

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 15 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 20 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 30 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 40 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 50 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 60 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 80 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 100 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 130 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 150 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 300 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.
Aranesp 500 microgramos solución inyectable en jeringa precargada.

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 15 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 20 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 30 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 40 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 50 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 60 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 80 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 100 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 130 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada.
Aranesp 500 microgramos solución inyectable en pluma precargada.

Aranesp 25 microgramos solución inyectable en vial.
Aranesp 40 microgramos solución inyectable en vial.
Aranesp 60 microgramos solución inyectable en vial.
Aranesp 100 microgramos solución inyectable en vial.
Aranesp 200 microgramos solución inyectable en vial.
Aranesp 300 microgramos solución inyectable en vial.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 10 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 ml (25 µg/ml).
Aranesp 15 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 15 microgramos de darbepoetina alfa en 0,375 ml (40 µg/ml).
Aranesp 20 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 20 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 ml (40 µg/ml).
Aranesp 30 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 30 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 ml (100 µg/ml).
Aranesp 40 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 40 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 ml (100 µg/ml).
Aranesp 50 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 50 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 ml (100 µg/ml).
Aranesp 60 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 60 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 ml (200 µg/ml).
Aranesp 80 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 80 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 100 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 130 microgramos de darbepoetina alfa en 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 150 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 300 microgramos de darbepoetina alfa en 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 500 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 10 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 ml (25 µg/ml).

Aranesp 15 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 15 microgramos de darbepoetina alfa en 0,375 ml (40 µg/ml).

Aranesp 20 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 20 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 30 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 ml (100 µg/ml).

Aranesp 40 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 40 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 ml (100 µg/ml).

Aranesp 50 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 50 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 ml (100 µg/ml).

Aranesp 60 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 60 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 ml (200 µg/ml).

Aranesp 80 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 80 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 100 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 130 microgramos de darbepoetina alfa en 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 150 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 300 microgramos de darbepoetina alfa en 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 500 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 25 microgramos solución inyectable en vial

Cada vial contiene 25 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (25 µg/ml).

Aranesp 40 microgramos solución inyectable en vial

Cada vial contiene 40 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (40 µg/ml).

Aranesp 60 microgramos solución inyectable en vial

Cada vial contiene 60 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (60 µg/ml).

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en vial

Cada vial contiene 100 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (100 µg/ml).

Aranesp 200 microgramos solución inyectable en vial

Cada vial contiene 200 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (200 µg/ml).

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en vial

Cada vial contiene 300 microgramos de darbepoetina alfa en 1 ml (300 µg/ml).

Darbepoetina alfa (darbepoetin alfa) se produce por ingeniería genética en células de ovario de Hamster Chino (CHO-K1).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable) en jeringa precargada.
Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (SureClick).
Solución inyectable (inyectable) en vial.

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

Posología

Tratamiento de la 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. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía 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 Aranesp 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 Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En los pacientes con una respuesta deficiente de hemoglobina a Aranesp, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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 (6,2 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 Aranesp 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 como 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, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp 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, Aranesp 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 Aranesp una vez cada 2 semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede entonces administrarse por vía subcutánea 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 Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) 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 Aranesp 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 (ver sección 5.1).

Fase de corrección:

En pacientes ≥ 1 año de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) 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 $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) 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 $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), 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 Aranesp de una vez al mes.

Fase de mantenimiento:

En pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad, durante la fase de mantenimiento, Aranesp 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 Aranesp 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, Aranesp 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 Aranesp una vez a la semana, y aquellos tratados con r-HuEPO una vez a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez cada 2 semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Aranesp ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrada cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) 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 Aranesp 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 Aranesp 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

Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). 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.

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 la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,2 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).

La dosis inicial recomendada es de 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados una vez cada 3 semanas, o bien una dosis de 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes, si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dl (7,5 mmol/l) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50%.

Forma de administración

El paciente o su cuidador debe administrar Aranesp de forma subcutánea después de haber recibido formación por parte de un médico, enfermero o farmacéutico.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

Aranesp se administra por vía subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología. Alternar los lugares de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en el lugar de la inyección.

Aranesp se presenta listo para su administración en jeringas precargadas.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgramos solución inyectable en pluma precargada

Aranesp en pluma precargada se administra solo por vía subcutánea.

