa y el complejo factor VII-factor tisular. El factor IX activado, junto con el factor VIII activado, activa el factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo. La hemofilia B es una alteración hereditaria ligada al sexo de la coagulación de la sangre debida a niveles reducidos de factor IX y provoca como resultado hemorragias profusas en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o tras un accidente o un traumatismo quirúrgico. La terapia de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor IX, lo cual permite corregir temporalmente la deficiencia del factor y la tendencia al sangrado.

Eficacia clínica

El programa de ensayo clínico incluía un ensayo de fase 1 y cinco ensayos de fase 3 multicéntricos, no controlados. Todos los pacientes presentaban hemofilia B grave (nivel de factor IX < 1%) o moderadamente grave (nivel de factor IX \leq 2%). Cabe destacar que la tasa anual de hemorragias (ABR, por sus siglas en inglés) no es comparable entre concentrados de factores distintos, ni entre ensayos clínicos distintos.

Profilaxis

Ciento uno de los pacientes tratados previamente y pacientes no tratados previamente de todos los grupos de edad se trajeron con una dosis profiláctica semanal de 40 UI/kg, de los cuales, 40 pacientes (40%) no experimentaron episodios hemorrágicos (ver detalles abajo).

Ensayo pivotal

El ensayo pivotal incluyó a 74 pacientes adolescentes (de entre 13 y 17 años) y adultos (de entre 18 y 65 años) a los que se había tratado previamente (PTPs). El ensayo estuvo compuesto por un grupo abierto al que se trató a demanda durante 28 semanas aproximadamente y por dos grupos de tratamiento en profilaxis y aleatorización con enmascaramiento único a 10 UI/kg o 40 UI/kg una vez a la semana durante 52 semanas aproximadamente. Cuando se compararon los tratamientos de 10 UI/kg y 40 UI/kg, se encontró que la tasa anual de hemorragias para los pacientes del grupo de 40 UI/kg era un 49% inferior a la tasa de hemorragias (IC del 95%: 5%, 73%) de los pacientes del grupo de 10 UI/kg ($p < 0,05$).

La mediana (IQR) de ABR general en los pacientes (de 13 a 65 años) tratados con una dosis en profilaxis de 40 UI/kg una vez a la semana fue de 1,04 (0,00; 4,01), mientras que la ABR traumática fue de 0,00 (0,00; 2,05), la ABR articular fue de 0,97 (0,00; 2,07) y la ABR espontánea fue de 0,00 (0,00; 0,99).

En este ensayo pivotal con pacientes adolescentes y adultos, se produjeron 70 episodios hemorrágicos intercurrentes en 16 de los 29 pacientes del grupo de 40 UI/kg en profilaxis. La tasa de éxito global en el tratamiento de hemorragias intercurrentes fue del 97,1% (67 de las 69 hemorragias evaluadas). Se trataron con una sola inyección 69 de los 70 (98,6%) episodios hemorrágicos. Se trataron los episodios hemorrágicos de leves a moderados con 40 UI/kg de Refixia.

En 29 pacientes adultos y adolescentes tratados, 13 pacientes con 20 articulaciones diana se trataron durante un año con una dosis en profilaxis semanal de 40 UI/kg. Al final del ensayo, dieciocho de estas 20 articulaciones (90%) ya no se consideraban articulaciones diana.

Tratamiento a demanda

En el ensayo pivotal se incluyó a un grupo no aleatorizado formado por 15 pacientes a quienes se trató a demanda con 40 UI/kg para las hemorragias leves y moderadas y con 80 UI/kg para las hemorragias graves. La tasa de éxito global (definida como excelente o buena) para el tratamiento de las hemorragias fue del 95%, con un 98% de las hemorragias tratadas con una o dos inyecciones.

Población pediátrica

Pacientes tratados previamente (PTPs)

Se evaluó la eficacia y seguridad de Refixia para la profilaxis y el tratamiento de hemorragias en un ensayo clínico fase 3, abierto, de un único grupo y no controlado. En la fase principal del ensayo en PTP pediátrico, se reclutaron inicialmente 25 pacientes de 0 a 12 años de edad que recibieron una administración profiláctica rutinaria de Refixia 40 UI/kg una vez a la semana durante 52 semanas. Los pacientes fueron estratificados en dos grupos de edad; 12 pacientes tenían de 0 a 6 años y 13 pacientes de 7 a 12 años en el momento de firmar el consentimiento informado. Veintidos pacientes continuaron en la fase de extensión y, de ellos, 12 pacientes tuvieron hasta 8 años de tratamiento profiláctico rutinario. Los principales resultados de eficacia en pacientes \leq 12 años divididos entre fase principal y fase de extensión se resumen en la tabla 4 según la edad en el momento de la aleatorización.

