

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DARBENATRELLE® 40 (Darbepoetina alfa)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC e IV.
Fortaleza:	40 µg/0,40mL
Presentación:	Estuche por 1 jeringa prellenada de vidrio transparente e incoloro con 40 µg/0,40 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	NATRELLE PHARMA S.L.U., Madrid, España.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	HETERO BIOPHARMA LIMITED, Jadcherla, India. Bloque III Ingrediente farmacéutico activo Bloque III-A (Segundo piso) Formulación Bloque III-A (Primer piso) Llenado y envase
Número de Registro Sanitario:	B-23-036-B03
Fecha de Inscripción:	6 de junio de 2023
Composición:	Cada jeringuilla prellenada de 0.40 mL contiene: Darbepoetina alfa 40 µg Fosfato de Sodio Monobásico Monohidratado Fosfato de Sodio dibásico anhidro Cloruro de sodio Polisorbato 80 Agua para inyección
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas: Darbepoetina alfa está indicada para el tratamiento de anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y pediátricos con o sin diálisis.

Tratamiento de anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides que reciben quimioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hipertensión mal controlada.

Precauciones: Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Darbepoetina Alfa. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Darbepoetina Alfa. En pacientes con IRC tratados con Darbepoetina Alfa, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques.

Darbepoetina Alfa se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Darbepoetina alfa.

El riesgo reportado de eventos tromboticos vasculares (TVEs) debe ser pesado cuidadosamente contra los beneficios derivados con el tratamiento de darbepoetina alfa, particularmente en pacientes con factores de riesgo pre-existentes para TVE, incluyendo obesidad e historia anterior de TVEs (ej. Trombosos venosa profunda, embolismo pulmonar y accidente cerebro vascular).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General

Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs), el nombre comercial del AEE administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Darbepoetina Alfa debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los AEEs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos antieritropoyetina.

Se han notificado reacciones cutáneas adversas severas que incluyen Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Necrólisis epidérmica tóxica (TEN) que pueden ser con peligrosas para la vida, reportadas en asociación con tratamiento con epoetina. Se han reportado más casos severos con epoetinas de acción sostenida.

En el momento de la prescripción los pacientes deben ser aconsejados de los signos y síntomas y ser supervisados de cerca para reacciones de la piel. Si aparecen los signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, la Darbepoetina alfa se debe suspender inmediatamente y considerarse un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción cutánea severa de la piel tal como SJS o TEN debido al uso de Darbepoetina alfa, el tratamiento con Darbepoetina alfa no se debe recomenzar en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados con tratamientos con AEEs, incluyendo Darbepoetina alfa. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Darbepoetina alfa. Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test con anticuerpos de antieritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Darbepoetina alfa, por lo que no se tienen datos de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de Darbepoetina alfa y r-HuEPO, Darbepoetina alfa se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática. Darbepoetina alfa debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Darbepoetina alfa por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

El capuchón de la aguja de la jeringuilla precargada o de la pluma precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Pacientes con insuficiencia renal crónica.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección de posología y forma de administración. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo ictus y de trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

Se debe tener precaución al aumentar de forma escalonada las dosis de Darbepoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que las dosis altas acumuladas de epoetina pueden estar asociadas con un mayor riesgo de mortalidad y de acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares graves. En pacientes con una respuesta deficiente de hemoglobina a epoetinas, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente.

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/l o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Darbepoetina alfa. Se ha descrito elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Darbepoetina alfa, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Darbepoetina alfa hasta que dichos niveles sean corregidos.

Pacientes con Cáncer

Efecto en el crecimiento del tumor

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales.

Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos

controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Darbapoetina Alfa y otros AEEs:

- Reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8,7 mmol/l). El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.
- Reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7,5 y 8,7 mmol/l).
- Aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.
- un incremento del 9% del riesgo para PD o muerte en el grupo epoetina alfa plus SOC de un análisis primario y un 15% de increment del riesgo que no puede ser eliminado estadísticamente en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia cuando se administró para alcanzar un rango de concentración de hemoglobina de 10 a 12 g/dL (6.2 a 7.5 mmol/L).
- no-inferioridad de la darbepoetina alfa al placebo para la supervivencia total y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en etapa avanzada que recibía la quimioterapia cuando se administró para una concentración blanco de hemoglobina de 12 g/dL (7.5 mmol/L) (ver la sección 5.1).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

En pacientes con tumores sólidos o tumores linfoproliferativos, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección de

Posología y formas de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Efectos indeseables: Incremento en la Mortalidad, Infarto del Miocardio, Derrame cerebral y Tromboembolismo.