Alternar los lugares de inyección para evitar molestias en el lugar de la inyección.

Aranesp se presenta listo para su administración en plumas precargadas.

Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 microgramos solución inyectable en vial

Aranesp se administra por vía subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología. Alternar los lugares de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en el lugar de la inyección.

Aranesp se presenta listo para su administración en un vial.

Las instrucciones para la utilización, manipulación y eliminación están en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Hipertensión mal controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas,

la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver sección 4.2). En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques.

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 Aranesp 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 casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp 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 Aranesp. 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 Aranesp (ver sección 4.8).

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 Aranesp, 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, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Aranesp 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 jeringa precargada o de la pluma precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

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

El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, como obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, 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 4.2. 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 Aranesp 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 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

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 Aranesp. Se ha descrito elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, 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 Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

Pacientes con cáncer

Efecto sobre 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 Aranesp 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.
- aumentaba el riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario, y aumentaba el riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieran quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l).
- ha demostrado no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, si se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) (ver 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 (ver sección 5.1).

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 Aranesp 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.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de estudios adecuados ni bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo post-parto. No se han detectado alteraciones en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de recetar Aranesp a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta por la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con

Aranesp tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas asociadas a Aranesp que han sido identificadas son hipertensión, ictus, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, erupción / eritema y aplasia pura de células rojas (APCR); ver sección 4.4.

En los estudios en que se administraba Aranesp por vía subcutánea, se notificó dolor en el lugar de la inyección atribuible al tratamiento. Dichas molestias fueron, en general de naturaleza leve y transitoria, y ocurrieron predominantemente después de la primera inyección.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se lista la incidencia de reacciones adversas por órgano y frecuencia: las frecuencias se definen como: 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).

Los datos se presentan por separado para pacientes con IRC y para pacientes con cáncer, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en esas poblaciones.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los datos de ensayos controlados presentados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban en diálisis y el 17% no. El ictus se identificó como una reacción adversa en un ensayo clínico adicional (TREAT, ver sección 5.1).

La incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados y en la experiencia postcomercialización es:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida ²	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ictus ^b
	Poco frecuentes ¹	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos ^c
	Poco frecuentes ¹	Trombosis en el acceso vascular para diálisis ^d
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción/eritema ^e
	No conocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, vesiculación, exfoliación de la piel

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Fuente: se incluyen cinco estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo (970200, 970235, 980117, 980202 y 980211), excepto en el caso del ictus, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT (estudio 20010184).

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización deben determinarse con el principio «regla de tres».

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la Consulta Normalizada MedDRA (SMQ) «Hipersensibilidad».

^b El ictus incluye los términos preferentes «ictus hemorrágico», «ictus isquémico», «accidente cerebrovascular» e «ictus en evolución».

^c Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

^d La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

^e Erupción/eritema incluye los términos preferentes «erupción», «erupción prurítica», «erupción macular», «erupción generalizada» y «eritema».

Pacientes con cáncer

Las reacciones adversas se determinaron a partir de los datos combinados obtenidos de 8 ensayos de Aranesp aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y que incluyeron un total de 4.630 pacientes (2.888 en el brazo de Aranesp y 1.742 en el brazo de placebo). En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con tumores sólidos (ej.: pulmón, mama, colon, ovario) y con tumores linfoides (ej.: linfoma, mieloma múltiple).

La incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados y en la experiencia postcomercialización es:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes ¹	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuentes	Eventos tromboembólicos ^b , incluyendo embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción/eritema ^c
	No conocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, aparición de ampollas, exfoliación de la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema ^d
	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección ^e
	Poco frecuentes ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización deben determinarse con el principio «regla de tres».

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (980291 programas 1 y 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 y 20070782).

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la Consulta Normalizada MedDRA (SMQ) «Hipersensibilidad».

^b Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

^c Erupción incluye los términos preferentes «erupción», «erupción prurítica», «erupción generalizada», «erupción papular», «eritema», «erupción exfoliativa», «erupción maculopapular» y «erupción vesicular», así como «erupción pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

^d Edema incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

^e Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con insuficiencia renal crónica

En el estudio TREAT, el ictus se notificó como frecuente en los pacientes con IRC (ver sección 5.1).

