



APRESENTAÇÕES

KISUNLA é uma solução para diluição para infusão e está disponível em um frasco-ampola que contém 17,5 mg/mL (350 mg/20 mL) de donanemabe.

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola de 20 mL cada.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 350 mg de donanemabe em 20 mL (17,5 mg/mL).

Excipientes: ácido cítrico, polissorbato 80, citrato de sódio di-hidratado, sacarose, água para injetáveis.

ADVERTÊNCIA: ANORMALIDADES DE IMAGEM RELACIONADAS À AMILOIDE (ARIA).

Leia a bula completa para plena compreensão desta caixa de advertência.

Anticorpos monoclonais direcionados contra formas agregadas de beta amiloide, incluindo KISUNLA, podem causar anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), como ARIA com edema (ARIA-E) e ARIA com deposição de hemosiderina (ARIA-H). ARIA é geralmente assintomática, embora eventos graves e com risco à vida possam ocorrer raramente. Hemorragias intracerebrais graves >1 cm ocorreram em pacientes tratados com esta classe de medicamentos. ARIA-E pode causar *déficits* neurológicos focais que podem assemelhar-se a um acidente vascular cerebral isquêmico. Considere o benefício para o tratamento da doença de Alzheimer e o risco de ARIA ao decidir tratar com KISUNLA.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KISUNLA é indicado para o tratamento de comprometimento cognitivo leve e demência leve associados à doença de Alzheimer (DA) em pacientes adultos heterozigotos ou não portadores do gene da apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de KISUNLA foram avaliadas em um estudo de Fase 3 (TRAILBLAZER-ALZ 2) e um estudo de Fase 2 (TRAILBLAZER-ALZ), ambos duplo-cegos, controlados por placebo, grupo paralelo, em pacientes com DA inicial sintomática (comprometimento cognitivo leve [do inglês MCI – Mild Cognitive Impairment] ou demência leve devido à DA) e evidência de patologia beta amiloide confirmada por exame PET amiloide. Os participantes também apresentaram evidência de deposição de tau patológica em um exame PET com flortaucipir. O estudo de Fase 3 confirmou os resultados de eficácia e segurança observados no estudo de Fase 2. Para a análise de segurança, os pacientes foram acompanhados por até 76 semanas ou última dose mais (+) 57 dias. Uma pequena proporção (9,7%) de pacientes com histórico de ataques isquêmicos transitórios, derrame ou convulsões foi incluída nos ensaios clínicos controlados por placebo. Embora o tipo e a frequência de eventos adversos fossem, em geral, comparáveis à população geral do estudo, houve um ligeiro aumento na frequência de quedas (21% vs 13%) nesse subgrupo tratado com donanemabe. No entanto, devido ao pequeno número de pacientes nesse subgrupo, a associação de quedas com o uso de donanemabe não pode ser estabelecida.

Estudo fase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2

Neste estudo, 1.736 pacientes, dos quais 1447 estavam na população indicada, foram randomizados 1:1 para receber 700 mg de KISUNLA a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e depois 1.400 mg a cada 4

semanas por infusão intravenosa ($N = 860$) ou placebo ($N = 876$) por um total de até 72 semanas. O estudo inclui um período de extensão duplo-cego de 78 semanas de duração. A dosagem foi continuada até a conclusão do estudo ou até a placa amiloide ser depurada, definida como a demonstração de um nível de placa inferior a 25 Centiloides por dois exames PET amiloides consecutivos ou um único exame PET demonstrando um nível de placa inferior a 11 Centiloides. Além disso, a suspensão da dose foi permitida em casos de anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (do inglês ARIA – *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*) emergente ao tratamento. Se os pacientes já estivessem em tratamento sintomático (inibidores da acetilcolinesterase [AChEI] e/ou inibidor do N-metil-D-aspartato, memantina) no início do estudo, esses tratamentos puderam ser mantidos. Os tratamentos sintomáticos puderam ser adicionados ou alterados durante o estudo, a critério do investigador. O estudo excluiu pacientes que possuíam qualquer contra-indicação para ressonância magnética (RM) ou PET, com ARIA-E preexistente, mais de 4 áreas de micro-hemorragias, mais de 1 área de siderose superficial, qualquer hemorragia intracerebral > 1 cm ou doença grave da substância branca.

Do total de pacientes randomizados, 29% (510/1736) eram não portadores de ApoE ε4, 54% (930/1736) eram heterozigotos e 17% (289/1736) eram homozigotos. No período basal, a idade média era de 73 anos, com uma variação de 59 a 86 anos, com um peso corporal basal médio (DP) de 71,7 kg (15,7), com uma alteração gradual e progressiva na função da memória durante pelo menos 6 meses e um Mini-exame do Estado Mental (MEEM) de 20 a 28 (inclusive). 57,4% eram mulheres, 91,5% eram brancos, 5,7% eram de etnia hispânica ou latina, 6,0% eram asiáticos e 2,3% eram negros. 55,6% dos pacientes estavam em uso de AChEI e 20,3% de memantina. 61% dos pacientes estavam em uso de AChEI ou memantina. A demografia dos pacientes foi semelhante, independentemente do genótipo ApoE ε4. A média (DP) dos Centiloides de amiloide no período basal foi de 102,5 (34,5). 68,2 % e 31,8 % estavam nas categorias de tau baixo-médio e alto, respectivamente. Um total de 24,7 % dos pacientes descontinuou o tratamento no estudo. Destes, 29,3 % eram pacientes no braço de donanemabe e 20,1 % eram pacientes no braço de placebo.

Houve duas populações de análise primária baseadas em imagens de exame PET tau na triagem com flortaucipir: 1) população combinada (população com nível baixo-médio e nível alto de tau), e 2) população com nível baixo-médio de tau. Pacientes sintomáticos iniciais com AD sem ou com muito pouca patologia tau foram excluídos da parte randomizada e controlada por placebo do estudo.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração na cognição e na função, conforme medido pela pontuação na Escala de Avaliação Integrada da Doença de Alzheimer (iADRS), desde o período basal até 76 semanas. O iADRS é uma avaliação integrada da cognição e da função diária composta por itens da Subescala Cognitiva de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog₁₃) e da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária do Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer (ADCS-iADL), medindo os domínios principais em todo o continuum clínico da DA. A pontuação total varia de 0 a 144, sendo que pontuações mais baixas refletem pior desempenho cognitivo e funcional. Outros desfechos de eficácia incluíram a Escala de Avaliação Clínica da Demência – Soma das Caixas (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

O tratamento com KISUNLA retardou de forma estatisticamente significativa o declínio clínico em comparação com o placebo na semana 76, com consistência entre as medidas de cognição e função (Figura 1 e Tabelas 1 e 2).

O efeito do tratamento nos subgrupos (idade, IMC, sexo, raça, estado de portador de APOE ε4, gravidade da doença [MCI ou demência leve devido a DA], tercís de tau e tratamento sintomático concomitante) foi consistente com os resultados na população combinada do estudo.

Figura 1: Alteração média na iADRS em relação ao período basal na população combinada e na população com nível baixo-médio de tau ao longo de 76 semanas no Estudo TRAILBLAZER-ALZ 2.

