

**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 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
Refixia 2000 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 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 1000 UI de nonacog beta pegol\*.

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

### Refixia 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 2000 UI de nonacog beta pegol\*.

Después de la reconstitución, 1 ml de Refixia contiene aproximadamente 500 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 152 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 de 12 años en adelante con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

### 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.

#### Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Refixia en pacientes no tratados previamente.

#### 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 por encima del 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 (como Cephascreen) apto para su uso con Refixia. Los resultados de los análisis de coagulación de una fase para factores modificados de acción prolongada dependen enormemente 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 sobrestimación severa de la actividad del factor IX (más del 400%). Por lo tanto, se deben evitar los reactivos con base de sílice. Se recomienda colaborar con un laboratorio de referencia cuando no se disponga de un método cromogénico ni de un análisis 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 deben 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**

| <b>Grado de la hemorragia</b>  | <b>Dosis de Refixia recomendada en UI/kg</b> | <b>Recomendaciones de dosificación</b>               |
|--|--|--|
| Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral.<br><br>Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma. | 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**

| <b>Tipo de procedimiento quirúrgico</b>             | <b>Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal</b> | <b>Recomendaciones de dosificación</b>  |
|---|--|---|
| 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.<br><br>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 adolescentes (entre 12 y 18 años) son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal. No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de Refixia en niños menores de 12 años.

### 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 produjesen síntomas 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 (ADNr), 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 posibles 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

Refixia no está indicado para uso en niños (menores de 12 años). Las advertencias y precauciones indicadas son aplicables a adultos y adolescentes (entre 12 y 18 años).

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial; esto es, esencialmente “exento 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

Se han observado raramente con medicamentos con factor IX recombinante 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, cosquilleo, vómitos, sibilancias) 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 neutralizadores (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 de sexo masculino con hemofilia B moderada o grave tratados previamente, se expusieron a Refixia durante un total de 170 pacientes-años.

**Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas en ensayos clínicos**

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>                       | <b>Reacción adversa</b>   | <b>Frecuencia</b>   |
|---|---|---|
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Hipersensibilidad<br>Anafilaxia<br>Inhibidores                  | Poco frecuentes<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida |
| Trastornos cardiacos  | Palpitaciones   | Poco frecuentes   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas   | Frecuentes  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Prurito*  | Frecuentes  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga<br>Acaloramiento<br>Reacciones en la zona de inyección** | Frecuentes<br>Poco frecuentes<br>Frecuentes                         |

\*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

En un ensayo en curso con pacientes sin tratamiento previo, se ha producido anafilaxia en un marco temporal cercano al desarrollo de inhibidores del factor IX tras el tratamiento con Refixia. No hay datos suficientes para aportar información sobre la incidencia de inhibidor en pacientes sin tratamiento previo.

#### Población pediátrica

Refixia está indicado en pacientes de 12 años de edad en adelante. No se ha observado diferencia en el perfil de seguridad de Refixia entre pacientes adolescentes (entre 12 y 18 años) tratados previamente y pacientes 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 de factor IX activada original.

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 de la coagulación de la sangre hereditaria ligada al sexo 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 finalizado incluía un ensayo de fase 1 y cuatro ensayos de fase 3 multicéntricos, no controlados.

##### Profilaxis

Se trataron cincuenta y cuatro pacientes de todos los grupos de edad con una dosis en profilaxis semanal de 40 UI/kg. De estos, 23 pacientes (43%) no experimentaron episodios hemorrágicos.

##### 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. 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 la tasa anual de hemorragias general (Annual Bleeding Rate, ABR) 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).



Cabe indicar, que la ABR no es comparable entre los distintos concentrados de factor ni entre los distintos ensayos clínicos.

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 afectadas 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%) dejaron de estar afectadas.

#### 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

No está indicado el uso de Refixia en niños menores de 12 años (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso en pediatría).

Se ha llevado a cabo un ensayo que incluía 25 pacientes pediátricos previamente tratados (de 0 a 12 años) que recibieron una dosis en profilaxis de 40 UI/kg una vez a la semana.

En los niños de entre 0 y 12 años de edad, la mediana (IQR) de la tasa anual de hemorragias fue de 1,00 (0,00; 2,06) y la tasa de hemorragias espontáneas fue de 0,00 (0,00; 0,00).