En casos aislados, se han notificado, anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina por medio de aplasia pura de células rojas (APCR) asociado con el tratamiento de Aranesp, predominantemente en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. En caso de que la APCR sea diagnosticada, se debe interrumpir el tratamiento con Aranesp y no se debe cambiar a los pacientes a otra proteína eritropoyética recombinante (ver sección 4.4).

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad estimada de los datos del ensayo clínico fue muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado en la experiencia poscomercialización reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo alérgico, erupción cutánea y urticaria asociadas a darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales (ver sección 4.4).

Se han notificado convulsiones en pacientes que reciben darbepoetina alfa (ver sección 4.4). En pacientes con IRC, la frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fistula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fistula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

Pacientes con cáncer

En la experiencia postcomercialización, se ha observado hipertensión en pacientes con cáncer (ver sección 4.4). La frecuencia a partir de los datos del ensayo clínico se estimó como frecuente en pacientes con cáncer y también en los grupos placebo.

En la experiencia postcomercialización, se han observado reacciones de hipersensibilidad en pacientes con cáncer. Se estimó la frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad a partir de los datos del ensayo clínico como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad

también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo la reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, erupción cutánea y urticaria asociada a darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales (ver sección 4.4).

En la experiencia postcomercialización, se han notificado convulsiones en pacientes que reciben darbepoetina alfa (ver sección 4.4). La frecuencia se estimó a partir de los datos del ensayo clínico como poco frecuente en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron frecuentes en los grupos placebo.

Insuficiencia renal crónica en población pediátrica

No se identificaron reacciones adversas adicionales en pacientes pediátricos, en comparación con aquellas que previamente se notificaron en pacientes adultos, en ningún estudio en insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

La cantidad máxima de Aranesp que puede ser administrada de forma segura en una o en múltiples dosis no ha sido determinada. El tratamiento con Aranesp 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 Aranesp (ver sección 4.4).

En caso de policitemia, se debería suspender temporalmente la administración de Aranesp (ver sección 4.2). Si fuera clínicamente necesario, se puede hacer una flebotomía.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antianémicos, otros preparados antianémicos, código ATC: B03XA02

Mecanismo de acción

La eritropoyetina humana es una hormona glucoprotéica 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.

Efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con insuficiencia renal crónica

En dos ensayos clínicos, los pacientes con IRC experimentaron un mayor riesgo de muerte y acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron AEEs para alcanzar niveles objetivo de hemoglobina más altos respecto a los niveles más bajos (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) frente a 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) frente a 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

En un ensayo de corrección, aleatorizado, doble ciego (n = 358), comparando esquemas de una dosis cada 2 semanas y una dosis mensual en pacientes con IRC no sometidos a diálisis, darbepoetina alfa con una dosis una vez al mes no fue inferior a una dosis cada 2 semanas para la corrección de la anemia. La mediana (cuartil 1, cuartil 3) del tiempo para lograr la corrección de hemoglobina ($\geq 10,0$ g/dl y $\geq 1,0$ g/dl del aumento desde el nivel basal) fue de 5 semanas, tanto para la dosificación cada 2 semanas (3, 7 semanas) como para la dosis mensual (3, 9 semanas). Durante el periodo de evaluación (semanas 29-33), la media (95% IC) de la dosis equivalente semanal fue 0,20 (0,17; 0,24) $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el brazo de una vez cada 2 semanas y 0,27 (0,23; 0,32) $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el brazo de una vez al mes.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (TREAT) de 4.038 pacientes con IRC no sometidos a diálisis con diabetes tipo 2 y niveles de hemoglobina ≤ 11 g/dl, los pacientes recibieron tratamiento con darbepoetina alfa para una hemoglobina objetivo de 13 g/dl o placebo (con rescate de darbepoetina alfa con una hemoglobina inferior a 9 g/dl). El ensayo concluyó que no se alcanzaron los objetivos principales que demostraran una reducción en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, morbilidad cardiovascular (darbepoetina alfa frente a placebo, HR 1,05; IC del 95% (0,94; 1,17)) o mortalidad por cualquier causa o insuficiencia renal terminal (IRT) (darbepoetina alfa frente a placebo; HR 1,06; IC del 95% (0,95; 1,19)). El análisis de los componentes individuales de las variables combinadas, mostró los siguientes HR (IC del 95%): muerte 1,05 (0,92; 1,21), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) 0,89 (0,74; 1,08), infarto de miocardio (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ictus 1,92 (1,38; 2,68), hospitalización por isquemia miocárdica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