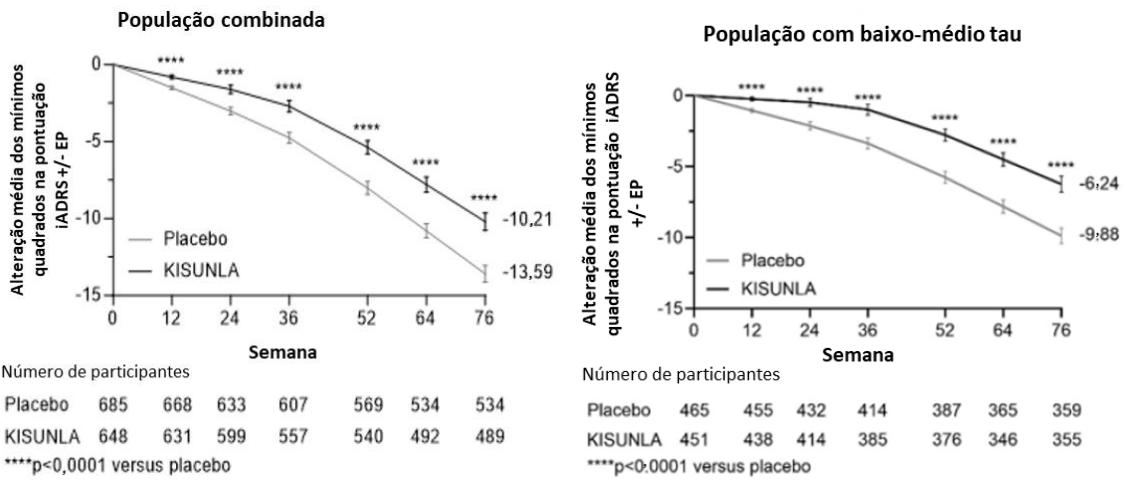


Tabela 1: Desfechos clínicos do estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 com KISUNLA na semana 76 na população com nível baixo-médio de tau e na população combinada estudada

| | População com nível baixo-médio de tau | | População de tau combinada* | |
|--|--|----------------------|-----------------------------|-------------------|
| Desfechos clínicos | KISUNLA (N = 717) | Placebo (N = 730) | KISUNLA (N = 860) | Placebo (N = 876) |
| iADRS^a | | | | |
| Média no período basal | 104,66 | 103,83 | 104,55 | 103,82 |
| Alteração em relação ao período basal | -10,21 -13,59 | 13,59 | -10,19 | -13,11 |
| Diferença do placebo (95% IC) | 3,38 (1,83, 4,92) | - | 2,92 (1,51, 4,33 %) | - |
| Valor de p | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | |
| CDR-SB^b | | | | |
| Média no período basal | 3,96 | 3,94 | 3,92 | 3,89 |
| Alteração em relação ao período basal | 1,67 | 2,43 | 1,72 | 2,42 |
| Diferença do placebo (95% IC) | -0,77 (-1,04, -0,49) | - | -0,70 (-0,95, -0,45) | - |
| Valor de p | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | |
| ADAS-Cog₁₃^a | | | | |
| Média no período basal | 28,43 | 29,00 | 28,53 | 29,16 |
| Alteração em relação ao período basal | 5,37 | 7,06 | 5,46 | 6,79 |
| Diferença do placebo (95% IC) | -1,69 (-2,52, -0,86) | - | -1,33 (-2,09, -0,57) | - |
| Valor de p | p < 0,0001 | | p = 0,0006 | |
| ADCS-iADL^a | | | | |
| Média no período basal | 48,02 | 47,84 | 47,96 | 47,98 |
| Alteração em relação ao período basal | -4,55 | -6,31 | -4,42 | -6,13 |
| Diferença do placebo (95% IC) | 1,76 (0,81, 2,72) | - | 1,70 (28%) | - |

| | | | | |
|------------|------------|--|------------|--|
| Valor de p | p < 0,0003 | | p = 0,0001 | |
|------------|------------|--|------------|--|

Abreviações: ADAS-Cog₁₃ = Subescala Cognitiva de 13 itens – Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer; ADCS-iADL = Atividades Instrumentais da Vida Diária do Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer; CDR-SB = Escala de Avaliação Clínica de Demência – Soma das Caixas; iADRS = Escala de Avaliação Integrada da Doença de Alzheimer; NCS2 = Spline cúbico natural com 2 graus de liberdade; MMRM = Modelo misto para medidas repetidas.

^a Avaliado utilizando análise de NCS2.

^b Avaliado utilizando análise de MMRM.

* Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade no esquema de teste gráfico.

Tabela 2: Resultados clínicos do estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 com KISUNLA na semana 76 na população indicada, focada em tau baixo-médio e na população com tau baixo-médio.

| | População Indicada com nível baixo-médio de tau | População de tau baixo-médio* | | |
|--|---|-------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Desfechos clínicos | KISUNLA (N = 498) | Placebo (N = 494) | KISUNLA (N = 588) | Placebo (N = 594) |
| iADRS^a | | | | |
| Média no período basal | 105,90 | 105,94 | 105,92 | 105,95 |
| Alteração em relação ao período basal | - 6,24 | - 9,88 | - 6,02 | - 9,27 |
| Diferença do placebo (95% IC) | 3,64 (2,11; 5,18) | - | 3,25 (1,88, 4,62) | - |
| Valor de p | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | |
| CDR-SB^b | | | | |
| Média no período basal | 3,78 | 3,68 | 3,72 | 3,64 |
| Alteração em relação ao período basal | 1,19 | 1,97 | 1,20 | 1,88 |
| Diferença do placebo (95% IC) | -0,78 (-1,09, -0,47) | - | -0,67 (-0,95, - 0,40) | - |
| Valor de p | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | |
| ADAS-Cog₁₃^a | | | | |
| Média no período basal | 27,36 | 27,52 | 27,41 | 27,60 |
| Alteração em relação ao período basal | 3,22 | 4,98 | 3,17 | 4,69 |
| Diferença do placebo (95% IC) | -1,76 (-2,58, -0,95) | - | -1,52 (-2,25, -0,79) | - |
| Valor de p | p < 0,0001 | | p = 0,0006 | |
| ADCS-iADL^a | | | | |
| Média no período basal | 48,12 | 48,47 | 48,20 | 48,56 |
| Alteração em relação ao período basal | -2,96 | -4,91 | -2,76 | -4,59 |
| Diferença do placebo (95% IC) | 1,96 (0,92, 2,99) | - | 1,83 (0,91, 2,75) | - |
| Valor de p | p < 0,0003 | | p = 0,0001 | |

Abreviações: ADAS-Cog₁₃ = Subescala Cognitiva de 13 itens – Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer; ADCS-iADL = Atividades Instrumentais da Vida Diária do Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer; CDR-SB = Escala de Avaliação Clínica de Demência – Soma das Caixas; iADRS = Escala de Avaliação Integrada da Doença de Alzheimer; NCS2 = Spline cúbico natural com 2 graus de liberdade; MMRM = Modelo misto para medidas repetidas.

^a Avaliado utilizando análise de NCS2.

^b Avaliado utilizando análise de MMRM.

* Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade no esquema de teste gráfico.

Para o desfecho primário nas populações combinadas e de tau baixo-médio, análises adicionais usando métodos conservadores para o tratamento de dados ausentes também favoreceram o donanemabe. A diferença na mudança média em relação ao placebo na pontuação iADRS na população combinada foi de 1,75 (IC 95%, 0,38 a 3,13) e na população de tau baixo-médio foi de 2,22 (IC 95%, 0,87 a 3,57).