Para el tratamiento de las hemorragias en pacientes pediátricos, la tasa de éxito global (definida como excelente o buena) fue del 93% (39 de 42 hemorragias); donde 36 (86%) hemorragias se detuvieron con 1 inyección y 5 (12%) hemorragias se detuvieron con 2 inyecciones de Refixia.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para completar el ensayo con Refixia en pacientes sin tratamiento previo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### 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. 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 fue del 93% (551 de 591). De las 597 hemorragias tratadas observadas en 79 (75%) de los 105 pacientes, 521 (87%) hemorragias se detuvieron con 1 inyección y 60 (10%) hemorragias se detuvieron 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

Tres estudios, de los cuales uno estuvo dedicado a cirugía, incluyeron en total 15 intervenciones de cirugía mayor y 26 de cirugía menor (pacientes de entre 13 y 56 años de edad). El efecto hemostático de Refixia durante la cirugía se confirmó con una tasa de éxito del 100% en las 15 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 tratados previamente con hemofilia B (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 4.

**Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Refixia (40 UI/kg) en adolescentes y adultos (media geométrica [CV%]).**

| Parámetro farmacocinético  | 13-17 años<br>N = 3 | $\geq 18$ años<br>N = 6 |
|--|---------------------|-------------------------|
| Semivida ( $t_{1/2}$ ) (horas)                                     | 103 (14)            | 115 (10)                |
| Recuperación Incremental (UI/ml por UI/kg)                         | 0,018 (28)          | 0,019 (20)              |
| Área bajo la curva (AUC) <sub>0-168 h</sub> (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 ( $V_{ss}$ ) (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 5. No está indicado el uso de Refixia en niños menores de 12 años.

**Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos de una dosis única de Refixia (40 UI/kg) por edad (media geométrica [CV%])**

| <b>Parámetro farmacocinético</b>                                   | <b>0-6 años<br/>N = 12</b> | <b>7-12 años<br/>N = 13</b> | <b>13-17 años<br/>N = 3</b> | <b>≥18 años<br/>N = 6</b> |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Semivida ( $t_{1/2}$ ) (horas)                                     | 70 (16)                    | 76 (26)                     | 89 (24)                     | 83 (23)                   |
| Recuperación Incremental (UI/ml por UI/kg)                         | 0,015 (7)                  | 0,016 (16)                  | 0,020 (15)                  | 0,023 (11)                |
| Área bajo la curva ( $AUC$ ) <sub>inf</sub> (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 6; 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. No está indicado el uso de Refixia en niños menores de 12 años.

**Tabla 6 Media de los niveles mínimos\* de Refixia (40 UI/kg) en estado estacionario**

|  | <b>0-6 años<br/>N = 12</b> | <b>7-12 años<br/>N = 13</b> | <b>13-17 años<br/>N = 9</b> | <b>18-65 años<br/>N = 20</b> |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Media de la concentración mínima estimada de factor IX en UI/ml (IC del 95%) | 0,15<br>(0,13;0,18)        | 0,19<br>(0,16;0,22)         | 0,24<br>(0,20;0,28)         | 0,29<br>(0,26;0,33)          |

\* 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/m<sup>2</sup>) y 10 presentaban sobrepeso (IMC de entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>). No se observaron diferencias claras en los perfiles farmacocinéticos entre los pacientes con peso normal y con sobrepeso.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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 no clínicos 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 (44–56%) 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 1–2 años de tratamiento.

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

2 años. Durante el periodo de validez, Refixia se puede conservar a una temperatura de hasta 30 °C durante un solo periodo de hasta 6 meses. 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 ( $\leq 30$  °C).

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 ( $\leq 30$  °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.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

Conservar en el embalaje original 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, 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.

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

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

Fecha de la primera autorización: 2 de junio de 2017

Fecha de la última renovación:

#### **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 (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs 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 de posautorización**



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

| <b>Descripción</b>  | <b>Fecha límite</b>                                    |
|---|--|
| 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.<br>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 sódico, histidina, sacarosa, polisorbato 80, manitol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

Disolvente: histidina, agua para soluciones 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 6 meses.  
Si se ha conservado a temperatura ambiente, no debe volver a refrigerarlo

Fecha de retirada de la nevera: \_\_\_\_\_

Conservar en el embalaje original 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 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

nonacog beta pegol  
(factor IX de coagulación recombinante)

### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Polvo: 1000 UI de nonacog beta pegol (aprox. 250 UI/ml tras la reconstitución),

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**Polvo:**

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

Disolvente: histidina, agua para soluciones 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 6 meses.  
Si se ha conservado a temperatura ambiente, no debe volver a refrigerarlo