Tabla 4: Tasa Anual de Hemorragias (ABR) en el Ensayo en PTP pediátrico – Fase Principal y Fase de Extensión

Edad de los pacientes	Fase Principal		Fase de Extensión	
	\leq 6 años N=12	7-12 años N=13	\leq 6 años N=11	7-12 años N=11
Media de duración de tratamiento (años)	1,05	1,27	7,71	6,85
ABR total				
Media estimada por Poisson (IC del 95%)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,31 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

Debido a la larga duración del ensayo, varios pacientes cruzaron grupos de edad y 10 pacientes que inicialmente se inscribieron como \leq 6 años también contribuyeron a la categoría de edad de 7 a 12 años. En el grupo de edad de 7 a 12 años, 10 pacientes pasaron al grupo de edad de 13 a 17 años. De estos, 3 pacientes pasaron al grupo de edad \geq 18 años. Teniendo en cuenta esta edad real para la fase principal y la de extensión del ensayo juntas, la mediana general / ABR estimada por poisson fue 0,55/1,02 (IC del 95%: 0,68; 1,54) en pacientes \leq 6 años y 0,52/0,92 (IC del 95% : 0,47; 1,78) en pacientes de 7 a 12 años. La mediana de ABR estimada por poisson fue 0,00/0,20 (IC del 95%: 0,09; 0,47) y 0,00/0,22 (IC del 95% : 0,05; 0,92) para hemorragias espontáneas, así como 0,53/0,82 (IC del 95%: 0,55; 1,23) y 0,33/0,64 (IC del 95%: 0,31; 1,31) para hemorragias por traumatismo en pacientes \leq 6 años de edad y pacientes de 7 a 12 años de edad, respectivamente. Se concluyó un éxito en el tratamiento (definido como respuesta excelente o buena) para el 88,6% y un 92,0% de episodios hemorrágicos que ocurrieron durante la profilaxis en pacientes \leq 6 años de edad y pacientes de 7 a 12 años de edad, respectivamente. Cuatro de los 25 pacientes (16%) no tuvieron

ningún sangrado a lo largo del ensayo. La media anual de consumo de profilaxis fue 2 209,3 (SD: 79,3) UI/kg y 2 324,9 (SD: 83,5) UI/kg para pacientes \leq 6 años de edad y pacientes de 7 a 12 años de edad, respectivamente. Dos pacientes tenían articulaciones afectadas al inicio del estudio que se consideraron resueltas durante la fase principal. Ninguno de los pacientes desarrolló nuevas articulaciones afectadas a lo largo del ensayo.

Pacientes no tratados previamente (PUPs)

Se evaluó la eficacia y seguridad de Refixia para profilaxis y tratamiento de sangrados en un ensayo clínico fase 3, abierto, de un único grupo, multicéntrico y no controlado. De los 54 pacientes expuestos (< 6 años), 47 pacientes (87%) completaron la fase principal y 42 pacientes (77,8%) completaron la fase de extensión. Los principales resultados de eficacia divididos entre fase principal y fase de extensión se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Tasa Anual de Hemorragia (ABR) en el Ensayo en PUP pediátrico – Fase Principal y Fase de Extensión

	Fase Principal N=51	Fase de Extensión N=46
Media de duración de tratamiento (años)	0,78	3,34
ABR total		
Media estimada por Poisson (IC del 95%)	0,78 (0,33 ; 1,82)	0,69 (0,41 ; 1,15)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00 ; 1,02)	0,20 (0,00 ; 0,71)

La mediana general de ABR para episodios hemorrágicos espontáneos, por traumatismos y articulares fue 0,00 para la fase principal y 0,20 para la fase de extensión. Para la fase principal y fase de extensión de los ensayos la mediana / ABR estimada por poisson fue 0,33/0,71 (IC del 95% : 0,41; 1,22) para PUPs en profilaxis. El ABR estimado por poisson para hemorragias espontáneas o por traumatismo fue 0,13 (IC del 95% : 0,05; 0,37) y 0,56 (IC del 95% : 0,32; 0,98) respectivamente, a lo largo del periodo del ensayo (la mediana de ABRs fue 0 para ambos). El 47,8% de PUPs no experimentó ninguna hemorragia. Ninguno de los pacientes pediátricos desarrolló articulaciones diana durante en el ensayo. De las 200 hemorragias, 194 (97,0%) se trataron con éxito, logrando un resultado excelente o bueno, y 182 (91,0%) se trataron con una sola inyección. De las 194 hemorragias tratadas con éxito, el 92,8% solo requirió una inyección de Refixia para lograr un tratamiento satisfactorio.

Eficacia hemostática global

Los episodios hemorrágicos se trataron con 40 UI/kg de Refixia si eran hemorragias leves o moderadas o con 80 UI/kg para hemorragias graves, en los que se evaluó una hemorragia como grave. La evaluación global de la eficacia hemostática se llevó a cabo por el paciente o cuidador (en caso de tratamiento ambulatorio) o el investigador del centro de estudio (en caso de tratamiento con supervisión médica) mediante una escala de 4 puntos de excelente, buena, moderada o insuficiente. La tasa de éxito global (definida como excelente o buena) para el tratamiento de las hemorragias en pacientes previamente tratados fue del 91,6% (645 de 704). De los 704 sangrados tratados observados en 85 (80,9%) de los 105 pacientes, 608 (86,4%) de los sangrados se resolvieron con una inyección y 72 (10,2%) de los sangrados se resolvieron con 2 inyecciones de Refixia.

La tasa de éxito y la dosis necesaria para el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron independientes de la localización de la hemorragia. La tasa de éxito para el tratamiento de los episodios hemorrágicos también fue independiente de si la naturaleza de la hemorragia era traumática o espontánea.

Cirugía

Cinco estudios, de los cuales uno estuvo dedicado a cirugía, incluyeron en total 20 intervenciones de cirugía mayor y 105 de cirugía menor. El efecto hemostático de Refixia durante la cirugía se confirmó con una tasa de éxito del 100% en las 20 intervenciones de cirugía mayor en los ensayos. Todas las intervenciones de cirugía menor evaluadas fueron satisfactorias.