Um aumento na perda de volume cerebral em relação ao placebo foi observado com anticorpos direcionados ao amiloide, incluindo o donanemabe. A relevância clínica dessa observação é atualmente incerta, dados os resultados nos desfechos clínicos e outros biomarcadores no Estudo TRAILBLAZER-ALZ 2.

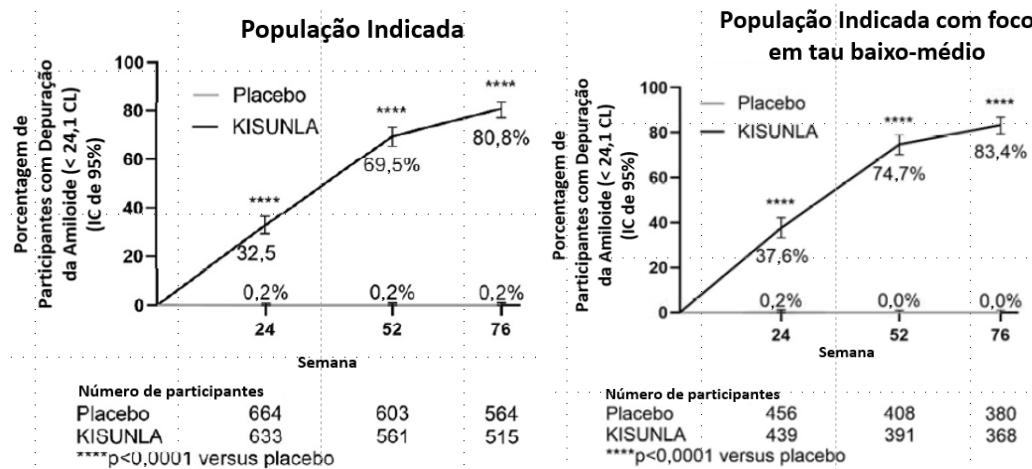
Biomarcadores

A porcentagem de pacientes tratados com KISUNLA na população indicada e na população indicada focada em tau baixo-médio com depuração de amiloide (ou seja, menos de 24,1 Centiloides ou visualmente negativa em um exame PET amiloide) no Estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 está representada na Figura 2.

A redução da placa amiloide em relação ao período basal em pacientes tratados com donanemabe, conforme avaliado por PET de amiloide, na população indicada (mudança média de $LS \pm SE$) foi de $65,1 \pm 0,9$ CL em 24 semanas, $86,3 \pm 1,0$ CL em 52 semanas e $90,4 \pm 1,0$ CL em 76 semanas.

Foi observada uma redução na P-tau217 (log10) plasmática com KISUNLA em comparação com placebo. Na população combinada, a diferença média de mudança de $LS \pm SE$ foi de $-0,16 \pm 0,010$ e $-0,22 \pm 0,012$ nas Semanas 24 e 76, respectivamente, em comparação com o placebo ($p < 0,0001$ em ambos os pontos de tempo). Consistente com isso, na população com tau baixo-médio, a diferença média de mudança de $LS \pm SE$ foi de $-0,19 \pm 0,011$ e $-0,25 \pm 0,014$ nas Semanas 24 e 76, respectivamente, em comparação com o placebo ($p < 0,0001$ em ambos os pontos de tempo). Consistente com isso, na população indicada, a diferença média de mudança de $LS \pm SE$ foi de $-0,17 \pm 0,011$ e $-0,23 \pm 0,013$ nas Semanas 24 e 76, respectivamente, em comparação com o placebo ($p < 0,0001$ em ambos os pontos de tempo). Na população indicada focada em tau baixo-médio, a diferença média de mudança de $LS \pm SE$ foi de $-0,19 \pm 0,012$ e $-0,26 \pm 0,015$ nas Semanas 24 e 76, respectivamente, em comparação com o placebo ($p < 0,0001$ em ambos os pontos de tempo).

Figura 2: Porcentagem de pacientes tratados com KISUNLA que alcançaram depuração da placa amiloide conforme monitorado por PET amiloide durante 76 semanas no estudo TRAILBLAZER-ALZ 2.



População com nível alto de tau

Na população com nível alto de tau (271 pacientes recebendo KISUNLA e 281 pacientes recebendo placebo), KISUNLA retardou o declínio clínico em 1,26 pontos em média (IC 95%: -1,77 a 4,28, $p = 0,415$) no iADRS, e -0,69 pontos (IC 95%: -1,19 a -0,20, $p = 0,006$) no CDR-SB, na Semana 76 em comparação com o placebo. Na população indicada focada em tau alto (218 pacientes recebendo KISUNLA e 235 pacientes recebendo placebo), o KISUNLA desacelerou o declínio clínico em 1,55 pontos (IC 95%: -1,71 a 4,80, $p = 0,351$) no iADRS, e -0,60 pontos (IC 95%: -1,14 a -0,05, $p = 0,032$)

no CDR-SB, na Semana 76 em comparação com o placebo. Este estudo foi projetado para demonstrar a eficácia clínica nas populações de tau baixo-médio e combinadas. Os resultados da população com tau alto são derivados de análises *post-hoc*.

Fase 3, estudo comparativo direto (TRAILBLAZER-ALZ 4)

O TRAILBLAZER-ALZ 4 foi um estudo de Fase 3 multicêntrico, randomizado, aberto e com comparador ativo que investigou KISUNLA *versus* aducanumabe em 148 pacientes com doença de Alzheimer inicial sintomática. Foi requerido que os participantes tivessem evidência de patologia beta amiloide, incluindo confirmação da carga amiloide em um exame PET amiloide. O nível de tau foi mensurado no período basal através de PET com flortaucipir F18, mas não houve restrição para nível de tau na admissão. KISUNLA foi superior ao aducanumabe nos objetivos co-primários do estudo: porcentagem de pacientes que atingiram a depuração da placa amiloide (menos de 24,1 Centiloides) no exame PET com florbetapir F18 aos 6 meses (KISUNLA 37,9% vs aducanumabe 1,6%; $p < 0,001$) e porcentagem de pacientes que atingiram depuração da placa amiloide (menos de 24,1 Centiloides) no exame PET com florbetapir F18 na subpopulação com tau baixo-médio aos 6 meses (KISUNLA 38,5% vs aducanumabe 3,8%; $p = 0,008$). Foi observada redução comparável de p-tau217 plasmática e amiloide (conforme medida por PET), independentemente da presença de tau no período basal.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

KISUNLA é um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina gama 1) direcionado contra a forma truncada N-terminal da beta-amiloide (N3pG A β), insolúvel, modificada e presente apenas em placas amiloides cerebrais. KISUNLA se liga à N3pG A β e ajuda na depuração da placa por meio da fagocitose mediada pela microglia. O acúmulo de placa de beta-amiloide no cérebro é uma das características fisiopatológicas definidoras da doença de Alzheimer.

Propriedades farmacodinâmicas

As reduções nas placas amiloides cerebrais, conforme medido por PET amiloide, foram observadas em pacientes tratados com KISUNLA. KISUNLA reduziu a fisiopatologia de tau, conforme medido pela p-tau 217 plasmática.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: KISUNLA é destinado exclusivamente à administração intravenosa.