En pacientes con insuficiencia renal crónica (sometidos a diálisis, no sometidos a diálisis, pacientes diabéticos y pacientes no diabéticos) se han realizado análisis agrupados post-hoc de los estudios clínicos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs). Se observó una tendencia a un aumento en las estimaciones del riesgo para la mortalidad por todas las causas, y para los acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares asociados con dosis acumuladas más altas de los AEE independientemente de que los pacientes padecieran o no diabetes o de que se sometieran o no a diálisis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

En un estudio clínico aleatorizado de 114 pacientes pediátricos de entre 2 y 18 años de edad con insuficiencia renal crónica, que recibían o que no recibían diálisis, con anemia (hemoglobina $< 10,0$ g/dl) y que no habían sido tratados con un AEE, se les administró darbepoetina alfa semanalmente (n = 58) o cada dos semanas (n = 56) para corregir la anemia. Las concentraciones de hemoglobina se corrigieron a ≥ 10 g/dl en $>$ del 98% (p $< 0,001$) de los pacientes pediátricos a los que se administró darbepoetina alfa una vez a la semana y en el 84% (p = 0,293) de los pacientes a los que

se les administró una vez cada dos semanas. En el momento en que se consiguió un nivel de hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl por primera vez, la dosis media (DE) ajustada al peso fue 0,48 (0,24) $\mu\text{g}/\text{kg}$ (rango: 0,0 a 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$) semanal para el grupo de una vez a la semana y 0,76 (0,21) $\mu\text{g}/\text{kg}$ (rango: 0,3 a 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) quincenal para el grupo de una vez cada dos semanas.

En un estudio clínico en 124 pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica que recibían o que no recibían diálisis con edades entre 1 y 18 años, los pacientes que estaban estabilizados con epoetina alfa se randomizaron a recibir darbepoetina alfa administrado una vez a la semana (por vía subcutánea o intravenosa) usando un factor de conversión de dosis de 238:1, o bien, a continuar con el tratamiento con epoetina alfa a la misma dosis, esquema de tratamiento y vía de administración. La variable principal de eficacia [cambio del nivel de hemoglobina entre el nivel basal y el periodo de evaluación (semana 21-28)] fue comparable en ambos grupos. El nivel medio de hemoglobina para r-HuEPO y darbepoetina alfa en el nivel basal fue de 11,1 (DE 0,7) g/dl y 11,3 (DE 0,6) g/dl, respectivamente. El valor medio de hemoglobina a la semana 28 para r-HuEPO y darbepoetina alfa fue de 11,1 (DE 1,4) g/dl y 11,1 (DE 1,1) g/dl, respectivamente.

En un estudio observacional de un registro europeo en el que se reclutaron 319 pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica que recibieron darbepoetina alfa (13 (4,1%) pacientes de $<$ de 1 año de edad, 83 (26,0%) pacientes de 1 a $<$ 6 años, 90 (28,2%) pacientes de 6 a $<$ 12 años, y 133 (41,7%) pacientes ≥ 12 años de edad), las concentraciones medias de hemoglobina en un rango entre 11,3 y 11,5 g/dl y las dosis medias de darbepoetina alfa ajustadas según el peso permanecieron relativamente constantes (entre 2,31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mes y 2,67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mes) durante el periodo del estudio para toda la población del estudio.

En estos estudios, no se identificaron diferencias significativas entre el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos y el notificado previamente en pacientes adultos (ver sección 4.8).