En un ensayo centrado en la cirugía, el análisis de la eficacia incluyó 13 intervenciones de cirugía mayor practicadas en 13 pacientes adultos y adolescentes con tratamiento previo. Se practicaron 9 intervenciones de tipo ortopédico, 1 gastrointestinal y 3 cirugías en la cavidad bucal. Los pacientes recibieron 1 inyección previa a la operación de 80 UI/kg el día de la intervención, e inyecciones de 40 UI/kg después de la operación. La dosis de 80 UI/kg de Refixia previa a la operación fue eficaz y ningún paciente necesitó dosis adicionales el día de la intervención. En el posoperatorio, Día 1 a 6 y Día 7 a 13, la mediana del número de dosis de 40 UI/kg adicionales administradas fue de 2,0 y 1,5, respectivamente. El consumo medio total de Refixia durante y después de la intervención fue de 241 UI/kg (intervalo: 81–460 UI/kg).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Refixia presenta una semivida prolongada en comparación con el factor IX sin modificar. Todos los estudios farmacocinéticos con Refixia se realizaron en pacientes con hemofilia B tratados previamente (factor IX $\leq 2\%$). El análisis de las muestras de plasma se realizó mediante análisis de coagulación de una fase.

Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de adolescentes y adultos se recogen en la tabla 6.

Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Refixia (40 UI/kg) en adolescentes y PTPs adultos (media geométrica [CV%])

Parámetro farmacocinético	13-17 años N=3	≥ 18 años N=6
Semivida ($t_{1/2}$) (horas)	103 (14)	115 (10)
Recuperación incremental (RI) (UI/ml por UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Área bajo la curva (AUC) _{0-168 h} (UI*horas/ml)	91 (22)	93 (15)
Aclaramiento (CL) (ml/hora/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Tiempo medio de residencia (TMR) (horas)	144 (15)	158 (10)
Volumen de distribución (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Actividad del factor IX 168 h después de la administración (UI/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Aclaramiento = aclaramiento ajustado al peso corporal; Recuperación incremental = recuperación incremental 30 min después de la administración; Volumen de distribución = volumen de distribución en equilibrio ajustado al peso corporal. CV = coeficiente de variación.

Todos los pacientes evaluados en estado estacionario en la sesión farmacocinética presentaron niveles de actividad del factor IX superiores a 0,24 UI/ml 168 horas después de la administración de una dosis semanal de 40 UI/kg.

Los parámetros farmacocinéticos de una dosis única de Refixia se recogen, por edad, en la tabla 7.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos de una dosis única de Refixia (40 UI/kg) en PTPs por edad (media geométrica [CV%])

Parámetro farmacocinético	0-6 años N = 12	7-12 años N = 13	13-17 años N = 3	≥ 18 años N = 6
Semivida ($t_{1/2}$) (horas)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Recuperación incremental (RI) (UI/ml por UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Área bajo la curva (AUC) _{inf} (UI*horas/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Aclaramiento (CL) (ml/hora/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Tiempo medio de residencia (TMR) (horas)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volumen de distribución (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Actividad del factor IX 168 h después de la administración (UI/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Aclaramiento = aclaramiento ajustado al peso corporal; Recuperación incremental = recuperación incremental 30 min después de la administración, Volumen de distribución = volumen de distribución en equilibrio ajustado al peso corporal. CV = coeficiente de variación.

Como cabía esperar, el aclaramiento ajustado al peso corporal en pacientes pediátricos y pacientes adolescentes fue superior al de los adultos. No fue necesario ajustar la dosis para los pacientes pediátricos o adolescentes en ensayos clínicos.

La media de los niveles mínimos en estado estacionario se muestran en la tabla 8; en base con todas las mediciones previas a la administración, registradas cada 8 semanas en estado estacionario para todos los pacientes a los que se administraba 40 UI/kg una vez a la semana.

Tabla 8 Media de los niveles mínimos* de Refixia (40 UI/kg) en estado estacionario

	0-6 años (PTP) N=12	7-12 años (PTP) N=13	13-17 años (PTP) N=9	18-65 años (PTP) N=20	0-5 años (PUP) N=51
Media estimada de los niveles mínimos del factor IX en UI/ml (IC del 95%)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)	0,17 (0,16; 0,18)

* Niveles mínimos de factor IX = actividad del factor IX medida antes de la siguiente dosis semanal (5 a 10 días después de la administración) en estado estacionario.

Se estudió la farmacocinética en 16 pacientes adultos y adolescentes de los cuales 6 presentaban un peso normal (IMC de entre 18,5 y 24,9 kg/m²) y 10 presentaban sobrepeso (IMC de entre 25 y 29,9 kg/m²). No se observaron diferencias claras en los perfiles farmacocinéticos entre los pacientes con peso normal y con sobrepeso.

En el ensayo con PTP y PUP pediátrico, los niveles valle medios del factor IX en estado estacionario se mantuvieron dentro del rango de hemofilia leve (es decir, 0,05–0,4 UI/ml), independientemente de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevó a cabo un estudio de neurotoxicidad con animales jóvenes para evaluar la neurotoxicidad potencial de Refixia cuando se administra por vía intravenosa 120-1 200 UI/kg/dos veces a la semana en ratas macho inmaduras de 3 a 13 semanas de edad (correspondiente a 2 a 16 años de edad en humanos), seguido de un periodo de 13 semanas sin tratamiento. Las dosis fueron entre 6 y 60 veces más altas que la dosis semanal clínica de 40 UI/kg. Se detectó PEG por tinción inmunohistoquímica en el plexo coroideo, la hipófisis, órganos circumventriculares y las neuronas motoras craneales. La dosificación de Refixia a ratas jóvenes no resultó en ningún efecto funcional o patológico según las mediciones realizadas con tests neuroconductuales/neurocognitivos, incluyendo la actividad motora, la función sensorial, el aprendizaje y la memoria así como el crecimiento, la maduración sexual y la fertilidad.