Fecha de retirada de la nevera: \_\_\_\_\_

Conservar en el embalaje original 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 1000 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 1000 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**

1000 UI

**6. OTROS**

Novo Nordisk A/S

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartonaje**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Refixia 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

nonacog beta pegol  
(factor IX de coagulación recombinante)

### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Polvo: 2000 UI de nonacog beta pegol (aprox. 500 UI/ml tras la reconstitución),

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**Polvo:**

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

Disolvente: histidina, agua para soluciones 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 a 30 °C) durante un periodo único de hasta 6 meses.  
Si se ha conservado a temperatura ambiente, no debe volver a refrigerarlo

Fecha de retirada de la nevera: \_\_\_\_\_

Conservar en el embalaje original 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 2000 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 2000 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**

2000 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 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable** **Refixia 2000 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 12 años de edad en adelante con hemofilia B (deficiencia congénita de 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 que no 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 repentinas 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 cardíaca o cáncer
- presenta factores de riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca, 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”.

### **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 debe utilizar en adolescentes (12 años en adelante). La dosis en 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 en 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)

### **Se han observado los siguientes efectos adversos con Refixia:**

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

- picor (prurito)
- reacciones cutáneas en el lugar de inyección
- náuseas
- sentirse muy cansado.

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

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Esto puede llegar a ser grave y podría poner en peligro su vida (reacciones anafilácticas)
- palpitaciones
- sofocos.

**Efectos adversos de frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- anticuerpos neutralizantes (inhibidores)
- reacciones anafilácticas

### **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 – 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Refixia puede estar fuera de la nevera durante un periodo máximo de 6 meses 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. 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, 1000 UI o 2000 UI de nonacog beta pegol, que se corresponden con aproximadamente 125 UI/ml, 250 UI/ml o 500 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.
- 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, 1000 UI o 2000 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)

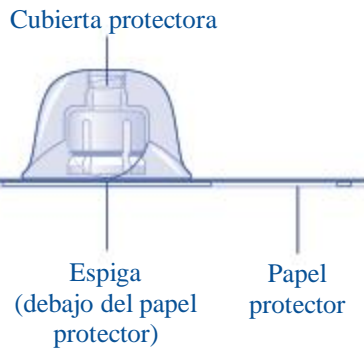
## Aspecto general

### Vial con polvo Refixia

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



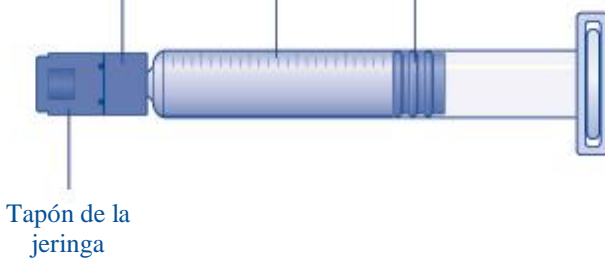
### Adaptador del vial



### Jeringa precargada con disolvente

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

Escala



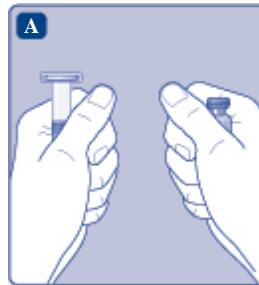


### Varilla del émbolo



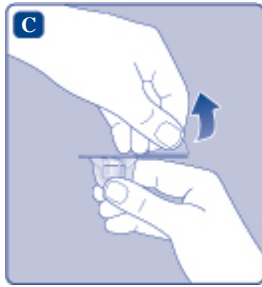

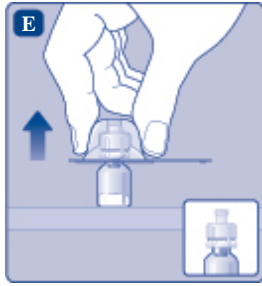
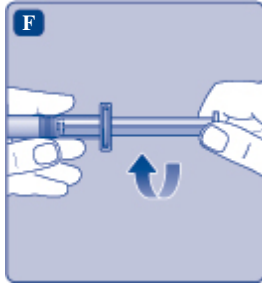
#### 1. Prepare el vial y la jeringa

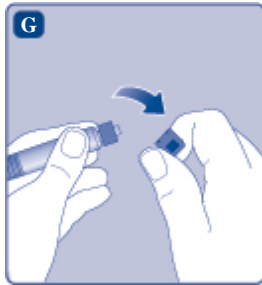
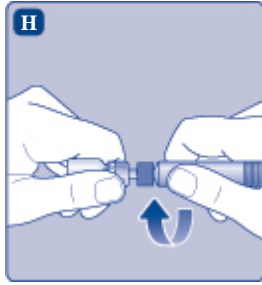