Incremento en la mortalidad y/o incremento de riesgo de progresión del tumor o recurrencia en los Pacientes Con Cáncer.

Reacciones Cutáneas Severas: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica severa.

Hipertensión.

Convulsiones.

PRCA.

Reacciones alérgicas severas.

Immunogenicidad

Existe un potencial para inmunogenicidad con Darbepoetina alfa como con todas las proteínas terapéuticas. Los anticuerpos de neutralización a la Darbepoetina alfa que tienen reacción cruzada con la eritropoyetina endógena y otras ESAs pueden dar lugar a PRCA o anemia severa (con o sin otra citopenia).

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

Pacientes Adultos

Las reacciones adversas que ocurren en los pacientes tratados con Darbepoetina alfa son: Hipertensión, disnea, edema periférico, tos, hipotensión postural, angina pectoris, complicaciones vasculares de acceso, sobrecarga de fluido, rash/eritema y trombosis del injerto arteriovenoso.

Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas con Darbepoetina alfa en ensayos clínicos fueron hipertensión y convulsiones. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron hipertensión, dolor en el sitio de inyección, rash y convulsiones. Los estudios no han evaluado los efectos de Darbepoetina alfa cuando se administra a pacientes pediátricos como tratamiento inicial para la anemia asociada con CKD.

Pacientes con Cáncer que Reciben Quimioterapia

Las reacciones adversas a partir de estudios clínicos controlados y la experiencia post-comercialización son hipersensibilidad, convulsiones, hipertensión, eventos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar, infarto del miocardio, trastornos

cerebrovasculares incluyendo hemorragias del CNS y accidentes cerebrovasculares (isquémicos y hemorrágicos), rash/eritema, edema y dolor en el sitio de inyección.

Posología y modo de administración: *Tratamiento de anemia sintomática en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica*

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Darbepoetina alfa debe administrarse por vía subcutánea o intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para asegurar que se utiliza la dosis eficaz más baja autorizada de Darbepoetina alfa para proporcionar un control adecuado de los síntomas de la anemia, mientras se mantiene una concentración de hemoglobina inferior o igual a 12 g/dl (7.5 mmol/l). Se debe tener precaución al aumentar de forma escalonada la dosis de Darbepoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica. En los pacientes con una respuesta deficiente de hemoglobina a Darbepoetina alfa, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6. mmol/l) y 12 g/dl (7.5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7.5 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1.25 mmol/l) en un periodo de 4 semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Darbepoetina alfa se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento. Se proporcionan instrucciones por separado para pacientes adultos y pediátricos.

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea o intravenosa es de 0.45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a

diálisis, también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0.75 µg/kg una vez cada 2 semanas o 1.5 µg/kg una vez al mes. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dl (0.6 mmol/l) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dl (1.25 mmol/l) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento:

En pacientes en diálisis, Darbepoetina alfa se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Darbepoetina alfa una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, Darbepoetina alfa puede continuar siendo administrado como una inyección única una vez a la semana o una vez cada 2 semanas o una vez al mes. Para pacientes tratados con Darbepoetina alfa una vez cada 2 semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Darbepoetina alfa puede entonces administrarse por vía subcutánea/Intravenosa una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dl (1.25 mmol/l) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se deberá evaluar la

necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o de la pauta de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Darbepoetina alfa una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Darbepoetina alfa ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se ajustará a la dosis óptima para cada paciente.

Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Darbepoetina alfa se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Población pediátrica con insuficiencia renal crónica

El tratamiento en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad no ha sido estudiado en ensayos clínicos aleatorizados.

Fase de corrección:

En pacientes ≥ 1 año de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 mg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina no fuera adecuado (menos de 1 g/dl (0.6 mmol/l) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. Los incrementos de dosis se harán como máximo una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dl (1.25 mmol/l) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad

de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

No se ha estudiado la corrección de la anemia en pacientes pediátricos con la frecuencia de dosis de Darbepoetina alfa de una vez al mes.

Fase de mantenimiento:

En pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad, durante la fase de mantenimiento, Darbepoetina alfa se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes < 6 años de edad pueden necesitar dosis mayores que los pacientes por encima de esa edad para mantener los niveles de hemoglobina. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Darbepoetina alfa una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes ≥ 11 años de edad no sometidos a diálisis, una vez que se alcancen los niveles objetivo de hemoglobina mediante el empleo de una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, Darbepoetina Alfa puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

Los datos clínicos han demostrado que los pacientes tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Darbepoetina alfa una vez a la semana, y aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana pueden cambiar a Darbepoetina alfa una vez cada 2 semanas.