En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en monos, se observaron temblores corporales moderados y transitorios 3 horas después de la dosis y se redujeron a la hora. Estos temblores corporales se vieron con dosis de Refixia (3 750 UI/kg), que eran 90 veces superiores a la dosis recomendada en adultos (40 UI/kg). No se identificaron los mecanismos que provocaban los temblores. En los ensayos clínicos, no se han notificado temblores.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran ningún peligro para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos, se detectaron 40 kDa de polietilenglicol (PEG) en las células epiteliales de los plexos coroideos del cerebro mediante tinción inmunohistoquímica. Este hecho no se asoció con daño tisular o con signos clínicos anómalos.

En estudios de distribución y excreción en ratones y ratas, se demostró que la fracción de polietilenglicol de 40 kDa (PEG) de Refixia estaba ampliamente distribuida y eliminada de los órganos y excretado por plasma en la orina (42–56%) y heces (28–50%). De acuerdo a los datos modelo que utilizan semividas terminales observadas (15–49 días) en estudios de distribución de tejido en rata, la fracción de polietilenglicol de 40 kDa(PEG) alcanzará niveles de estado estacionario en todos los tejidos humanos en 1–4,5 años de tratamiento.

Los coeficientes de exposición al PEG en el plexo coroideo, medido en animales expuestos a niveles sin efectos adversos observables (NOAEL) frente a la exposición clínica al PEG prevista, oscilaron entre 5 veces en el estudio de neurotoxicidad en ratas jóvenes y 6 veces más en el estudio de toxicidad de dosis repetidas de 26 semanas de duración en ratas adultas.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Refixia, o estudios para determinar los efectos de Refixia en genotoxicidad, fertilidad, desarrollo o reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Cloruro de sodio
Histidina
Sacarosa (E 473)
Polisorbato 80 (E 433)
Manitol (E 421)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH) (E 524)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) (E 507)

Disolvente

Histidina
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH) (E 524)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) (E 507)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros o reconstituirse con soluciones para infusión distintas del disolvente de histidina suministrado.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir

30 meses. Durante el periodo de validez, Refixia se puede conservar a una temperatura de hasta 30 °C durante un solo periodo de hasta 1 año. Una vez que el medicamento se saca de la nevera, no se debe volver a refrigerar. Por favor, registre la fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente en el envase del medicamento.

Después de la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas si se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y durante 4 horas si se conserva a temperatura ambiente (≤ 30 °C) protegido de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, se debe utilizar el medicamento reconstituido inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad de los usuarios y normalmente no se recomienda conservarlo más de 4 horas a temperatura ambiente (≤ 30 °C) o 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C), a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Conservar el medicamento reconstituido en el vial.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación a temperatura ambiente y tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene:

- 1 vial de vidrio (tipo I) con polvo y un tapón de goma de clorobutilo
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución
- 1 jeringa precargada con 4 ml de disolvente de histidina con mecanismo de protección (polipropileno), un émbolo de goma (bromobutilo) y un capuchón en el extremo con un tapón (bromobutilo)
- 1 varilla del émbolo (polipropileno)

Tamaño de envase de 1.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Refixia se debe administrar por vía intravenosa después de la reconstitución del polvo con el disolvente suministrado en la jeringa. Después de la reconstitución, la solución es transparente y el líquido incoloro a ligeramente amarillo, libre de partículas visibles. El medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. No utilice la solución si tiene aspecto turbio o presenta depósitos. Conservar el medicamento reconstituido en el vial.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver el prospecto.

La velocidad de administración se debe determinar de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, hasta alcanzar una velocidad de inyección máxima de 4 ml/min.

También necesita un equipo de infusión (tubos y aguja mariposa), toallitas estériles impregnadas en alcohol, gasas y tiritas. Estos materiales no están incluidos en el envase de Refixia.

Utilice siempre una técnica aséptica.

Eliminación

Después de la inyección, deseche con seguridad la jeringa con el equipo de infusión y el vial con el adaptador del vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1193/001
EU/1/17/1193/002
EU/1/17/1193/003
EU/1/17/1193/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02/junio/2017
Fecha de la última renovación: 21/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Novo Nordisk A/S
Brennum Park 25K
DK-3400 Hillerød
Dinamarca

Novo Nordisk A/S
Hagedornsvej 1
DK-2820 Gentofte
Dinamarca

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Con el fin de investigar los efectos potenciales de la acumulación de PEG en el plexo coroideo del cerebro y en otros tejidos/órganos, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio observacional posautorización de seguridad derivado de un registro de pacientes con Hemofilia según un protocolo acordado.	Presentación de los resultados del estudio. Q2-2028

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Refixia 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

nonacog beta pegol
(factor IX de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

Polvo: 500 UI de nonacog beta pegol (aprox. 125 UI/ml tras la reconstitución),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: cloruro de sodio, histidina, sacarosa, polisorbato 80, manitol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

Disolvente: histidina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

El envase contiene: 1 vial de polvo, 4 ml de disolvente en una jeringa precargada, 1 varilla del émbolo y 1 adaptador del vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía intravenosa, tras reconstitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único de hasta 1 año. Si se ha conservado a temperatura ambiente, no debe volver a refrigerarlo