- **Prepare el número de envases de Refixia que necesite.**
- **Compruebe la fecha de caducidad.**
- **Compruebe el nombre, la concentración y el color** del envase para comprobar que contenga el producto correcto.
- **Lávese las manos** y séquelas correctamente con una toalla limpia o al aire.
- Saque 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 flojo 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><b>2. Coloque el adaptador del vial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quite el papel protector del adaptador del vial.</b></li> </ul> <p><b>Si el papel protector no está totalmente sellado o si está roto, no utilice el adaptador del vial.</b></p> <p><b>No saque el adaptador del vial de la cubierta protectora con los dedos.</b><br/>Si toca la espiga del adaptador del vial, puede transferirle gérmenes de sus dedos.</p>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ponga el vial sobre una superficie plana y dura.</b></li> <li>• <b>Ponga la cubierta protectora boca abajo</b> y coloque el adaptador del vial a presión sobre el vial.</li> </ul> <p><b>Una vez unido, no retire del vial el adaptador del vial.</b></p>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Comprima ligeramente la cubierta protectora</b> entre los dedos pulgar e índice, tal como se muestra.</li> </ul> <p><b>Quite la cubierta protectora del adaptador del vial.</b></p> <p><b>No quite el adaptador del vial al quitar la cubierta protectora.</b></p>   |   |
| <p><b>3. Monte la varilla del émbolo y la jeringa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujete la varilla del émbolo por el extremo ancho y sáquela del envase. <b>No toque los lados ni la rosca de la varilla del émbolo.</b> Si toca los lados o la rosca, les puede transferir gérmenes de sus dedos.</li> <li>• Conecte <b>inmediatamente</b> la varilla del émbolo con la jeringa girándola hacia la derecha dentro del émbolo en el interior de la jeringa precargada hasta que note resistencia.</li> </ul> |  |

|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quite el tapón de la jeringa</b> precargada doblándolo hacia abajo hasta que se rompa la perforación.</li> <li>• <b>No toque la punta de la jeringa debajo del tapón de la jeringa.</b> Si toca la punta de la jeringa, le puede transferir gérmenes de sus dedos.</li> </ul> <p><b>Si el tapón de la jeringa está flojo o falta, no utilice la jeringa precargada.</b></p>  |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Enrosque la jeringa precargada con firmeza</b> en el adaptador del vial hasta que se sienta resistencia.</li> </ul>  |    |
| <p><b>4. Reconstituya el polvo con el disolvente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sujete la jeringa precargada ligeramente inclinada</b> con el vial apuntando hacia abajo.</li> <li>• <b>Presione la varilla del émbolo</b> para inyectar todo el disolvente en el vial.</li> </ul>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mantenga la varilla del émbolo presionada y remueva</b> suavemente el vial hasta que el polvo se haya disuelto.</li> </ul> <p><b>No agite el vial, ya que esto produciría espuma.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Compruebe la solución reconstituida.</b> Debe ser transparente e incolora y no debe haber partículas visibles. <b>Si se ve turbia o contiene partículas, no la utilice.</b> Utilice un envase nuevo en su lugar.</li> </ul>  |  |
| <p><b>Se recomienda usar Refixia inmediatamente después de reconstituirlo,</b> ya que, si se deja, el medicamento puede dejar de ser estéril y podría causar infecciones.</p> <p><b>Si no puede usar la solución de Refixia reconstituida inmediatamente,</b> 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><b>No congele la solución de Refixia reconstituida ni guardarla en jeringas.</b></p> <p><b>Guarde la solución de Refixia reconstituida alejada de la luz directa.</b></p> |  |



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.

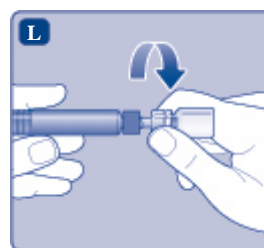
- **Mantenga la varilla del émbolo totalmente presionada hacia dentro.**
- **Dele la vuelta a la jeringa** con el vial cabeza abajo.
- **Deje de empujar la varilla del émbolo y deje que retroceda** por sí misma mientras la solución reconstituida llena la jeringa.
- **Tire de la varilla del émbolo ligeramente 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 solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml.

### Eliminación

- **Después de la inyección, deseche con seguridad** toda la solución 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.**