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia

En el estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico EPO-ANE-3010 participaron 2.098 mujeres anémicas con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia como tratamiento de primera o segunda línea. Se trató de un estudio de no inferioridad diseñado para descartar un aumento del 15% en el riesgo de progresión del tumor o de muerte en el grupo de epoetina alfa más tratamiento habitual, en comparación con solo el tratamiento habitual. En el momento de corte de los datos clínicos, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación de la progresión de la enfermedad por parte de los investigadores fue de 7,4 meses en cada brazo (HR 1,09, IC del 95%: 0,99, 1,20), lo que indica que no se cumplió el objetivo del estudio. Un número significativamente menor de pacientes recibió transfusiones de hematíes en el brazo de epoetina alfa más tratamiento habitual (5,8% frente al 11,4%); no obstante, un número significativamente mayor de pacientes sufrió eventos vasculares trombóticos en el brazo de epoetina alfa más tratamiento habitual (2,8% frente al 1,4%). En el análisis final se notificaron 1.653 fallecimientos. La mediana de supervivencia global del grupo de epoetina alfa más tratamiento habitual fue de 17,8 meses, en comparación con 18,0 meses en el grupo de solo tratamiento habitual (HR 1,07, IC del 95%: 0,97, 1,18). La mediana de tiempo hasta la progresión (TP), basada en la progresión de la enfermedad (PE) determinada por los investigadores, fue de 7,5 meses en el grupo de epoetina alfa más tratamiento habitual y de 7,5 meses en el grupo de solo tratamiento habitual (HR 1,099, IC del 95%: 0,998, 1,210). La mediana de TP basada en la PE determinada por un comité de revisión independiente fue de 8,0 meses en el grupo de epoetina alfa más tratamiento habitual y de 8,3 meses en el grupo de solo tratamiento habitual (HR 1,033, IC del 95%: 0,924, 1,156).

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, realizado en 314 pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimioterapia con platino hubo una reducción significativa de la necesidad de transfusiones ($p < 0,001$).

Estudios clínicos han demostrado que darbepoetina alfa tiene una eficacia similar cuando se administra como una inyección única una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas o una vez a la semana sin ningún incremento de los requerimientos de la dosis total.

En un estudio multinacional de asignación aleatoria y doble ciego, se evaluó la seguridad y la eficacia del tratamiento con Aranesp una vez cada tres semanas, en la reducción de los requerimientos de transfusiones de hematíes en pacientes tratados con quimioterapia. El estudio se realizó en 705 pacientes anémicos con tumores no mieloides que recibían múltiples ciclos de quimioterapia. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir 500 µg de Aranesp una vez cada tres semanas o 2,25 µg/kg una vez a la semana. En ambos grupos, si la hemoglobina aumentaba más de 1 g/dl en un periodo de 14 días, la dosis se redujo un 40% respecto a la dosis previa (Ej. para la primera reducción de dosis, 300 µg en el grupo tratado una vez cada tres semanas y hasta 1,35 µg/kg en el grupo tratado una vez a la semana). En el grupo tratado con una dosis cada tres semanas el 72% de los pacientes requirieron reducciones de dosis. En el grupo tratado una vez cada semana el 75% de los pacientes requirieron reducciones de dosis. Este estudio demuestra que la administración de 500 µg una vez cada tres semanas es comparable a la administración semanal respecto a la incidencia de pacientes que recibieron al menos una transfusión de hematíes desde la semana 5 hasta el final del tratamiento.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, realizado en 344 pacientes anémicos con tumores linfoproliferativos tratados con quimioterapia, se produjo una reducción significativa de la necesidad de transfusiones y una mejora de la respuesta de hemoglobina ($p < 0,001$). También se observó una mejora de la fatiga medida por la escala FACT-fatiga.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión del tumor en cinco ensayos controlados que incluyeron a 2.833 pacientes de los cuales cuatro fueron ensayos doble ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. En dos de los ensayos se reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo los *hazard ratios* (índice de riesgo) para la supervivencia global oscilaron entre 1,25 y 2,47 a favor de los grupos control. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte del grupo de control, no permiten explicar los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de fase 3, se aleatorizó a 2.549 pacientes anémicos adultos que estaban recibiendo quimioterapia como tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con una proporción de 2:1 de darbepoetina alfa o placebo para alcanzar un máximo de hemoglobina de 12 g/dl. Los resultados demostraron no inferioridad en la variable principal de supervivencia global, con una mediana de supervivencia global de la darbepoetina alfa frente a placebo de 9,5 y 9,3 meses, respectivamente (HR estratificado 0,92; IC del 95%: 0,83-1,01). En la variable secundaria de supervivencia libre de progresión, se obtuvo un resultado de 4,8 y 4,3 meses, respectivamente (HR estratificado 0,95; IC del 95%: 0,87-1,04), lo que descarta el aumento del riesgo del 15% predefinido.