Fecha de retirada de la nevera: _____

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1193/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Refixia 500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Refixia 500 UI polvo para solución inyectable

nonacog beta pegol

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 UI

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Refixia 1 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

nonacog beta pegol
(factor IX de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

Polvo: 1 000 UI de nonacog beta pegol (aprox. 250 UI/ml tras la reconstitución),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: cloruro de sodio, histidina, sacarosa, polisorbato 80, manitol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

Disolvente: histidina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

El envase contiene: 1 vial de polvo, 4 ml de disolvente en una jeringa precargada, 1 varilla del émbolo y 1 adaptador del vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía intravenosa, tras reconstitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único de hasta 1 año. Si se ha conservado a temperatura ambiente, no debe volver a refrigerarlo

Fecha de retirada de la nevera: _____

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1193/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Refixia 1 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Refixia 1 000 UI polvo para solución inyectable

nonacog beta pegol

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 000 UI

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Refixia 2 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

nonacog beta pegol
(factor IX de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

Polvo: 2 000 UI de nonacog beta pegol (aprox. 500 UI/ml tras la reconstitución),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: cloruro de sodio, histidina, sacarosa, polisorbato 80, manitol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

Disolvente: histidina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

El envase contiene: 1 vial de polvo, 4 ml de disolvente en una jeringa precargada, 1 varilla del émbolo y 1 adaptador del vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía intravenosa, tras reconstitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único de hasta 1 año. Si se ha conservado a temperatura ambiente, no debe volver a refrigerarlo

Fecha de retirada de la nevera: _____

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1193/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Refixia 2 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Refixia 2 000 UI polvo para solución inyectable

nonacog beta pegol

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 000 UI

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Refixia 3 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

nonacog beta pegol
(factor IX de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO ACTIVO

Polvo: 3 000 UI de nonacog beta pegol (aprox. 750 UI/ml tras la reconstitución),

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: cloruro de sodio, histidina, sacarosa, polisorbato 80, manitol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

Disolvente: histidina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

El envase contiene: 1 vial de polvo, 4 ml de disolvente en una jeringa precargada, 1 varilla del émbolo y 1 adaptador del vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía intravenosa, tras reconstitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único de hasta 1 año. Si se ha conservado a temperatura ambiente, no debe volver a refrigerarlo

Fecha de retirada de la nevera: _____

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1193/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Refixia 3 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Refixia 3 000 UI polvo para solución inyectable

nonacog beta pegol

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 000 UI

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Refixia

Solución de histidina

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4 ml

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Refixia 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Refixia 1 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Refixia 2 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Refixia 3 000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
nonacog beta pegol

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Refixia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Refixia
3. Cómo usar Refixia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Refixia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Refixia y para qué se utiliza

Qué es Refixia

Refixia contiene el principio activo nonacog beta pegol. Es una versión del factor IX de acción prolongada. El factor IX es una proteína que se encuentra de forma natural en la sangre y que ayuda a detener el sangrado.

Para qué se utiliza Refixia

Refixia se utiliza para tratar y prevenir episodios de sangrado en pacientes de todos los grupos de edad con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

En los pacientes con hemofilia B, el factor IX falta o bien no funciona correctamente. Refixia sustituye este factor IX que falta o no funciona correctamente y ayuda a que la sangre forme coágulos en el lugar del sangrado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Refixia

No use Refixia

- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a las proteínas de hámster.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores o no está seguro de ello, consulte a su médico antes de usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Trazabilidad

Es importante mantener un registro del número de lote de Refixia. Por lo que, cada vez que obtenga una nueva caja de Refixia, debe apuntar la fecha y el número de lote (que figura en el envase después de Lote) y guardar esta información en un lugar seguro.

Reacciones alérgicas y desarrollo de inhibidores

Existe un riesgo mínimo de que se pueda producir una reacción alérgica repentina y grave (p. ej., una reacción anafiláctica) a Refixia. Detenga la inyección y póngase en contacto con su médico o con el servicio de urgencias de inmediato si presenta signos de una reacción alérgica, como erupción, habones, ronchas, picor en amplias zonas de la piel, enrojecimiento y/o hinchazón de los labios, la lengua, la cara o las manos, dificultad para tragar o respirar, falta de aire, sibilancias, opresión en el pecho, piel pálida y fría, palpitaciones y/o mareo.

Es posible que su médico deba tratarle rápidamente estas reacciones. Es posible que su médico también le haga un análisis de sangre para comprobar si ha desarrollado inhibidores del factor IX (anticuerpos neutralizantes) frente a su medicamento, ya que los inhibidores se pueden desarrollar junto con reacciones alérgicas. Si desarrolla dichos inhibidores, podría tener un mayor riesgo de experimentar reacciones alérgicas repentina y graves (p. ej., una reacción anafiláctica) durante el tratamiento futuro con factor IX.

Debido al riesgo de experimentar reacciones alérgicas con el factor IX, su tratamiento inicial con Refixia se debe llevar a cabo en un centro sanitario o en presencia de un profesional sanitario que pueda proporcionarle la atención sanitaria adecuada a reacciones alérgicas si fuera necesario.

Hable con su médico inmediatamente si el sangrado no se detiene como se esperaba o si debe aumentar de forma significativa la cantidad de Refixia que necesita para detener un sangrado. Su médico le hará un análisis de sangre para comprobar si ha desarrollado inhibidores (anticuerpos neutralizantes) frente a Refixia. El riesgo de desarrollar inhibidores es mayor en las personas a las que no se ha tratado antes con medicamentos con factor IX, generalmente en los niños pequeños.