La dosis pediátrica semanal inicial de Darbepoetina alfa (mg/semana) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana).

La dosis inicial de Darbepoetina alfa administrada cada dos semanas (mg/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO

administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se ajustará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Darbepoetina alfa se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la misma vía de administración.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dl (1.25 mmol/l) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Los pacientes que inicien la diálisis durante el tratamiento con Darbepoetina Alfa deben ser estrechamente monitorizados para controlar adecuadamente su hemoglobina.

Después de cualquier ajuste de la dosis o de la pauta de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán como máximo una vez cada dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer.

Darbepotina alfa debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (o sea, concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)) para no aumentar la hemoglobina a no más de 12 g/dL (7.5 mmol/L). Los síntomas de anemia y secuelas pueden variar con la edad, género y carga total de la enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente individualmente.

Debido a la variabilidad entre pacientes, pueden observarse valores individuales ocasionales de la hemoglobina para un paciente por encima y por debajo del nivel deseado. La variabilidad de la hemoglobina se debe tratar a través del manejo de la dosis, considerando el rango objetivo de la hemoglobina de 10 g/dL (6.2 mmol/L) a 12 (7.5 mmol/L). Un nivel

continuo de hemoglobina mayor de 12 g/dL (7.5 mmol/L) debe ser evitado; una guía para los ajustes apropiados de la dosis cuando los valores de hemoglobina exceden 12 g/dL (7.5 mmol/L) se describe a continuación.

La dosis inicial recomendada es 500 mcg (6.75 mcg/kg) administrada una vez cada tres semanas o se puede administrar una dosificación semanal de 2.25 mcg/kg de peso corporal. Si la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, pudiera no ser efectivo continuar el tratamiento.

La terapia con Darbepoetina alfa debe discontinuarse aproximadamente cuatro semanas después de finalizar la quimioterapia.

Una vez que se haya alcanzado el objetivo terapéutico para u paciente individual, la dosis debe reducirse de 25 a 50% para asegurarse que la dosis más baja aprobada de Darbepoetina alfa es la usada para mantener la hemoglobina a un nivel que controle los síntomas de anemia. Debe considerarse una titulación apropiada de la dosis entre 500 mcg, 300 mcg, y 150 mcg.

Los pacientes deben monitorearse estrechamente, si la hemoglobina excede 12 g/dL (7.5 mmol/L), la dosis debe reducirse aproximadamente de 25 a 50%. El tratamiento con Darbepoetina alfa debe discontinuarse temporalmente si los niveles de hemoglobina exceden 13 g/dL (8.1 mmol/L). La terapia debe reiniciarse aproximadamente a 25% inferior a la dosis previa después que los niveles de hemoglobina caen a 12 g/dL (7.5 mmol/L) o por debajo.

Si el aumento en la hemoglobina es mayor que 2 g/dL (1.25 mmol/L) en 4 semanas, la dosis se debe reducir entre el 25 al 50%.

Método de administración

Darbepoetin alfa 10, 15, 20, 25, 40, 60, 100, 150, 200, 300 y 500 microgramos solución para inyección en jeringuilla pre-llenada.

Darbepoetina alfa debe administrarse ya sea subcutáneamente o intravenosamente tal como se describe en la Posología.

Alternar los lugares de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en el lugar de la inyección. Darbepoetina alfa se presenta listo para su administración en jeringuillas precargadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción: No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con Darbepoetina alfa. Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de Darbepoetina alfa

con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo Ciclosporina y Tacrolimus. Si se administra Darbepoetina alfa concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de las sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Uso en Embarazo y lactancia: Embarazo Categoría C:

No existen estudios adecuado y bien controlados en mujeres embarazadas. Darbepoetina alfa debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Darbepoetina alfa se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra Darbepoetina alfa a una mujer durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias: La influencia de Darbepoetina alfa sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sobredosis: La cantidad máxima de Darbepoetina alfa que puede ser administrada de forma segura en una o en múltiples dosis no ha sido determinada. El tratamiento con Darbepoetina alfa puede dar lugar a una policitemia si la hemoglobina no es monitorizada cuidadosamente y la dosis no se ajusta apropiadamente. Se han observado casos de hipertensión grave tras sobredosis de Darbepoetina alfa.