Distribuição: após a administração intravenosa, KISUNLA passa por eliminação bifásica. O volume de distribuição central é de 3,36 L com 18,7% de variabilidade interindividual. O volume de distribuição periférico é de 4,83 L, com 93,9% de variabilidade interindividual.

Metabolismo: KISUNLA é um anticorpo monoclonal e espera-se que seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas da mesma maneira que uma IgG endógena; logo, não há inibição, nem indução metabólica de vias enzimáticas. Não se espera que KISUNLA seja metabolizado pelas enzimas metabolizadoras de fármacos da família do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo e eliminação de moléculas pequenas e, portanto, não há produção de metabólitos ativos.

Eliminação: a meia-vida de KISUNLA é de aproximadamente 12,1 dias. A depuração (*clearance*) de KISUNLA foi de 0,0255 L/h (24,9% de variabilidade interindividual).

Populações especiais: a farmacocinética de KISUNLA não foi afetada pela idade, sexo ou raça, com base em uma análise de farmacocinética populacional. Embora tenha sido observado que o peso corporal influencia tanto na depuração quanto no volume de distribuição, as alterações resultantes não indicam uma necessidade de ajuste de dose.

Comprometimento renal e hepático: o comprometimento renal e hepático não afetou a farmacocinética de KISUNLA com base na análise de farmacocinética populacional. Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático leve ou moderado. No entanto, o efeito da insuficiência hepática grave e da insuficiência renal grave na exposição a KISUNLA não foi estudado (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Farmacogenômica: o tratamento com KISUNLA aumentou a probabilidade de ocorrência de ARIA em portadores do gene APOE ε4 (homozigoses maiores que heterozigoses) em comparação ao risco em não portadores de APOE ε4.

Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais para testar KISUNLA quanto ao potencial de carcinogenicidade, genotoxicidade ou comprometimento da fertilidade. Uma avaliação do peso das evidências de todos os dados mostrou um baixo risco de toxicidade reprodutiva.

Em macacos cynomolgus, não foram observados efeitos adversos com doses intravenosas de KISUNLA de até 100 mg/kg por semana durante 6 semanas.

Em estudos de reatividade cruzada tecidual utilizando tecidos humanos e de macacos, não foi detectada ligação que gere preocupação clínica para KISUNLA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KISUNLA é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a donanemabe ou a qualquer um de seus componentes.

KISUNLA é contraindicado em casos de achados de imagem sugestivos de Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC) que aumentam o risco de ARIA ou hemorragia intracerebral:

- Hemorragia cerebral aguda ou subaguda;
- Siderose superficial;
- Mais de 4 micros hemorragias (definidas como ≤ 1 cm de diâmetro na sequência T2*);
- Doença grave da substância branca;
- Ressonância magnética pré-tratamento mostrando ARIA-E;
- Hemorragia cerebral anterior (definida como > 1 cm de diâmetro na sequência T2*) ou hemorragia subaracnóidea anterior, a menos que não haja mais risco de ressangramento;
- Qualquer achado que impeça a avaliação adequada de ressonância magnética para fins de monitoramento de segurança.

O tratamento com KISUNLA não deve ser iniciado em pacientes que estejam recebendo terapia anticoagulante de forma contínua.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deve ser administrado apenas a pacientes para os quais seja considerado apropriado o seu uso conforme a bula aprovada.

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Reações relacionadas à infusão, incluindo anafilaxia, foram observadas com a administração de KISUNLA (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Essas reações podem ser graves ou de ameaça à vida e geralmente ocorrem durante a infusão ou dentro de 30 minutos pós-infusão. Os sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão podem incluir eritema, calafrios, náusea, vômito, sudorese, cefaleia, sensação de aperto no tórax, dispneia e alterações na pressão arterial.

Recursos apropriados para o manejo de reações graves, como RRI grave, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas, devem estar disponíveis. Reduzir a taxa de infusão, usar medicação prévia ou tratamento sintomático pode ser útil no manejo dessas reações.

A administração de KISUNLA deve ser descontinuada imediatamente e o tratamento adequado deve ser iniciado caso ocorram reações graves relacionadas à infusão ou conforme clinicamente indicado.

O título mais alto de anticorpos antidroga (ADA) foi associado ao aumento da incidência de reações relacionadas à infusão.

Anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA)

ARIA foi observada muito frequentemente em estudos clínicos com KISUNLA. ARIA geralmente ocorre no início do tratamento e é geralmente assintomática. Casos graves de ARIA foram observados em estudos clínicos de KISUNLA e alguns foram fatais (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). As ARIA incluem anormalidades de imagem relacionadas à amiloide-edema/efusões (ARIA-E; também conhecida como edema cerebral vasogênico) e anormalidades de imagem relacionadas à amiloide-hemorragia/deposição de hemossiderina (ARIA-H; inclui micro-hemorragia cerebral e siderose superficial cortical). As ARIA podem ser detectadas por ressonância magnética (RM). A maioria dos eventos de ARIA foram observados pela primeira vez dentro de 24 semanas após o início do tratamento. O acesso à RM deve estar disponível durante o período de tratamento com KISUNLA.

Monitoramento de Ressonância Magnética

Realize uma RM no período basal (dentro de 1 ano antes de iniciar o tratamento), antes da segunda dose, antes do aumento de dose e antes da sétima dose (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). A RM adicional também pode ser indicada no caso decorrência de sintomas de ARIA. Os sintomas podem incluir cefaleia, confusão mental, náusea, vômito, desequilíbrio, tontura, tremor, distúrbios visuais, distúrbios de fala, piora da função cognitiva, alteração da consciência e convulsões.

A maioria dos eventos graves de ARIA ocorreu dentro de 12 semanas após o início do tratamento e uma ressonância magnética adicional antes da terceira dose pode ajudar na detecção precoce de ARIA, especialmente para pacientes com fatores de risco para ARIA, como portadores do alelo ε4 da apolipoproteína E (APOE ε4), micro-hemorragias cerebrais e siderose superficial no período basal.

Portadores de APOE ε4 e risco de ARIA

Portadores de APOE ε4 possuem uma frequência maior (homozigotos maior que heterozigotos) de ARIA-E e ARIA-H comparados com não portadores (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). KISUNLA não é indicado para pacientes homozigotos para APOE ε4.

Uma frequência mais alta de ARIA também foi observada em pacientes com micro-hemorragia cerebral e/ou siderose superficial antes do tratamento.

Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com KISUNLA em pacientes com fatores de risco no período basal.