Coágulos de sangre

Informe a su médico si le ocurre alguna de las siguientes circunstancias, ya que el riesgo de formación de coágulos de sangre aumenta durante el tratamiento con Refixia:

- se ha sometido a una intervención quirúrgica recientemente
- tiene alguna otra enfermedad grave, como enfermedad hepática, enfermedad cardiaca o cáncer
- presenta factores de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiaca, como tensión arterial alta, obesidad o tabaquismo.

Enfermedad renal (síndrome nefrótico)

Existe un riesgo mínimo de desarrollar una enfermedad renal específica llamada "síndrome nefrótico" tras la administración de dosis elevadas de factor IX en pacientes con hemofilia B e inhibidores del factor IX, así como con antecedentes de reacciones alérgicas.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si tiene un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), podría desarrollar infecciones o coágulos de sangre en el lugar de inserción del catéter.

Otros medicamentos y Refixia

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Refixia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Refixia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Refixia contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”. En caso de tratamiento con viales múltiples, se debe tener en consideración el contenido total de sodio.

3. Cómo usar Refixia

Un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia B iniciará el tratamiento con Refixia. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico sobre cómo utilizar Refixia.

Su médico calculará su dosis adecuada en función de su peso y de para qué se esté utilizando el medicamento.

Prevención del sangrado

La dosis normal de Refixia es 40 unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal. Se administra mediante inyección una vez a la semana. Su médico puede elegir otra dosis o cambiar la frecuencia con la que debe administrarse las inyecciones, de acuerdo a sus necesidades.

Tratamiento del sangrado

La dosis normal de Refixia es 40 unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal. Es posible que, en función de la localización y la gravedad del sangrado, necesite una dosis mayor (80 UI por kg) o inyecciones adicionales. Consulte con su médico la dosis y el número de inyecciones que necesita.

Uso en niños y adolescentes

Refixia se puede utilizar en niños y adolescentes de todas las edades. La dosis en niños y adolescentes también se calcula en función del peso corporal y es la misma dosis que para los adultos.

Cómo se administra Refixia

Refixia está disponible en polvo y disolvente para preparar una solución (reconstitución) y se debe inyectar en una vena. Ver “Instrucciones para utilizar Refixia” para obtener más información.

Si usa más Refixia del que debe

Si usa más Refixia del que debe, contacte con su médico.

Si debe aumentar de forma significativa la cantidad de Refixia que necesita para detener un sangrado, informe a su médico inmediatamente. Para más información, ver sección 2 “Reacciones alérgicas y desarrollo de inhibidores”.

Si olvidó usar Refixia

Si olvidó una dosis, inyéctese la dosis omitida en cuanto se acuerde. No se administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si tiene alguna duda contacte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Refixia

Si interrumpe el tratamiento con Refixia dejará de estar protegido frente al sangrado o es posible que un sangrado ya existente no se detenga. No interrumpa el tratamiento con Refixia sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Es posible que se produzcan reacciones alérgicas con este medicamento.

Si se producen reacciones alérgicas repentinas y graves (p. ej., reacciones anafilácticas), es necesario detener la inyección inmediatamente. Si presenta alguno de los siguientes síntomas tempranos de una reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), póngase en contacto con su médico o con el servicio de urgencias inmediatamente:

- dificultad para tragar o respirar
- falta de aire o sibilancias
- opresión en el pecho
- enrojecimiento y/o hinchazón de los labios, la lengua, la cara o las manos
- erupciones, habones, ronchas o picor
- piel pálida y fría, palpitaciones y/o mareos (presión sanguínea baja).

Para niños no tratados previamente con medicamentos de factor IX, la generación de inhibidores (ver sección 2) es frecuente (hasta 1 de cada 10 pacientes). Si esto ocurre, la medicación puede dejar de funcionar adecuadamente y su hijo puede experimentar un sangrado persistente. Si esto ocurre, debe contactar a su médico inmediatamente.

Se han observado los siguientes efectos adversos con Refixia:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Esto puede llegar a ser grave y podría poner en peligro su vida (reacciones anafilácticas)
- picor (prurito)
- reacciones cutáneas en el lugar de inyección
- náuseas
- sentirse muy cansado
- sarpullido
- los niños no tratados previamente con medicamentos de factor IX: anticuerpos neutralizantes (inhibidores), reacciones anafilácticas.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- palpitaciones
- sofocos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Refixia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Refixia después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en las etiquetas del vial y de la jeringa precargada después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Refixia puede estar fuera de la nevera durante un periodo máximo de 1 año y conservarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C). Anote en el envase la fecha en la que sacó Refixia de la nevera y lo puso a temperatura ambiente. La nueva fecha de caducidad nunca debe ser posterior a la que aparece en el cartonaje. Tire este medicamento si no lo ha utilizado antes de la nueva fecha de caducidad. Después de conservar el medicamento a temperatura ambiente, no vuelva a meterlo en la nevera.

Use la inyección inmediatamente después de preparar la solución (reconstitución). Si no puede utilizarla inmediatamente, debe usarla en un plazo de 24 horas si la conserva en nevera entre 2 °C y 8 °C o en un plazo de 4 horas si la conserva fuera de la nevera a una temperatura máxima de 30 °C.

El polvo del vial es un polvo de blanco a blanquecino. Si el color del polvo ha cambiado, no lo utilice.