En caso de policitemia, se debería suspender temporalmente la administración de Darbepoetina alfa. Si fuera clínicamente necesario, se puede hacer una flebotomía.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico:

Código ATC: B03X A02 B: Sangre y órganos formadores de sangre. B03: Preparados antianémicos. B03X: Otros preparados antianémicos. B03XA: Otros preparados antianémicos.

Mecanismo de Acción

La eritropoyetina humana es una hormona glucoproteica endógena que es el principal regulador de la eritropoyesis por medio de su interacción específica con el receptor de la eritropoyetina presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea. La

producción de eritropoyetina tiene lugar y se regula principalmente en el riñón en respuesta a cambios en la oxigenación tisular.

La producción de eritropoyetina endógena se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal crónica, y la causa primaria de su anemia se debe a deficiencia de eritropoyetina. En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, la etiología de la anemia se debe a múltiples factores. En dichos pacientes, la deficiencia de eritropoyetina y una respuesta reducida de las células progenitoras eritroides a la eritropoyetina endógena, contribuyen de manera significativa a su anemia.

Farmacodinámica

Darbepoetina alfa estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena. Darbepoetina alfa tiene cinco cadenas de azúcares unidos a N mientras que la hormona endógena y las eritropoyetinas humanas recombinantes (r-HuEPO) tienen tres. Los residuos adicionales de azúcares son indistinguibles molecularmente de los de la hormona endógena. Debido a este mayor contenido de carbohidratos, Darbepoetina alfa tiene una semivida terminal superior a las r-HuEPO y, consiguientemente, una mayor actividad *in vivo*. A pesar de estos cambios moleculares, Darbepoetina alfa mantiene una gran especificidad por el receptor de la eritropoyetina. Los incrementos en los niveles de hemoglobina generalmente no se observan hasta 2 a 6 semanas de iniciarse el tratamiento con Darbepoetina alfa.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación): Debido a su mayor contenido en carbohidratos, los niveles de darbepoetina alfa en la circulación permanecen por encima de la concentración mínima necesaria para estimular la eritropoyesis durante más tiempo que la dosis molar equivalente de r-HuEPO, permitiendo que darbepoetina alfa se administre con menos frecuencia para obtener la misma respuesta biológica.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

La farmacocinética de darbepoetina alfa se ha estudiado clínicamente en pacientes con insuficiencia renal crónica después de la administración por vía subcutánea e intravenosa. La semivida terminal de darbepoetina alfa es de 21 horas (SD 7.5) al administrarla por vía intravenosa. El aclaramiento de darbepoetina alfa es de 1.9 ml/h/kg (SD 0.56) y el volumen de distribución (Vss) es aproximadamente igual al volumen plasmático (50 ml/kg). La biodisponibilidad es del 37% tras la administración subcutánea. La semivida terminal de darbepoetina alfa administrada por vía subcutánea mensualmente utilizando dosis entre los 0.6 y 2.1 µg/kg fue de 73 horas (SD 24). La semivida terminal de darbepoetina alfa administrada por vía subcutánea es superior a la semivida terminal cuando se administra por vía intravenosa, esto es debido a la cinética de absorción subcutánea. En los

ensayos clínicos se observó acumulación mínima con ambas vías de administración. Los ensayos preclínicos han demostrado que el aclaramiento renal es mínimo (hasta el 2% del aclaramiento total) y no afecta a la semivida en el suero.

Se han analizado los datos de 809 pacientes tratados con Aranesp en ensayos clínicos europeos, con objeto de determinar la dosis necesaria para mantener la hemoglobina. No se observaron diferencias en la dosis media semanal administrada por vía subcutánea o intravenosa.

La farmacocinética de darbepoetina alfa en pacientes pediátricos (2 a 16 años) con insuficiencia renal crónica, sometidos o no a diálisis, se evaluó en periodos de toma de muestras de hasta 2 semanas (336 horas) después de una o dos dosis subcutáneas o intravenosas. Cuando la duración de la toma de muestras fue la misma, los datos farmacocinéticos observados y el modelo farmacocinético de la población demostró que la farmacocinética de darbepoetina alfa fue similar para pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal crónica.