A segurança de KISUNLA não foi estabelecida em pacientes com RM anterior ao tratamento demonstrando ARIA-E, mais de 4 micro hemorragias, mais de 1 área de siderose superficial, doença da substância branca grave ou hemorragia intracerebral superior a 1 cm (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Hemorragia intracerebral >1 cm

Hemorragia intracerebral maior que 1 cm de diâmetro foi relatada em 0,3% (3/984) dos pacientes após o tratamento com KISUNLA, em comparação com 0,2% (2/999) dos pacientes tratados com placebo. Eventos fatais de hemorragia intracerebral em pacientes que recebem KISUNLA foram observados (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Recomendações para Interrupções de Dosagem em Pacientes com ARIA

Quando ARIA-H ocorre, geralmente está presente junto com ARIA-E e é manejada da mesma forma que ARIA-E. As recomendações para interrupções de dosagem para pacientes com ARIA-E e ARIA-H estão fornecidas na Tabela 4 (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Gravidade Radiológica

A gravidade radiológica da ARIA associada a KISUNLA foi classificada pelos critérios mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Critérios de Classificação de RM para ARIA

| Tipo de ARIA | Gravidade radiológica | | |
|--|---|--|---|
| | Leve | Moderada | Grave |
| ARIA-E | Hiper intensidade FLAIR confinada ao sulco e/ou córtex/subcórtex substância branca em uma localização < 5 cm. | Hiper intensidade FLAIR de 5 a 10 cm na maior dimensão única, ou mais de 1 local de envolvimento, cada um medindo < 10 cm. | Hiper intensidade FLAIR >10 cm com edema giral associado e apagamento sulcal. Um ou mais locais de envolvimento separados/independentes podem ser observados. |
| ARIA-H micro-hemorragia | ≤ 4 novas micro-hemorragias incidentes | 5 - 9 novas micro-hemorragias incidentes | >10 novas micro-hemorragias incidentes |
| ARIA-H siderose superficial^a | 1 nova área focal de siderose superficial | 2 novas áreas focais de siderose superficial | >2 novas áreas focais de siderose superficial |

Abreviações: FLAIR = recuperação de inversão atenuada por fluido; ARIA-E = anomalias de imagem relacionadas ao amiloide-edema/efusões; ARIA-H = anomalias de imagem relacionadas ao amiloide-hemorragia/deposição de hemosiderina

^a Inclui novas ou aumentadas áreas focais de siderose superficial

Tratamento antitrombótico concomitante

A maioria das exposições a medicamentos antitrombóticos foi ao ácido acetilsalicílico (81%) e mais de 20% foram tratados com anticoagulantes.

Pacientes que receberam KISUNLA e um medicamento antitrombótico (ácido acetilsalicílico, outros antiplaquetários ou anticoagulantes) não tiveram uma frequência aumentada de ARIA.

O número de eventos e a exposição limitada a outros medicamentos antitrombóticos não acetilsalicílicos limitam conclusões definitivas sobre o risco de ARIA ou hemorragia intracerebral em pacientes que tomam medicamentos antitrombóticos. Como ARIA-H e hemorragias intracerebrais maiores que 1 cm de diâmetro foram observadas em pacientes que recebem KISUNLA, deve-se ter cautela adicional ao considerar a administração de antitrombóticos ou um agente trombolítico (por exemplo, ativador de plasminogênio tecidual) a um paciente já em tratamento com KISUNLA.

- Se a anticoagulação precisar ser iniciada durante a terapia com KISUNLA (por exemplo, tromboses arteriais incidentes, embolia pulmonar aguda ou outras indicações com risco à vida), então a dosagem de KISUNLA deve ser pausada. A terapia com KISUNLA pode ser reiniciada se a anticoagulação não for mais indicada clinicamente. O uso concomitante de aspirina e outras terapias antiplaquetárias é permitido.
- Houve exposição limitada a agentes trombolíticos nos ensaios clínicos, no entanto, o risco de sangramento intracraniano grave resultante do uso concomitante é plausível. O uso de agentes trombolíticos deve ser evitado, exceto para indicações com risco à vida imediato sem manejo alternativo (por exemplo, embolia pulmonar com comprometimento hemodinâmico) quando os benefícios podem superar os riscos.
- Como ARIA-E pode causar déficits neurológicos focais que podem assemelhar-se a um acidente vascular cerebral isquêmico, os médicos tratantes devem considerar se tais sintomas podem ser devido a ARIA-E antes de administrar terapia trombolítica em um paciente sendo tratado com KISUNLA.

O tratamento com KISUNLA não deve ser iniciado em pacientes recebendo terapia anticoagulante contínua (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

A presença de um alelo ApoE ε4 está associada à Angiopatia amiloide cerebral (AAC), que tem um risco aumentado de hemorragia intracerebral.

KISUNLA não deve ser usado em pacientes com evidência de AAC grave na RM (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Deve-se ter cautela ao considerar o uso de KISUNLA em pacientes com outros fatores que indiquem um risco aumentado de hemorragia intracerebral.

Síndrome de Down

Há uma taxa mais alta de AAC em pacientes com síndrome de Down. A segurança e a eficácia do KISUNLA nesses pacientes são desconhecidas (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Uso durante a gravidez: não há dados disponíveis sobre o uso de KISUNLA em gestantes. Estudos em animais com KISUNLA são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva. O uso de KISUNLA não é recomendado durante a gestação. **Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Uso durante a lactação: não foram realizados estudos de lactação em animais. Sabe-se que a imunoglobulina G (IgG) humana está presente no leite materno; por isso, KISUNLA pode ser transmitido da mãe para o lactente. Administre KISUNLA a mulheres lactantes apenas se o benefício potencial superar o risco potencial para a mãe e o lactante. **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

Fertilidade: Não há dados sobre o efeito de KISUNLA na fertilidade humana. Nenhum estudo em animais foi realizado para testar KISUNLA quanto ao potencial de comprometimento da fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: KISUNLA não tem ou tem influência insignificante na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Este medicamento contém 46 mg de sódio/1400 mg de KISUNLA, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com KISUNLA. Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas com base nas características de KISUNLA.

O risco de hemorragia intracerebral durante o tratamento com KISUNLA é aumentado em pacientes que recebem terapia anticoagulante ou agentes trombolíticos (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Deve-se ter cautela ao considerar a administração de antitrombóticos, pois ARIA-H e hemorragias intracerebrais maiores que 1 cm de diâmetro foram observadas em pacientes que recebem KISUNLA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KISUNLA deve ser armazenado em geladeira de 2°C a 8°C até o momento do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. **NÃO CONGELAR OU AGITAR.** O prazo de validade deste produto é de 24 meses quando o frasco for armazenado de 2°C a 8°C e protegido da luz.

KISUNLA pode ser armazenado fora de refrigeração por até 3 dias em temperatura ambiente (de 20°C a 25°C) desde que o frasco permaneça fechado e mantido dentro da embalagem original.

Para preparo da solução para infusão devem ser empregadas técnicas assépticas. A solução preparada para infusão deve ser utilizada imediatamente. Caso a administração imediata não seja possível, esta solução pode ser armazenada sob refrigeração (de 2°C a 8°C) por até 72 horas ou em temperatura ambiente (de 20°C a 25°C) por até 12 horas. O tempo de armazenamento descrito para a solução preparada inclui o tempo da duração da infusão. Caso a solução preparada para infusão seja armazenada sob refrigeração, esta deve ser equilibrada com a temperatura ambiente (de 20°C a 25°C) por cerca de 30 minutos antes do início da administração. **NÃO CONGELAR** a solução preparada para infusão de KISUNLA.

Após preparo, manter de 2°C a 8°C por até 72 horas ou em temperatura ambiente (de 20°C a 25°C) por até 12 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Solução transparente a opalescente, incolor a levemente amarelada a levemente marrom, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. A infusão de donanemabe deve ser iniciada e supervisionada por um profissional de saúde experiente, capaz de detectar e gerenciar reações relacionadas à infusão, e que tenha acesso a suporte médico apropriado para gerenciar reações adversas graves.