La solución reconstituida es transparente e incolora a ligeramente amarilla. No utilice la solución reconstituida si observa que contiene partículas o decoloración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Refixia

- El principio activo es nonacog beta pegol (factor IX de coagulación humano [ADNr] pegilado). Cada vial de Refixia contiene 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI o 3 000 UI de nonacog beta pegol, que se corresponden con aproximadamente 125 UI/ml, 250 UI/ml, 500 UI/ml o 750 UI/ml respectivamente tras la reconstitución con el disolvente de histidina.
- Los demás componentes del polvo son cloruro de sodio, histidina, sacarosa, polisorbato 80, manitol, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico. Ver sección 2 “Refixia contiene sodio”.
- Los componentes del disolvente esterilizado son histidina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

Aspecto de Refixia y contenido del envase

- Refixia se suministra como polvo y disolvente para solución inyectable (500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI o 3 000 UI de polvo en un vial y 4 ml de disolvente en una jeringa precargada, una varilla de émbolo con un adaptador de vial; tamaño de envase de 1).
- El polvo es de blanco a blanquecino y el disolvente es transparente e incoloro.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones para utilizar Refixia

Lea atentamente estas instrucciones antes de usar Refixia.

Refixia se suministra en forma de polvo. Antes de la inyección se debe preparar una solución (reconstituida) con el disolvente suministrado en la jeringa. El disolvente es una solución de histidina. La solución reconstituida se debe inyectar en una vena (inyección intravenosa [IV]). Los elementos de este envase están diseñados para reconstituir e inyectar Refixia.

También necesitará un equipo de infusión intravenosa (tubos y aguja mariposa), toallitas estériles con alcohol, gasas y tiritas. Estos materiales no se incluyen en el envase de Refixia.

No utilice el equipo sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermero.

Lávese siempre las manos y asegúrese siempre de que el área a su alrededor esté limpia.

Al preparar e inyectar el medicamento directamente en las venas, es importante **usar una técnica limpia y sin gérmenes (aséptica)**. Una técnica incorrecta puede introducir gérmenes capaces de infectar la sangre.

No abra el equipo hasta que esté listo para usarlo.

No utilice el equipo si se ha caído o si está dañado. Utilice un envase nuevo en su lugar.

No utilice el equipo si ha caducado. Utilice un envase nuevo en su lugar. La fecha de caducidad está impresa en el embalaje exterior, el vial, el adaptador del vial y la jeringa precargada.

No utilice el equipo si sospecha que está contaminado. Utilice un envase nuevo en su lugar.

No deseche ningún elemento hasta que se haya inyectado la solución reconstituida.

El equipo es de un solo uso.

Contenido

El envase contiene:

- 1 vial con polvo Refixia
- 1 adaptador del vial
- 1 jeringa precargada con disolvente
- 1 varilla del émbolo (colocada debajo de la jeringa)

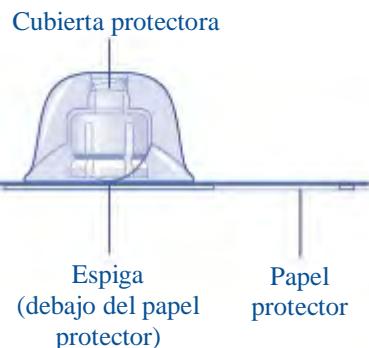
Aspecto general

Vial con polvo Refixia

Capuchón Tapón de goma
de plástico (debajo del capuchón
de plástico)



Adaptador del vial



Jeringa precargada con disolvente

Punta de la jeringa
(debajo del tapón de
la jeringa) Émbolo

Escala

Tapón de la
jeringa

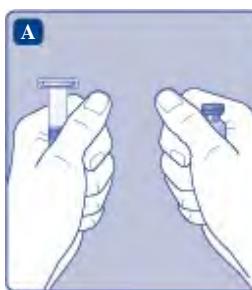


Varilla del émbolo



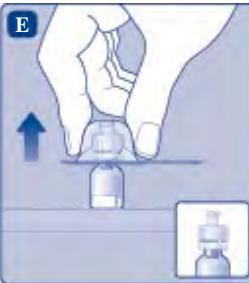
1. Prepare el vial y la jeringa

- **Prepare el número de envases de Refixia que necesite.**
- **Compruebe la fecha de caducidad.**
- **Compruebe el nombre, la concentración y el color** del envase para comprobar que contenga el producto correcto.
- **Lávese las manos** y séquelas correctamente con una toalla limpia o al aire.
- Saque el vial, el adaptador del vial y la jeringa precargada del envase. **Deje la varilla del émbolo sin tocar en el envase.**
- **Lleve el vial y la jeringa precargada a temperatura ambiente.** Puede hacerlo manteniendo ambos en las manos hasta que sienta que están a la misma temperatura que sus manos.
- **No utilice ningún otro sistema para calentar** el vial y la jeringa precargada.