Asimismo, se ha realizado una revisión sistemática de los datos de más de 9.000 pacientes con cáncer incluidos en un total de 57 ensayos clínicos. En esta revisión se obtuvo un *hazard ratio* (índice de riesgo) para la supervivencia global de 1,08 a favor de los grupos control (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 ensayos y 8.167 pacientes).

Se observó un aumento del riesgo relativo de episodios tromboembólicos (RR 1,67; IC 95%: 1,35, 2,06; 35 ensayos y 6.769 pacientes) en los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Existe, por lo tanto, una evidencia sólida que sugiere que los pacientes con cáncer tratados con

eritropoyetina humana recombinante pueden sufrir un daño significativo. El grado en que estos resultados pueden relacionarse con la administración de eritropoyetina humana recombinante a pacientes con cáncer tratados con quimioterapia para alcanzar concentraciones de hemoglobina inferiores a 13 g/dl no se conoce con exactitud, debido a que en los datos revisados se incluyeron pocos pacientes con estas características.

Se ha realizado un análisis de los datos a nivel de paciente en más de 13.900 pacientes con cáncer (quimio-, radio-, quimiorradio-, o sin tratamiento) que participaban en 53 ensayos clínicos controlados con varias epoetinas. El meta-análisis de los datos de supervivencia global produjo un hazard ratio (índice de riesgo) estimado de 1,06 a favor de los controles (95% IC: entre 1,00 y 1,12; 53 ensayos y 13.933 pacientes) y para los pacientes con cáncer que recibían quimioterapia, el hazard ratio de la supervivencia global fue de 1,04 (95% IC: entre 0,97 y 1,11; 38 ensayos y 10.441 pacientes). Los meta-análisis también indican de forma importante un riesgo relativo significativamente incrementado de eventos tromboembólicos en los pacientes con cáncer que reciben eritropoyetina humana recombinante (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 (V_{ss}) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ($\text{AUC}_{[0-\infty]}$) entre pacientes adultos y pediátricos, esta diferencia fue inferior a 2 veces el rango del $\text{AUC}_{[0-\infty]}$ observado para pacientes pediátricos. El $\text{AUC}_{[0-\infty]}$ 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 tratados con quimioterapia

Tras la administración subcutánea de 2,25 µg/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 µg/kg semanales y 3 a 9 µg/kg cada 2 semanas). Los parámetros farmacocinéticos no cambiaron tras dosificaciones múltiples durante 12 semanas (dosificación cada 1 o 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 µg/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).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En todos los ensayos en ratas y perros, darbepoetina alfa produjo un aumento marcado de la hemoglobina, hematocrito, recuento de los glóbulos rojos y de los reticulocitos, que se correspondían con los efectos farmacológicos esperados. 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 en perros pero sin que se observara arritmia ni efecto sobre el intervalo QT.

Darbepoetina alfa no mostró ningún potencial genotóxico ni tuvo ningún efecto sobre la proliferación de las células no hematopoyéticas *in vitro* o *in vivo*. En los estudios de toxicidad crónica no se observaron efectos tumorigénicos ni respuestas mitogénicas inesperadas en ningún tipo de tejido. El potencial carcinogénico de darbepoetein alfa no se ha evaluado en estudios con animales a largo plazo.

En los ensayos realizados en ratas y conejos no se observó ninguna evidencia clínicamente relevante de efectos nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo post-parto. La transferencia a la placenta fue mínima. No se detectaron alteraciones de la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico
Fosfato sódico dibásico
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse o administrarse en perfusión con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

Para uso ambulatorio, Aranesp puede mantenerse durante un único periodo de hasta siete días a temperatura ambiente (hasta 25°C). Una vez se ha sacado de la nevera y haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25°C) se debe utilizar antes de 7 días o desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,4 ml solución inyectable (25 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 15 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,375 ml solución inyectable (40 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 20 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml solución inyectable (40 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 30 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,3 ml solución inyectable (100 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 40 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,4 ml solución inyectable (100 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 50 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml solución inyectable (100 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 60 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,3 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 80 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,4 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 130 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,65 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 150 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,3 ml solución inyectable (500 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

0,6 ml solución inyectable (500 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Aranesp 500 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

1 ml solución inyectable (500 µg/ml darbepoetina alfa) en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envases con 1 o 4 jeringas precargadas.