Evidência beta amiloide: A evidência beta amiloide consistente com DA (Doença de Alzheimer) deve ser confirmada usando um teste validado como tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide ou análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou métodos equivalentes validados, antes de iniciar o tratamento (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

O teste para o status da Apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) deve ser realizado antes do início do tratamento (consulte a seção 1. INDICAÇÕES). Antes do teste, os pacientes devem ser apropriadamente aconselhados e consentidos de acordo com as diretrizes nacionais ou locais, conforme aplicável.

Dose recomendada

A dose recomendada de KISUNLA é de 700 mg a cada 4 semanas para as 3 primeiras doses, seguidas de 1400 mg a cada 4 semanas. O tratamento deve ser feito até a depuração da placa amiloide cerebral, conforme confirmado por um método validado, por até 18 meses. O tratamento deve ser continuado por até 18 meses se o monitoramento da eliminação das placas amiloides com um método validado não for possível.

A duração do tratamento com donanemabe é limitada a 18 meses (dados de eficácia controlados por placebo).

A relação benefício-risco do tratamento deve ser reavaliada em intervalos regulares com base em uma análise individual para cada paciente.

Se o paciente progredir para doença de Alzheimer moderada antes do final do tratamento máximo de 18 meses, KISUNLA deve ser interrompido.

Monitoramento de Anormalidades de Imagem Relacionadas à Amiloide (ARIA)

KISUNLA pode causar anormalidades de imagem relacionadas à amiloide-edema (ARIA-E) e deposição de hemosiderina (ARIA-H) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O acesso à ressonância magnética (RM) deve estar disponível durante o período de tratamento com KISUNLA.

Realize uma ressonância magnética cerebral recente (dentro de 1 ano) antes de iniciar o tratamento. Realize uma RM antes da segunda dose, antes do aumento da dose e antes da sétima dose (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Para pacientes com achados radiográficos de ARIA-E e ARIA-H, é recomendada uma vigilância clínica aprimorada para sintomas de ARIA. Ressonâncias magnéticas adicionais podem ser consideradas, se clinicamente indicado (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

As recomendações para interrupções de dosagem ou descontinuação do tratamento para pacientes com anormalidades de imagem relacionadas à amiloide-edema/efusões (ARIA-E) e anormalidades de imagem relacionadas à amiloide-hemorragia/deposição de hemosiderina (ARIA-H) são fornecidas na Tabela 4.

Tabela 4: Recomendações de dosagem para pacientes com ARIA-E e ARIA-H

| Sintoma clínico | Gravidade ^a de ARIA-E and ARIA-H em RM | | |
|----------------------|---|--------------------|--------------------|
| | Leve | Moderada | Grave |
| Assintomático | Considere suspender a dosagem | Suspenda a dosagem | Suspenda a dosagem |
| Sintomático | Suspenda a dosagem | | |

^a Consulte a Tabela 3 para a classificação de gravidade radiológica de ARIA em ressonância magnética.

Recomenda-se a avaliação dos fatores de risco novamente antes de reiniciar o tratamento. O tratamento de suporte, incluindo corticosteroides, pode ser considerado em caso de ARIA-E.

ARIA-E

A dosagem pode continuar em casos assintomáticos e leves de ARIA-E radiológica com base no julgamento clínico e com monitoramento clínico aprimorado e exames de ressonância magnética de acompanhamento iniciando dois meses após a ocorrência e a cada 1 ou 2 meses depois disso, até que a ARIA-E tenha se resolvido.

Suspenda a dosagem para qualquer caso sintomático ou radiologicamente moderado ou grave de ARIA-E. Uma ressonância magnética de acompanhamento para avaliar a resolução deve ser realizada de 2 a 4 meses após a identificação inicial. Uma vez que a ressonância magnética demonstre resolução radiológica e os sintomas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), se presentes, se resolvam, a retomada da dosagem deve ser guiada pelo julgamento clínico.

Após um evento inicial de ARIA-E, a taxa de recorrência na retomada do tratamento com KISUNLA é muito comum (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

ARIA-H

A dosagem pode continuar em casos assintomáticos e leves de ARIA-H radiológica com base no julgamento clínico e com monitoramento clínico aprimorado e exames de ressonância magnética de acompanhamento iniciando dois meses após a ocorrência e a cada 1 ou 2 meses depois disso, até que o ARIA-H tenha se estabilizado.

Suspenda a dosagem para qualquer caso sintomático ou radiologicamente moderado ou grave de ARIA-H. Uma ressonância magnética de acompanhamento para avaliar a resolução deve ser realizada de 2 a 4 meses após a identificação inicial. Uma vez que a ressonância magnética demonstre estabilização radiológica e os sintomas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), se presentes, se resolvam, a retomada da dosagem deve ser guiada pelo julgamento clínico.

Após um evento inicial de ARIA-H, a taxa de recorrência na retomada do tratamento com KISUNLA é muito comum (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Se ocorrer um segundo evento de ARIA-H radiologicamente grave, use o julgamento clínico para considerar se deve reiniciar ou descontinuar permanentemente o tratamento com KISUNLA.

Hemorragia intracerebral

Em pacientes que desenvolvem hemorragia intracerebral maior que 1 cm de diâmetro durante o tratamento com KISUNLA, a dosagem deve ser descontinuada permanentemente (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Método de administração

KISUNLA é administrado somente por infusão intravenosa. Cada frasco é para uso único.

A solução para infusão de KISUNLA deve ser preparada e administrada por um profissional da saúde qualificado utilizando técnica asséptica:

- Deixe KISUNLA atingir o equilíbrio com a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes da preparação.
- Inspecione o conteúdo do frasco quanto à presença de material particulado e descoloração. Se forem observados material particulado ou descoloração, descarte o frasco.
- Após diluição e preparação em solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) (ver Tabela 5), administre KISUNLA por infusão intravenosa:

Tabela 5: Preparação de KISUNLA

| Dose de Kisunla (mg) | Volume de Kisunla (mL) | Volume de solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9 %) (mL) | Volume final de solução diluída para infusão (mL) | Concentração final de solução diluída (mg/mL) ^a |
|----------------------|------------------------|---|---|--|
| 700 mg | 40 mL ^b | 30 mL a 135 mL | 70 mL a 175 mL | 700 mg/175 mL (4 mg/mL) a 700 mg/70 mL (10 mg/mL) |
| 1 400mg | 80 mL ^c | 60 mL to 270 mL | 140 mL a 350 mL | 1400 mg/350 mL (4 mg/mL) a 1400 mg/140 mL (10 mg/mL) |

^a Concentração final de 4 mg/mL a 10 mg/mL;

^b 2 frascos-ampola de Kisunla;

^c 4 frascos-ampola de Kisunla.

- Inverta delicadamente a bolsa para misturar. Não agite.
- Administre a solução diluída durante um período de pelo menos 30 minutos.
- Administre toda a solução para infusão.
- Enxágue a linha com solução de cloreto de sódio injetável 0,9% ao término da infusão.
- Observe o paciente após a infusão por no mínimo 30 minutos.

Caso uma infusão seja esquecida, a dose esquecida deve ser administrada na próxima ocasião possível. Em seguida, retome o regime de administração recomendado a cada 4 semanas.