- **Quite el capuchón de plástico** del vial. Si el capuchón de plástico está suelto o falta, no utilice el vial.
- **Limpie el tapón de goma con una toallita estéril con alcohol** y deje que se seque al aire unos segundos antes de usarlo para asegurarse de que esté tan libre de gérmenes como sea posible.
- **No toque el tapón de goma con los dedos, ya que esto puede transferir gérmenes.**



<p>2. Coloque el adaptador del vial</p> <ul style="list-style-type: none"> Quite el papel protector del adaptador del vial. <p>Si el papel protector no está totalmente sellado o si está roto, no utilice el adaptador del vial.</p> <p>No saque el adaptador del vial de la cubierta protectora con los dedos. Si toca la espiga del adaptador del vial, puede transferirle gérmenes de sus dedos.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Ponga el vial sobre una superficie plana y dura. Ponga la cubierta protectora boca abajo y coloque el adaptador del vial a presión sobre el vial. <p>Una vez unido, no retire del vial el adaptador del vial.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Comprima ligeramente la cubierta protectora entre los dedos pulgar e índice, tal como se muestra. <p>Quite la cubierta protectora del adaptador del vial.</p> <p>No quite el adaptador del vial del vial al quitar la cubierta protectora.</p>	
<p>3. Monte la varilla del émbolo y la jeringa</p> <ul style="list-style-type: none"> Sujete la varilla del émbolo por el extremo ancho y sáquela del envase. No toque los lados ni la rosca de la varilla del émbolo. Si toca los lados o la rosca, les puede transferir gérmenes de sus dedos. Conecte inmediatamente la varilla del émbolo con la jeringa girándola en el sentido de las agujas del reloj dentro del émbolo en el interior de la jeringa precargada hasta que note resistencia. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Quite el tapón de la jeringa precargada doblándolo hacia abajo hasta que se rompa la perforación. • No toque la punta de la jeringa debajo del tapón de la jeringa. Si toca la punta de la jeringa, le puede transferir gérmenes de sus dedos. <p>Si el tapón de la jeringa está suelto o falta, no utilice la jeringa precargada.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Enrosque la jeringa precargada con firmeza en el adaptador del vial hasta que se sienta resistencia. 	
<p>4. Reconstituya el polvo con el disolvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete la jeringa precargada ligeramente inclinada con el vial apuntando hacia abajo. • Presione la varilla del émbolo para inyectar todo el disolvente en el vial. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga la varilla del émbolo presionada y remueva suavemente el vial hasta que el polvo se haya disuelto. <p>No agite el vial, ya que esto produciría espuma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compruebe la solución reconstituida. Debe ser transparente e incolora a ligeramente amarilla y no debe haber partículas visibles. Si observa partículas o un cambio de color, no la utilice. Utilice un envase nuevo en su lugar. 	
<p>Se recomienda usar Refixia inmediatamente después de reconstituirlo, ya que, si se deja, el medicamento puede dejar de ser estéril y podría causar infecciones.</p> <p>Si no puede usar la solución de Refixia reconstituida inmediatamente, debe usarla en un plazo de 4 horas si está conservada a temperatura ambiente (hasta 30 °C) y en un plazo de 24 horas si está conservada en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conserve el producto reconstituido en el vial.</p> <p>No congele la solución de Refixia reconstituida ni la guarde en jeringas.</p> <p>Guarde la solución de Refixia reconstituida alejada de la luz directa.</p>	

I

Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos **A** a **J** con más viales, adaptadores de vial y jeringas precargadas hasta alcanzar la dosis necesaria.

- **Mantenga la varilla del émbolo totalmente presionada hacia dentro.**
- **Dele la vuelta a la jeringa** con el vial cabeza abajo.
- **Deje de empujar la varilla del émbolo y deje que retroceda** por sí misma mientras la solución reconstituida llena la jeringa.
- **Tire de la varilla del émbolo ligeramente hacia abajo** para hacer pasar la solución reconstituida hacia la jeringa.
- **Si solo necesita una parte del vial, utilice la escala de la jeringa para ver la cantidad de solución reconstituida que ha retirado, tal como le haya indicado su médico o enfermero.**

Si en algún momento hay aire en la jeringa, inyecte el aire de nuevo en el vial.

- Mientras sujeta el vial cabeza abajo, **golpee suavemente la jeringa** para que las posibles burbujas suban a la parte superior.
- **Empuje la varilla del émbolo** lentamente hasta que se hayan eliminado todas las burbujas.



- **Desenrosque el adaptador** con el vial.
- **No toque la punta de la jeringa.** Si toca la punta de la jeringa, le puede transferir gérmenes de sus dedos.



5. Inyecte la solución reconstituida

Ahora Refixia está listo para ser inyectado en una vena.

- Inyecte la solución reconstituida siguiendo las instrucciones de su médico o enfermero.
- Inyecte lentamente de 1 a 3 minutos.
- No mezcle Refixia con ninguna otra solución para infusión ni medicamento por vía intravenosa.

Inyección de Refixia a través de conectores sin aguja para catéteres intravenosos (IV)

Precaución: la jeringa precargada es de cristal y está diseñada para ser compatible con conexiones luer-lock estándar. Algunos conectores sin aguja que presentan una espiga interna son

incompatibles con la jeringa precargada. Esta incompatibilidad puede impedir la administración del medicamento y/u originar un daño del conector sin aguja.

Inyección de la solución a través de un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) como un catéter venoso central o un puerto subcutáneo:

- Utilice una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica). Siga las instrucciones para el uso adecuado de su conector y DAVC con el asesoramiento de su médico o enfermero.
- La inyección en un DAVC puede requerir utilizar una jeringa de plástico estéril de 10 ml para extraer la solución reconstituida. Esto se debe llevar a cabo justo después del paso J.
- Si es necesario enjuagar la línea DAVC antes o después de la inyección de Refixia, utilice una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml.

Eliminación

- **Después de la inyección, deseche con seguridad** toda la solución de Refixia no utilizada, la jeringa con el equipo de infusión intravenosa, el vial con el adaptador del vial y los demás residuos siguiendo las indicaciones de su farmacéutico.

No lo tire a la basura doméstica.



No desmonte el equipo antes de eliminarlo.

No reutilice el equipo.