



La darbepoetina alfa es un agente estimulante de la eritropoyesis, que lleva a cabo esta acción por el mismo mecanismo que la hormona endógena. Induce la división y diferenciación de las células progenitoras eritorides y la liberación de reticulocitos de la médula ósea al torrente sanguíneo, siguiendo una relación dosis-respuesta. De esta manera, se produce inicialmente un aumento del recuento de reticulocitos y, posteriormente, un aumento del hematocrito y de la hemoglobina.

USO CLÍNICO

La darbepoetina alfa tiene los siguientes usos en edad pediátrica:

- Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento con diálisis o no (**A**).
- Profilaxis de la anemia asociada a la prematuridad (**E: off-label**).
- Anemia secundaria a tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer (**E: off label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Anemia sintomática asociada a IRC en tratamiento o no con diálisis:

Aunque puede utilizarse la vía intravenosa, suele preferirse la vía subcutánea en este tipo de pacientes. El tratamiento incluye una dosis inicial, seguida de una fase posterior de ajuste de dosis.

Dosis inicial:

- Lactantes, niños y adolescentes <18 años de edad: 0,45 µg/kg, una vez a la semana (o 0,75 µg/kg cada 2 semanas en pacientes sin diálisis).
- Adolescentes ≥18 años de edad: 0,45 µg/kg, una vez a la semana, o 0,75 µg/kg, cada 2 semanas

Fase de ajuste de dosis:

- Si el aumento de la hemoglobina fuera inferior a 1 g/dl en un periodo de 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 fuera superior a 2 g/dl en un periodo de 4 semanas, la dosis se deberá reducir aproximadamente un 25%.
- Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dl, se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. 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 una frecuencia de dosis cada 4 semanas.

Anemia asociada a la prematuridad:

La dosis recomendada es de 10 µg/kg, vía subcutánea, una vez a la semana.

Anemia secundaria a tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer:

La darbepoetina está indicada únicamente si Hb <10 g/dl y la duración anticipada de la mielosupresión es superior a 2 meses.

Monitorización:

Después de cualquier ajuste de la dosis o de la pauta de administración, se monitorizará la hemoglobina cada 1-2 semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán como máximo una vez cada 2 semanas. Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada 1-2 semanas, de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Sustitución de r-HuEPO por darbepoetina alfa:

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 aquellos tratados con r-HuEPO una vez a la semana pueden cambiar a darbepoetina alfa una vez cada 2 semanas. La dosis pediátrica semanal inicial (µg/semana) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial administrada cada dos semanas (µg/cada 2 semanas) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Se monitorizará la hemoglobina cada 1-2 semanas y se mantendrá la misma vía de administración. La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No es necesario ajuste de dosis, aunque se recomienda utilizar con precaución.

Administración:

Vía intravenosa o subcutánea tras formación por parte de profesionales sanitarios.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a darbepoetina o alguno de sus componentes.
- Hipertensión arterial no controlada.

PRECAUCIONES

- Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del

tratamiento.

- El déficit de hierro, ácido fólico o de vitamina B₁₂ reducen la efectividad de este fármaco, por lo que deben corregirse. Otros factores como infecciones, episodios inflamatorios o enfermedades hematológicas subyacentes pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación.
- Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados con tratamientos con agentes estimulantes de la eritropoyesis. 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.
- En diversos estudios se ha objetivado una mayor tasa de mortalidad y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares e ictus en pacientes con ERC en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis para alcanzar objetivos de hemoglobina superior a 11 g/dl. Asimismo, se observó que un aumento de hemoglobina >1 g/dl en un periodo de 2 semanas podía contribuir a aumentar dicho riesgo. Por este motivo, se recomienda emplear la dosis mínima de este grupo farmacológico que reduzca la necesidad de transfusiones de concentrados de hematíes.
- La eficacia de la diálisis puede verse reducida en pacientes bajo tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis, requiriendo ajustes en la misma e incluso aumento de la heparinización. Los pacientes no sometidos a diálisis podrían tener mayor respuesta a darbepoetina alfa, requiriendo dosis inferiores.
- Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar la darbepoetina alfa inmediatamente y de manera definitiva y se debe considerar un tratamiento alternativo.
- La darbepoetina alfa debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes.
- Se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con darbepoetina alfa, por lo que se recomienda en pacientes con antecedentes realizar una monitorización neurológica estrecha.
- 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.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (> 10%) y los de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica. Las reacciones adversas indicadas a continuación han sido comunicadas en pacientes adultos con enfermedad renal crónica, en población pediátrica no se observaron efectos adversos adicionales a los mencionados.

- Cardiovascular: hipertensión arterial (incluyendo crisis hipertensiva y encefalopatía hipertensiva), angina de pecho, infarto de miocardio, ictus, eventos tromboembólicos.
- Sistema nervioso central: convulsiones, enfermedad cerebrovascular.
- Dermatológicos: eritema, exantema inespecífico, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

- Sistema inmunológico: hipersensibilidad relacionada con desarrollo de anticuerpos (más frecuente en niños y adolescentes).
- Otras reacciones adversas graves, aunque raras: anafilaxia, angioedema, broncoespasmo,

Otras reacciones leves: edema y dolor en zona de administración (subcutánea).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los agentes estimuladores de la eritropoyesis pueden potenciar el efecto trombogénico de fármacos como lenalidomida, pomalidomida y talidomida. Se recomienda monitorizar tratamiento.
- La nandrolona puede potenciar el efecto de los agentes estimuladores de la eritropoyesis. Se recomienda monitorizar tratamiento.
- Ciclosporina y tacrolimus. Existe una interacción potencial con ciclosporina y tacrolimus, dada su unión a los glóbulos rojos. 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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

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

Conservación: conservar en nevera (a 2-8 °C). No congelar. 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.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 27/07/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/01185087/FT_01185087.html
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- André JL, Deschênes G, Boudailliez B, *et al.* Darbepoetin, effective treatment of anaemia in paediatric patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(5):708-714.
- Can C, Emre S, Bilge I, *et al.* Comparison of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alpha in children. *Pediatr Int.* 2013;55(3):296-9.
- Chazot C, Terrat JC, Dumoulin A, *et al.* Randomized equivalence study evaluating the possibility of switching hemodialysis patients receiving subcutaneous human erythropoietin directly to

intravenous darbepoetin alfa. *Ann Pharmacother.* 2009;43(2):228-34.

- Geary DF, Keating LE, Vigneux A, *et al.* Darbepoetin alfa (Aranesp) in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2005;68(4):1759-65.
- Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, *et al.* A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. *Pediatrics.* 2013;132(1):e119-27.
- Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD, *et al.* Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics.* 2014;133(6):1023-30.
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, *et al.* Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):132-149.
- Schaefer F, Hoppe B, Jungraithmayr T, *et al.* Safety and usage of darbepoetin alfa in children with chronic kidney disease: prospective registry study. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(3):443-53.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: www.uptodate.com
- Warady BA, Barcia J, Benador N, *et al.* De novo weekly and biweekly darbepoetin alfa dosing in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(1):125-37.
- Zachariah M, Elshinawy M, Alrawas A, *et al.* Single dose darbepoetin alfa is useful in reducing red cell transfusions in leukemic children receiving chemotherapy. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2014 Aug;31(5):442-447.

Fecha de actualización: julio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).