Las jeringas pueden ir acondicionadas en blíster (envases con 1 o 4 jeringas) con o sin protector automático de la aguja o sin blíster (envase con 1 jeringa).

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex). Ver sección 4.4.

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,4 ml solución inyectable (25 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 15 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,375 ml solución inyectable (40 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 20 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,5 ml solución inyectable (40 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 30 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,3 ml solución inyectable (100 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 40 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,4 ml solución inyectable (100 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 50 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,5 ml solución inyectable (100 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 60 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,3 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 80 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,4 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,5 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 130 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,65 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,3 ml solución inyectable (500 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada

0,6 ml solución inyectable (500 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

Aranesp 500 microgramos solución inyectable en pluma precargada

1 ml solución inyectable (500 µg/ml darbepoetina alfa) en una pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 y aguja de acero inoxidable de calibre 27 G. Envase con 1 o 4 plumas precargadas.

El capuchón de la aguja de la pluma precargada contiene caucho natural (un derivado del látex). Ver sección 4.4.

Aranesp 25 microgramos solución inyectable en vial

1 ml solución inyectable (25 µg/ml darbepoetina alfa) en viales de vidrio tipo 1 con tapón de elastómero laminado fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio del tipo *flip-off*. Envase con 1 o 4 viales.

Aranesp 40 microgramos solución inyectable en vial

1 ml solución inyectable (40 µg/ml darbepoetina alfa) en viales de vidrio tipo 1 con tapón de elastómero laminado fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio del tipo *flip-off*. Envase con 1 o 4 viales.

Aranesp 60 microgramos solución inyectable en vial

1 ml solución inyectable (60 µg/ml darbepoetina alfa) en viales de vidrio tipo 1 con tapón de elastómero laminado fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio del tipo *flip-off*. Envase con 1 o 4 viales.

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en vial

1 ml solución inyectable (100 µg/ml darbepoetina alfa) en viales de vidrio tipo 1 con tapón de elastómero laminado fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio del tipo *flip-off*. Envase con 1 o 4 viales.

Aranesp 200 microgramos solución inyectable en vial

1 ml solución inyectable (200 µg/ml darbepoetina alfa) en viales de vidrio tipo 1 con tapón de elastómero laminado fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio del tipo *flip-off*. Envase con 1 o 4 viales.

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en vial

1 ml solución inyectable (300 µg/ml darbepoetina alfa) en viales de vidrio tipo 1 con tapón de elastómero laminado fluoropolímero y una cápsula de cierre de aluminio del tipo *flip-off*. Envase con 1 o 4 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La caja contiene un prospecto con las instrucciones completas de uso y manipulación.

La pluma precargada (SureClick) de Aranesp administra la dosis completa de cada presentación.

Aranesp es un producto estéril sin conservantes. No administrar más de una dosis. Cualquier resto de producto que quede después de la administración debe desecharse.

Antes de la administración, se debe inspeccionar que la solución de Aranesp no contenga partículas visibles. Solamente se inyectarán las soluciones que sean incoloras, límpidas o ligeramente opalescentes. No agitar. Dejar que el envase alcance la temperatura ambiente antes de inyectarlo.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/01/185/001 envase de 1 jeringa acondicionada en blíster

EU/1/01/185/002 envase de 4 jeringas acondicionadas en blísteres

EU/1/01/185/033 envase de 1 jeringa sin blíster

EU/1/01/185/074 envase de 1 jeringa con protector de la aguja acondicionada en blíster

EU/1/01/185/075 envase de 4 jeringas con protector de la aguja acondicionadas en blísteres

Aranesp 15 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/01/185/003 envase de 1 jeringa acondicionada en blíster

EU/1/01/185/004 envase de 4 jeringas acondicionadas en blísteres

EU/1/01/185/034 envase de 1 jeringa sin blíster

EU/1/01/185/076 envase de 1 jeringa con protector de la aguja acondicionada en blíster

EU/1/01/185/077 envase de 4 jeringas con protector de la aguja acondicionadas en blísteres

Aranesp 20 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/01/185/005 envase de 1 jeringa acondicionada en blíster

EU/1/01/185/006 envase de 4 jeringas acondicionadas en blísteres

EU/1/01/185/035 envase de 1 jeringa sin blíster

EU/1/01/185/078 envase de 1 jeringa con protector de la aguja acondicionada en blíster