En un estudio farmacocinético de fase I, después de la administración intravenosa, se observó una diferencia aproximada de un 25% en el área bajo la curva de tiempo 0 a infinito ($AUC[0-\infty]$) entre pacientes adultos y pediátricos, esta diferencia fue inferior a 2 veces el rango del $AUC[0-\infty]$ observado para pacientes pediátricos. El $AUC[0-\infty]$ fue similar entre pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica después de la administración subcutánea. La semivida también fue similar entre pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica después de la administración intravenosa y subcutánea.

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Tras la administración subcutánea de 2,25 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal a pacientes adultos con cáncer, se alcanzó una concentración máxima media de 10,6 ng/ml (SD 5.9) de darbepoetina alfa en un promedio de tiempo de 91 horas (SD 19,7). Estos parámetros fueron consistentes con una farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis (0,5 a 8 $\mu\text{g/kg}$ semanales y 3 a 9 $\mu\text{g/kg}$ cada 2 semanas). Los parámetros farmacocinéticos no cambiaron tras dosificaciones múltiples durante 12 semanas (dosificación cada 1 ó 2 semanas). Hubo un aumento esperado moderado (< 2 veces) de la concentración sérica al alcanzarse el estado de equilibrio, pero sin producirse acumulación inesperada tras administraciones repetidas. La realización de un estudio farmacocinético en pacientes con anemia inducida por quimioterapia tratados con 6,75 $\mu\text{g/kg}$ de darbepoetina alfa, administrada por vía subcutánea cada tres semanas en combinación con quimioterapia,

permitió la completa caracterización de la semivida terminal. En dicho estudio, la semivida terminal media fue de 74 horas (SD 27).

Datos de seguridad Preclínica

En estudios de toxicidad de dosis única con Darbepoetina alfa en ratas y ratones, no se observaron signos de toxicidad y mortalidad a dosis de 258.23 µg/kg y 512.30µg/kg, respectivamente. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas con Darbepoetin alfa en ratas y Conejos, el nivel de efecto adverso observado (NOAEL) se observó a dosis de 258.23 µg/kg y 129.12µg/kg, respectivamente. También se observe que Darbepoetina alfa produce un marcado incremento en la hemoglobina, hematocritos, conteo de células rojas sanguíneas y reticulocitos, lo cual se corresponde con los efectos farmacológicos esperados. En cobayos, se observe que Darbepoetina alfa no tuvo potencial para sensibilización de la piel. Estas observaciones fueron realizadas con estudios involucrando un producto Darbepoetina alfa del fabricante.

Las reacciones adversas a dosis muy altas se consideraron siempre relacionadas con un efecto farmacológico exagerado (disminución de la perfusión tisular debida a un aumento de la viscosidad de la sangre). Entre ellos se incluyen mielofibrosis e hipertrofia esplénica así como un ensanchamiento del complejo ECG-QRS pero sin que se observara arritmia ni efecto sobre el intervalo QT. Estas observaciones fueron encontradas en estudios publicados involucrando perros.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Impairment of Fertility: Darbepoetina alfa no fue mutagénica o clastogénica bajo las condiciones ensayadas. Darbepoetina alfa fue negativa en el ensayo *in vitro* de mutación reversa bacteriana, en el ensayo *in vitro* de mutación genética en células de mamífero (usando células CHO), y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en eritrocitos de ratón. Se ha encontrado que Darbepoetina alfa no tiene ningún potencial genotóxico o ningún efecto en la proliferación de células no hematológicas *in vitro* o *in vivo* en estudios publicados. En los estudios de toxicidad crónica no se observa ninguna respuesta mitogénica tumorigénica o inesperadas en ningún tipo del tejido. El poder carcinogénico de Darbepoetina alfa no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales. Estas observaciones fueron encontradas en estudios publicados.

Estudios de Toxicidad Reproductivas: En ratas y conejos, no hay evidencia clínicamente relevante de efectos dañinos respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parturición o desarrollo postnatal observada en los estudios publicados. En estos estudios, se encontró que la transferencia placentaria fue mínima y no se detectó alteración de la fertilidad. Estas observaciones se encontraron en estudios publicados.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto: Darbepoetina alfa inyección es un producto estéril sin preservativo. No administrar más de una dosis por jeringuilla. Cualquier producto medicinal que quede en la jeringuilla debe eliminarse.

Antes de la administración la solución de Darbepoetina alfa debe inspeccionarse para partículas materiales. Solamente las soluciones que sean incoloras y claras pueden inyectarse. No agitar.

Dejar la jeringuilla prellenada que alcance la temperatura ambiente antes de inyectar.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 19 de junio de 2023