Populações especiais

População pediátrica

Não há uso relevante de KISUNLA na população pediátrica para o tratamento da doença de Alzheimer.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (≥ 65 anos) (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência renal/hepática

Com base nos resultados farmacocinéticos (PK) da população, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática leve ou moderada (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). O efeito da insuficiência hepática grave e da insuficiência renal grave na exposição ao donanemabé não foi estudado.

Síndrome de Down

A segurança e a eficácia do donanemabe em adultos com síndrome de Down não foram estabelecidas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em dois estudos controlados por placebo (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) em pacientes com DA, um total de 984 adultos receberam pelo menos uma dose de KISUNLA. Destes, 816 participantes estavam na população indicada.

Com base no status de portador de ApoE ε4, dos pacientes tratados com donanemabe, 30% (291/984) eram não portadores, 53% (522/984) eram heterozigotos e 17% (168/984) eram homozigotos. Com exceção dos eventos de ARIA, o perfil de segurança foi o mesmo em todos os genótipos.

As reações adversas mais frequentemente relatadas na população combinada estudada foram ARIA-E (24,4%), ARIA-H (31,3%) e dor de cabeça (13,1%). As reações adversas graves mais importantes foram: ARIA-E grave (1,5%), ARIA-H grave (0,4%) e hipersensibilidade grave, incluindo reações relacionadas à infusão (0,6%). Anafilaxia foi raramente relatada (0,3%) (ver seção 4.4).

Na população indicada, as reações adversas mais comuns foram ARIA-E (20,8%), ARIA-H (26,7%) e dor de cabeça (13,5%).

Dados dos estudos clínicos

| Classe de sistemas e órgãos <i>Termo preferido</i> | Muito comum ≥ 10% | Comum ≥ 1% e <10% | Incomum ≥ 0,1% e <1% |
|--|----------------------|----------------------|-------------------------|
| Distúrbios gastrointestinais | | | |
| Náusea | | x | |
| Vômito | | x | |
| Lesões, intoxicações e complicações de procedimento | | | |
| Reação relacionada à infusão | | x | |
| Distúrbios do sistema imunológico | | | |
| Reação anafilática | | | x |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | |
| ARIA-E ^a | x | | |
| ARIA-H ^{a,b} | x | | |
| Cefaleia | x | | |

^a Conforme avaliado por RM.

^b Inclui micro-hemorragia e siderose superficial.

Descrição dos eventos adversos selecionados

Anormalidades de Imagem Relacionadas à Amiloide na População Indicada

ARIA (ARIA-E ou ARIA-H) foi observada em 32,6% (266/816) dos pacientes tratados com KISUNLA, em comparação com 12,7% (105/825) dos pacientes no grupo placebo nos estudos controlados por placebo. ARIA sintomática ocorreu em 5,8% (47/816) dos pacientes com KISUNLA. Eventos graves de ARIA foram relatados em 1,3% (11/816) dos pacientes tratados com KISUNLA. Os sintomas clínicos associados ao ARIA-E se resolveram em 75% (33/44) dos pacientes.

ARIA-E foi observada em 20,8% (170/816) dos pacientes tratados com KISUNLA, em comparação com 1,6% (13/825) dos pacientes no grupo placebo. A gravidade radiológica máxima para ARIA-E foi

leve em 6,5% dos pacientes, moderada em 12,3% dos pacientes e grave em 1,7% dos pacientes. A maioria dos casos de ARIA-E foi assintomática, com ARIA-E sintomática relatada em 5,4% dos pacientes tratados com KISUNLA em ensaios clínicos controlados por placebo. O tempo mediano para a resolução do ARIA-E foi de aproximadamente 9 semanas.

ARIA-H pode ocorrer espontaneamente em pacientes com DA independentemente do tratamento. ARIA-H foi observada em 26,7% (218/816) dos pacientes tratados com KISUNLA, em comparação com 11,6% (96/825) dos pacientes no grupo placebo. A gravidade radiológica máxima para ARIA-H foi leve em 14,1% dos pacientes, moderada em 5,0% dos pacientes e grave em 7,5% dos pacientes. A maioria dos casos de ARIA-H foi assintomática, com ARIA-H sintomática relatada em 1,0% (8/816) dos pacientes tratados com KISUNLA, em comparação com 0,2% (2/825) dos pacientes no grupo placebo. ARIA-H isolada (ou seja, ARIA-H em pacientes que não apresentaram ARIA-E) foi observada em 11,8% (96/816) dos pacientes tratados com KISUNLA, em comparação com 11% (91/825) no grupo placebo.

A maioria dos primeiros eventos radiológicos de ARIA nos estudos controlados por placebo ocorreu no início do tratamento (dentro de 24 semanas após o início do tratamento), embora ARIA possa ocorrer a qualquer momento e os pacientes possam ter mais de um episódio.

Status de Portador de APOE ε4 e Risco de ARIA

Em estudos controlados por placebo, a incidência de ARIA foi menor em não portadores (24,1% KISUNLA vs 11,3% placebo) e heterozigotos (37,4% KISUNLA vs 13,4% placebo) do que em homozigotos (58,3% KISUNLA vs 21,3% placebo). Entre os pacientes tratados com KISUNLA, ARIA-E sintomática ocorreu em 4,1% dos não portadores e 6,1% dos heterozigotos, em comparação com 7,7% dos homozigotos. Eventos graves de ARIA ocorreram em aproximadamente 0,7% dos não portadores, 1,7% dos heterozigotos e 3% dos homozigotos. Entre os pacientes tratados com KISUNLA, a taxa de ARIA-E radiográfica grave foi menor em não portadores 1,0% (3/291) e heterozigotos 2,1% (11/522) em comparação com homozigotos 4,2% (7/168). A taxa de ARIA-H radiográfica grave foi menor em não portadores 4,5% (13/291) e heterozigotos 9,2% (48/522) em comparação com homozigotos 24,4% (41/168).

Entre os pacientes que apresentaram um evento de ARIA-E e continuaram com KISUNLA com ou sem interrupção da dosagem, as taxas de recorrência foram de 32,4% (11/34) em não portadores, 26,7% (27/101) em heterozigotos e 28,6% (14/49) em homozigotos.

Entre os pacientes que apresentaram um evento de ARIA-H e continuaram com KISUNLA com ou sem interrupção da dosagem, as taxas de recorrência foram de 35,1% (13/37) em não portadores (comparado com 31,8% [7/22] no placebo), 39,1% (45/115) em heterozigotos (comparado com 38,6% [17/44] no placebo) e 51,7% (31/60) em homozigotos (comparado com 30,8% [8/26] no placebo).

Hemorragia intracerebral na População Indicada

Hemorragia intracerebral foi relatada em 0,4% (3/816) dos pacientes com KISUNLA, em comparação com 0,2% (2/825) dos pacientes no grupo placebo.

Reações relacionadas à infusão

Reações à infusão foram observadas em 8,5% dos pacientes tratados com KISUNLA, em comparação com 0,4% no grupo placebo. Anafilaxia foi raramente relatada (0,3%). Reações graves à infusão ou hipersensibilidade ocorreram em 0,6% dos pacientes tratados com KISUNLA, em comparação com 0,2% no grupo placebo. A incidência de reações relacionadas à infusão foi semelhante, independentemente do status de portador de ApoE ε4.

