

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Refixia 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Refixia 1 000 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.

*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 (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 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 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 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. 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

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.

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
	40	Considerar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1-3 días) durante la primera semana después de la cirugía. 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 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, 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

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

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 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 y en curso, un total de 115 pacientes tratados previamente (PTPs, por sus siglas en inglés) y 50 pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con hemofilia B moderada o grave, se expusieron a Refixia durante un total de 434 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 cardiacos	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 en PUP (N=50)

**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 anafiláticas en PTPs y por tanto, las frecuencias están basadas en un ensayo en PUP en curso con 50 pacientes. En este ensayo, la inhibición del factor IX ocurrió en 4/50 (8%) y la reacción anafiláctica ocurrió en 1/50 (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 siguiente correo io-balat-clat-safety@novonordisk.com.

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 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 trataron 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 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

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. Debido a la larga duración del ensayo, varios pacientes saltaron de grupo de edad y 10 pacientes que, inicialmente se reclutaron como ≤ 6 años, también participaron en el grupo de 7-12 años de edad. Los principales resultados de eficacia en pacientes ≤ 12 años divididos entre fase principal y fase de extensión se resumen en la tabla 4.

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

	Fase Principal		Fase de Extensión	
Edad de los pacientes*	≤ 6 años N=12	7-12 años N=14	≤ 6 años N=10	7-12 años N=20
Media de duración de tratamiento (años)	0,86	0,92	2,39	3,09
ABR total				
Media estimada por Poisson (IC del 95%)	0,97 (0,50; 1,89)	2,10 (1,34; 3,30)	1,05 (0,65; 1,69)	0,58 (0,21; 1,64)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,99)	2,00 (0,00; 3,02)	0,00 (0,00; 1,65)	0,15 (0,00; 1,29)

*Algunos pacientes participaron en ambos grupos de edad.

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 ≤ 6 años y 0,52/0,84 (IC del 95% : 0,41; 1,75) en pacientes de 7 a 12 años. La mediana de ABR estimada por poisson fue 0/0,2 (IC del 95%: 0,09; 0,47) y 0/0,23 (IC del 95% : 0,05; 0,96) para hemorragias espontáneas así como 0,53/0,82 (IC del 95% : 0,55; 1,23) y 0,33/0,56 (IC del 95% : 0,25; 1,27) para hemorragias por traumatismo en pacientes ≤ 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 93,7% de episodios hemorrágicos que ocurrieron durante la profilaxis en pacientes ≤ 6 años de edad y pacientes de 7 a 12 años de edad, respectivamente. Cinco de los 25 pacientes (20%) no tuvieron ningún sangrado a lo largo del ensayo. La media anual de consumo de profilaxis fue 2 208,6 (SD: 78,8) UI/kg y 2 324,8

(SD: 83,3) UI/kg para pacientes ≤ 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. En la fase principal del ensayo en PUP pediátrico, 47 de los 50 pacientes < 6 años de edad recibieron 40 UI/kg una vez a la semana y 38 pacientes continuaron en 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=47	Fase de Extensión N=38
Media de duración de tratamiento (años)	0,75	2,23
ABR total		
Media estimada por Poisson (IC del 95%)	0,82 (0,34; 1,98)	0,58 (0,35; 0,96)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	0,00 (0,00; 0,88)

La mediana general de ABR fue 0 para episodios hemorrágicos espontáneos, por traumatismos y articulares. Para la fase principal y fase de extensión de los ensayos la mediana / ABR estimada por poisson fue 0,25/0,65 (IC del 95%: 0,34; 1,25) para PUPs en profilaxis. El ABR estimado por poisson para hemorragias espontáneas o por traumatismo fue 0,14 (IC del 95%: 0,05; 0,43) y 0,2 (IC del 95% : 0,05; 0,81) respectivamente, a lo largo del período del ensayo (la mediana de ABRs fue 0 para ambos). El 46,8% de PUPs no experimentó ninguna hemorragia. Ninguno de los pacientes pediátricos desarrolló articulaciones afectadas durante en el ensayo. La tasa de éxito general (definida como excelente o buena) para el tratamiento de sangrados en pacientes no tratados previamente fue del 96% (135 de 140). De los 140 sangrados tratados observados en 34 (68%) de los 50 pacientes, 124 (89%) de los sangrados fueron resueltos con 1 inyección y 13 (9%) de los sangrados fueron resueltos con 2 inyecciones de Refixia.

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 en pacientes previamente tratados fue del 92% (626 de 683). De los 677 sangrados tratados observados en 84 (80%) de los 105 pacientes, 590 (86%) de los sangrados se resolvieron con una inyección y 70 (10%) de los sangrados se resolvieron con 2 inyecciones de Refixia.

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 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)

Parámetro farmacocinético	0-6 años N = 12	7-12 años N = 13	13-17 años N = 3	≥ 18 años N = 6
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 (Vss) (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 N = 12	7-12 años N = 13	13-17 años N = 9	18-65 años N = 20
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)

* 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 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.

En el ensayo con PUP pediátrico, la media estimada del nivel mínimo en estado estacionario fue 0,15UI/ml en pacientes < 6 años de edad, es decir, dentro del rango de la hemofilia leve.

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 coroides 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
Polisorbato 80
Manitol
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Disolvente

Histidina
Agua para inyección
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

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 del refrigerador, 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 el refrigerador (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 el refrigerador (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 el refrigerador (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 caucho de clorobutilo
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución
- 1 jeringa prellenada con 4 ml de disolvente de histidina
- 1 varilla de 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 inserto.

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 de 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.

Fabricante:

Elaborado y acondicionado por:

Novo Nordisk A/S – Dinamarca

Fecha de revisión local:

06 de noviembre 2023