EU/1/01/185/079 envase de 4 jeringas con protector de la aguja acondicionadas en blísteres

Aranesp 500 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/01/185/031 envase de 1 jeringa acondicionada en blíster

EU/1/01/185/032 envase de 4 jeringas acondicionadas en blísteres

EU/1/01/185/044 envase de 1 jeringa sin blíster

EU/1/01/185/098 envase de 1 jeringa con protector de la aguja acondicionada en blíster

EU/1/01/185/099 envase de 4 jeringas con protector de la aguja acondicionadas en blísteres

Aranesp 10 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/045 envase unitario

EU/1/01/185/057 envase de 4 unidades

Aranesp 15 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/046 envase unitario

EU/1/01/185/058 envase de 4 unidades

Aranesp 20 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/047 envase unitario

EU/1/01/185/059 envase de 4 unidades

Aranesp 30 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/048 envase unitario

EU/1/01/185/060 envase de 4 unidades

Aranesp 40 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/049 envase unitario

EU/1/01/185/061 envase de 4 unidades

Aranesp 50 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/050 envase unitario

EU/1/01/185/062 envase de 4 unidades

Aranesp 60 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/051 envase unitario

EU/1/01/185/063 envase de 4 unidades

Aranesp 80 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/052 envase unitario

EU/1/01/185/064 envase de 4 unidades

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/053 envase unitario

EU/1/01/185/065 envase de 4 unidades

Aranesp 130 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/072 envase unitario

EU/1/01/185/073 envase de 4 unidades

Aranesp 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/054 envase unitario

EU/1/01/185/066 envase de 4 unidades

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/055 envase unitario

EU/1/01/185/067 envase de 4 unidades

Aranesp 500 microgramos solución inyectable en pluma precargada

EU/1/01/185/056 envase unitario

EU/1/01/185/068 envase de 4 unidades

Aranesp 25 microgramos solución inyectable en vial

EU/1/01/185/100 envase unitario

EU/1/01/185/101 envase de 4 unidades

Aranesp 40 microgramos solución inyectable en vial

EU/1/01/185/102 envase unitario

EU/1/01/185/103 envase de 4 unidades

Aranesp 60 microgramos solución inyectable en vial

EU/1/01/185/104 envase unitario

EU/1/01/185/105 envase de 4 unidades

Aranesp 100 microgramos solución inyectable en vial

EU/1/01/185/106 envase unitario

EU/1/01/185/107 envase de 4 unidades

Aranesp 200 microgramos solución inyectable en vial

EU/1/01/185/108 envase unitario

EU/1/01/185/109 envase de 4 unidades

Aranesp 300 microgramos solución inyectable en vial

EU/1/01/185/110 envase unitario

EU/1/01/185/111 envase de 4 unidades

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

Fecha de la primera autorización: 8 Junio 2001

Fecha de la última renovación: 19 Mayo 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

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

ARANESP

RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Con receta médica. Uso hospitalario.

PRESENTACIÓN Y PRECIO:

Envases con 1 pluma precargada:

Aranesp® 40 mcg solución inyectable en pluma precargada, 107,04 € (IVA);

Aranesp® 80 mcg solución inyectable en pluma precargada, 189,74 € (IVA);

Aranesp® 150 mcg solución inyectable en pluma precargada, 317,92 € (IVA);

Aranesp® 300 mcg solución inyectable en pluma precargada, 586,29 € (IVA);

Aranesp® 500 mcg solución inyectable en pluma precargada, 978,55 € (IVA).

Envases con 4 jeringas precargadas:

Aranesp® 10 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 108,01€ (IVA);

Aranesp® 20 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 189,25 € (IVA);

Aranesp® 30 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 263,17 € (IVA);

Aranesp® 40 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 332,49 € (IVA);

Aranesp® 50 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 401,43 € (IVA);

Aranesp® 60 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 470,95 € (IVA);

Aranesp® 80 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 614,74 € (IVA);

Aranesp® 100 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 752,95 € (IVA);

Aranesp® 130 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 961,28 € (IVA);

Aranesp® 150 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 1.096,83 € (IVA);

Envases con 1 jeringa precargada:

Aranesp® 300 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 570,52 € (IVA);

Aranesp® 500 mcg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja, 960,14 € (IVA)