A maioria das reações à infusão e reações de hipersensibilidade ocorreu dentro das primeiras 4 doses de KISUNLA, embora possam ocorrer a qualquer momento durante a terapia.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos, 88,1% dos pacientes tratados com KISUNLA desenvolveram anticorpos antidroga (ADA) e todos os pacientes com ADA apresentaram anticorpos neutralizantes. Embora a exposição a KISUNLA tenha diminuído com o aumento do título de ADA, o desenvolvimento de ADA não esteve associado à perda da eficácia clínica de KISUNLA. Todos os pacientes que relataram reações relacionadas à infusão apresentaram ADA. Títulos mais altos de ADA foram associados a uma maior incidência de reações relacionadas à infusão/eventos de hipersensibilidade imediata.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses únicas de até 40 mg/kg (aproximadamente 2800 mg em uma pessoa de 70 kg) foram administradas. ARIA-E ocorreu em dois de quatro pacientes que receberam essa dose. Em caso de superdosagem, inicie terapia de suporte, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0207

Produzido por:

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.
Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/04/2025.

KISUNLA® (donanemabe)

Cartão do Paciente

Este Cartão de Alerta contém informações de segurança importantes para pacientes que recebem o tratamento com KISUNLA® (donanemabe).

Mantenha este cartão sempre com você

| | |
|---|-------------------------------------|
| Nome do(a) paciente: | Nome do(a) médico(a): |
| Data de início do tratamento com KISUNLA® (donanemabe): | Número de telefone do(a) médico(a): |

Informações para Pacientes e Cuidadores

- Mantenha este cartão com você ou com seu cuidador e compartilhe-o com outros profissionais de saúde envolvidos no seu tratamento. Guarde este cartão por um ano após a sua última dose de KISUNLA.
- Você deve informar seu médico sobre qualquer novo medicamento tomado durante o tratamento, incluindo medicamentos fornecidos por farmacêuticos, enfermeiros, dentistas ou outros médicos.
- KISUNLA não deve ser usado com medicamentos que previnem ou dissolvem coágulos sanguíneos (chamados anticoagulantes ou trombolíticos). Informe seu médico se você estiver tomando esses medicamentos. Além disso, informe seu médico que você está sendo tratado com KISUNLA antes de receber qualquer medicação para prevenir ou dissolver coágulos sanguíneos.

KISUNLA e o risco de edema e sangramento no cérebro (ARIA/HIC):

- KISUNLA pode causar um evento adverso chamado anomalias de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), caracterizado por edema temporário em áreas do cérebro, com ou sem pequenos pontos de sangramento no cérebro ou em sua superfície.
- Raramente, ocorrem áreas maiores de sangramento conhecidas como hemorragia intracerebral (HIC). O risco desses sangramentos maiores aumenta se você começar a tomar medicamentos para reduzir coágulos sanguíneos
- Seu médico agendará ressonâncias magnéticas antes da sua 2^a, 4^a e 7^a doses de KISUNLA. Este é um monitoramento de segurança de rotina para verificar se você tem ARIA, então, por favor, compareça aos seus agendamentos de ressonância magnética. Exames adicionais podem ser realizados em outros momentos durante o tratamento, se o seu médico achar necessário.
- Na maioria das pessoas, ARIA não causa sintomas e melhora por conta própria.
- Alguns casos de ARIA/HIC podem ser graves, ameaçadores à vida ou fatais.
- Caso se manifestem, algumas pessoas podem apresentar sintomas como: **dor de cabeça, confusão, vômito, perda de equilíbrio, tontura, tremores, alterações na visão, distúrbios na fala, sensação de desmaio e perda de consciência, ou convulsões.**

Procure atendimento médico urgente se você desenvolver qualquer um dos sintomas listados ou se você apresentar quaisquer outros novos sintomas neurológicos (incluindo dormência, mudança repentina de personalidade, falta de coordenação e problemas com fala e linguagem) após o tratamento com KISUNLA. Você ou seu cuidador devem ler a bula de KISUNLA.

Informações para Profissionais de saúde

KISUNLA é indicado para o tratamento de comprometimento cognitivo leve e demência leve associados à doença de Alzheimer (DA) em pacientes adultos heterozigotos ou não portadores do gene da apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4).

Anormalidades de Imagem Relacionadas à Amiloide (ARIA)

- ARIA inclui ARIA-edema/efusões (ARIA-E; também conhecido como edema vasogênico cerebral) e ARIA-hemorragia/deposição de hemosiderina (ARIA-H; inclui micro-hemorragia cerebral e siderose superficial cortical). ARIA pode ser detectada por ressonância magnética (RM).
- ARIA-H geralmente ocorre em associação com a ocorrência de ARIA-E.
- ARIA geralmente ocorre no início do tratamento (dentro de 24 semanas após o início do tratamento) e é geralmente assintomática, embora eventos graves e com risco à vida possam ocorrer em casos raros.
- Como os achados de RM de ARIA-E podem assemelhar-se a um acidente vascular cerebral isquêmico ou síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), consulte um neuroradiologista sobre os procedimentos de imagem apropriados para pacientes com apresentações neurológicas agudas.

Quando presentes, os sintomas associados à ARIA relatados podem incluir:

- cefaleia • confusão • náusea • vômito • instabilidade • tontura • tremor • distúrbios visuais
 - distúrbios da fala • piora da função cognitiva • alteração da consciência • convulsões
 - déficits neurológicos focais

Se um paciente apresentar sintomas sugestivos de ARIA, uma avaliação clínica deve ser realizada, incluindo uma ressonância magnética (RM) se indicado para detectar ARIA; consulte um neuroradiologista sobre os procedimentos de imagem apropriados para pacientes com apresentações neurológicas agudas.

O manejo da ARIA pode exigir a interrupção do tratamento com KISUNLA, dependendo dos sintomas clínicos e da gravidade nas imagens de RM. Você deve entrar em contato com o médico prescritor para informá-lo que você atendeu o paciente e discutir o manejo, incluindo a interrupção do KISUNLA. Consulte os detalhes de contato do médico prescritor neste cartão.

Hemorragia intracerebral (HIC)

- Hemorragia intracerebral maior que 1 cm de diâmetro e eventos fatais de hemorragia intracerebral foram observados em pacientes que tomam KISUNLA.
 - Deve-se ter cautela adicional ao considerar a administração de antitrombóticos ou um agente trombolítico (por exemplo, ativador de plasminogênio tecidual) a um paciente já em tratamento com KISUNLA. O uso de agentes trombolíticos deve ser evitado, exceto para indicações com risco à vida imediato sem manejo alternativo (por exemplo, embolia pulmonar com comprometimento hemodinâmico) quando os benefícios podem superar os riscos.
 - Se a anticoagulação precisar ser iniciada durante a terapia com KISUNLA (por exemplo, tromboses arteriais incidentes, embolia pulmonar aguda ou outras indicações com risco à vida), então o tratamento com KISUNLA deve ser pausado. A terapia com KISUNLA pode ser reiniciada quando a anticoagulação não for mais indicada clinicamente.
 - O uso concomitante de aspirina e outras terapias antiplaquetárias é permitido.
- Consulte a bula para recomendações sobre o uso concomitante de medicamentos antitrombóticos, pois o uso de anticoagulantes e trombolíticos pode aumentar o risco de sangramento no cérebro.

Para maiores informações, acesse a bula completa em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=kisunla> ou escaneie o

QR Code:

