

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisunla 350 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 350 mg de donanemab en 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovary, CHO por sus siglas en inglés) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de 20 ml contiene 11,5 mg de sodio y 4 mg de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

La solución es de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla a ligeramente marrón con un pH de 5,5 – 6,5 y una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Donanemab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer sintomática temprana) que son heterocigotos o que no son portadores de apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) con patología amiloide confirmada (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) con acceso oportuno a resonancia magnética (RM). Donanemab se debe administrar bajo la supervisión de un equipo multidisciplinar formado en la detección, la monitorización y el manejo de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA) y con experiencia en la detección y el manejo de reacciones relacionadas con la perfusión (IRR, por sus siglas en inglés).

Los pacientes tratados con donanemab deben recibir la tarjeta de información para el paciente y deben ser informados sobre los riesgos de donanemab (ver también el prospecto).

Prueba de ApoE ε4

Se debe evaluar el genotipo ApoE ε4 mediante una prueba de diagnóstico *in vitro* (IVD, por sus siglas en inglés) con marcado CE, para la finalidad prevista correspondiente. Si no se dispone de una prueba de IVD con marcado CE, se deberá utilizar una prueba validada alternativa (ver sección 5.1).

La prueba para conocer el estado de portador de ApoE ε4 se debe realizar antes del inicio del tratamiento con donanemab para informar sobre el riesgo de desarrollar ARIA (ver secciones 4.1 y 4.4). Antes de la prueba, se debe aconsejar de forma adecuada a los pacientes, y obtener su consentimiento de acuerdo con la normativa nacional o local, según proceda.

Posología

La evidencia de patología beta amiloide compatible con EA se debe confirmar mediante una prueba validada [por ejemplo, estudio de tomografía por emisión de positrones (PET), líquido cefalorraquídeo (LCR) u otra prueba adecuada].

Donanemab se debe administrar cada 4 semanas. La dosis recomendada de donanemab es de 350 mg para la primera dosis, 700 mg para la segunda dosis, 1 050 mg para la tercera dosis, seguida de 1 400 mg cada 4 semanas. Se debe mantener el tratamiento hasta el aclaramiento de las placas amiloides (por ejemplo, a los 6 o 12 meses, ver sección 5.1) confirmado mediante un método validado. La duración máxima del tratamiento es de 18 meses que no deberán superarse aunque no se confirme el aclaramiento de las placas amiloides.

La relación beneficio-riesgo del tratamiento se debe re-evaluar a intervalos regulares de manera individual y considerando la tasa de progresión de la enfermedad.

Se debe considerar interrumpir permanentemente el tratamiento antes de cumplirse los 18 meses máximos de tratamiento si los pacientes progresan a EA moderada.

Dosis olvidada

Si se olvida una perfusión, se debe reanudar la administración cada 4 semanas con la misma dosis lo antes posible.

Seguimiento, suspensión de la dosificación, e interrupción permanente del tratamiento a causa de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide

Donanemab puede causar ARIA, definida como ARIA con edema (ARIA-E), que se puede observar en RM en forma de edema cerebral o efusión sulcal, y ARIA con depósitos de hemosiderina (ARIA-H), que incluye microhemorragias y siderosis superficial. Además de ARIA, en pacientes tratados con donanemab, se han producido hemorragias cerebrales de más de 1 cm de diámetro.

Antes de iniciar el tratamiento con donanemab se debe disponer de una RM cerebral reciente (en los 6 meses anteriores) para evaluar si hay ARIA preexistente. Se debe realizar una RM antes de la administración de la segunda dosis (al 1^{er} mes), antes de la tercera dosis (a los 2 meses), antes de la cuarta dosis (a los 3 meses) y antes de la séptima dosis (a los 6 meses). Se debe realizar una RM adicional al año del tratamiento (antes de la duodécima dosis) en pacientes con factores de riesgo de ARIA, como los heterocigotos de ApoE ε4 y/o pacientes con acontecimientos previos de ARIA en una fase anterior del tratamiento. En caso de que un paciente experimente síntomas que sugieran la presencia de ARIA en algún momento durante el tratamiento, se debe realizar una evaluación clínica que incluya una RM (ver sección 4.4).

En la tabla 1 se indican las recomendaciones para la suspensión de la dosificación o la interrupción permanente del tratamiento en pacientes con ARIA-E y ARIA-H.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para pacientes con ARIA-E y ARIA-H

Síntoma clínico	Gravedad^a de las ARIA-E y ARIA-H observadas en RM		
	Leve	Moderada	Grave
Asintomático	Valorar suspender temporalmente la dosificación	Suspender temporalmente la dosificación	Interrumpir permanentemente la dosificación
Sintomático	Suspender temporalmente la dosificación	Suspender temporalmente la dosificación	Interrumpir permanentemente la dosificación

^aVer criterios radiográficos de clasificación de la gravedad de las ARIA en RM en la tabla 2

En caso de ARIA leve asintomática, se debe valorar la suspensión temporal de la dosificación en base a las características radiológicas de la ARIA, el número de acontecimientos de ARIA y la situación clínica.

En caso de ARIA asintomática moderada y ARIA sintomática leve/moderada, suspender temporalmente la dosificación hasta que se observe resolución radiográfica (ARIA-E) o estabilización (ARIA-H) en la RM y los síntomas, si están presentes, se resuelvan. De 2 a 4 meses después de la detección inicial, se debe realizar una RM de seguimiento para evaluar la resolución (ARIA-E) o la estabilización (ARIA-H). La decisión de reanudar o interrumpir permanentemente la dosificación tras la resolución de las ARIA-E y la estabilización de las ARIA-H se debe basar en el criterio clínico, incluida la reevaluación de los factores de riesgo (ver sección 4.4). En caso de ARIA-E, se puede considerar el tratamiento de soporte estándar, incluidos corticosteroides (ver sección 4.8).

En caso de ARIA-E o ARIA-H radiográfica o sintomáticamente grave, el tratamiento con donanemab se debe interrumpir de forma permanente.

Donanemab se debe también interrumpir de forma permanente después de la aparición de ARIA-E clínicamente grave, ARIA-H grave, o hemorragia cerebral mayor de 1 cm.

La decisión de continuar la dosificación en pacientes con ARIA recurrente se basará en el criterio clínico. El tratamiento con donanemab se debe interrumpir después de acontecimientos recurrentes de ARIA radiográfica o sintomáticamente moderada o grave.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal/insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de donanemab en la población pediátrica para la indicación de enfermedad de Alzheimer no es apropiado.

Forma de administración

Donanemab es de uso intravenoso exclusivamente. Cada vial es para un solo uso. La solución diluida se debe administrar durante un periodo de al menos 30 minutos. Tras la perfusión los pacientes deben estar en observación durante un mínimo de 30 minutos. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

- Hallazgos en la RM basal de antecedentes de hemorragia cerebral, más de 4 microhemorragias, siderosis superficial o edema vasogénico (ARIA-E) u otros hallazgos que sean indicativos de angiopatía cerebral amiloide (ACA) (ver sección 4.4).
- Pacientes con trastornos hemorrágicos no adecuadamente controlados.
- Inicio en pacientes que ya están en tratamiento con anticoagulantes (ver sección 4.4)
- Enfermedad grave de la sustancia blanca (ver sección 4.4).
- Pacientes con hipertensión mal controlada.
- Situaciones que no permitan la evaluación mediante RM, como claustrofobia o la presencia de implantes metálicos (ferromagnéticos)/marcapasos cardíacos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Programa de acceso controlado

Para contribuir el uso seguro y eficaz de donanemab, el inicio del tratamiento en todos los pacientes se debe realizar a través de un sistema de registro central implementado como parte de un programa de acceso controlado.

Materiales informativos

Los prescriptores deben estar familiarizados con los materiales informativos elaborados para la detección y el manejo de ARIA y comentar los beneficios y riesgos del tratamiento con donanemab con el paciente/cuidador. Se debe comentar también con el paciente la realización de estudios de RM y los signos o síntomas de reacciones adversas, y cuándo acudir a un profesional sanitario. Se entregará al paciente la tarjeta de información para el paciente y se le pedirá que la lleve consigo en todo momento.

Patología beta amiloide

Se debe confirmar la presencia de patología beta amiloide mediante una prueba adecuada antes de iniciar el tratamiento.

Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA)

ARIA-H se produce en general en asociación con la aparición de ARIA-E.

Se ha observado ARIA en los estudios clínicos de donanemab con mucha frecuencia. ARIA se produce normalmente en las etapas iniciales del tratamiento y suele ser asintomática. Cuando se presentan, los síntomas notificados asociados con ARIA pueden ser cefalea, confusión, náuseas, vómitos, inestabilidad, mareo, temblor, alteraciones visuales, alteraciones del habla, deterioro de la función cognitiva, alteraciones de la consciencia y convulsiones. Generalmente, los síntomas asociados a ARIA se resuelven con el tiempo (ver sección 4.8). Tras un acontecimiento inicial de ARIA, la tasa de recurrencia al reanudar el tratamiento con donanemab es muy frecuente, 24,3 % en caso de ARIA-E y 35,9 % en caso de ARIA-H (ver sección 4.8). Se han observado casos graves de ARIA, y algunos de ellos han sido mortales (ver sección 4.8). Las ARIA se pueden detectar mediante RM y mientras que las ARIA-E suelen resolverse en las pruebas de imagen, las ARIA-H pueden persistir y estabilizarse.

La mayoría de los acontecimientos de ARIA se observaron por primera vez en las 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Los acontecimientos más graves de ARIA tuvieron lugar en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Durante el periodo de tratamiento con donanemab el acceso a RM debe estar disponible. Debido a los factores de riesgo preexistentes, los pacientes

candidatos a recibir terapias de tratamiento anti-amiloide también tienen riesgo de sufrir ARIA espontáneas. Las ARIA se deben tener en cuenta como posible etiología de los síntomas neurológicos.

Cuando decida iniciar el tratamiento con donanemab, se debe considerar el beneficio de donanemab para el tratamiento de la EA y el posible riesgo de reacciones adversas asociadas a ARIA (ver sección 4.8).

Seguimiento de ARIA mediante RM

Se recomienda una RM cerebral basal y seguimiento periódico con RM (ver sección 4.2). Se recomienda una mayor vigilancia clínica de las ARIA durante las primeras 24 semanas de tratamiento con donanemab.

Si un paciente presenta síntomas indicativos de ARIA (ver sección 4.8), se debe realizar una evaluación clínica que incluya una RM adicional (ver secciones 4.2 y 4.4 “Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide – ARIA”).

Recomendaciones para la suspensión de la dosificación e interrupción permanente del tratamiento en pacientes con ARIA

Si se presentan síntomas de ARIA-H, con frecuencia es en presencia de ARIA-E y se manejan como en el caso de ARIA-E.

Las recomendaciones para la suspensión de la dosificación e interrupción permanente del tratamiento en pacientes con ARIA-E y ARIA-H se proporcionan en la tabla 1 (ver sección 4.2).

Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con donanemab si se producen casos graves de ARIA-E, ARIA-H, hemorragia cerebral mayor de 1 cm, o acontecimientos recurrentes de ARIA sintomática o radiográficamente moderada o grave.

Gravedad radiográfica

La gravedad radiográfica de las ARIA asociadas a donanemab se clasificó conforme a los criterios que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Criterios de clasificación de ARIA en RM

Tipo de ARIA	Gravedad radiográfica		
	Leve	Moderada	Grave
ARIA-E	Hiperintensidad en FLAIR limitada al surco y/o a la sustancia blanca cortical/subcortical, en una única localización < 5 cm.	Hiperintensidad en FLAIR de 5 a 10 cm en la dimensión mayor única, o más de 1 zona afectada, cada una < 10 cm.	Hiperintensidad en FLAIR > 10 cm con edema giral y borrado de surcos asociados. Se puede observar una o más zonas afectadas separadas/independientes.
Microhemorragia en ARIA-H	≤ 4 nuevos casos de microhemorragia	5 - 9 nuevos casos de microhemorragia	≥ 10 nuevos casos de microhemorragia
Siderosis superficial en ARIA-H	1 área focal nueva o aumentada de siderosis superficial	2 áreas focales nuevas o aumentadas de siderosis superficial	> 2 áreas focales nuevas o aumentadas de siderosis superficial

Abreviaturas: FLAIR = recuperación de inversión atenuada de fluido, ARIA-E = anomalías de imagen relacionadas con el amiloide con edema/efusión, ARIA-H = anomalías de imagen relacionadas con el amiloide con hemorragia/depósito de hemosiderina

Estado de portador de ApoE ε4 y riesgo de ARIA

Los portadores de ApoE ε4 presentan una mayor frecuencia (mayor en los homocigotos que en los heterocigotos) de ARIA-E y ARIA-H, incluyendo ARIA grave y sintomática, en comparación con los no portadores. Donanemab no está indicado en pacientes homocigotos de ApoE ε4 (ver sección 4.1). Se deben realizar pruebas para determinar el estado de portador de ApoE ε4 antes de iniciar el

tratamiento para informar sobre el riesgo de desarrollar ARIA (ver sección 4.2). Antes de las pruebas, los prescriptores deben comentar con los pacientes el riesgo de ARIA en los distintos genotipos.

Aumento del riesgo de hemorragia cerebral

Se debe tener precaución al considerar el uso de donanemab en pacientes con factores que indican un mayor riesgo de hemorragia cerebral.

Se han producido hemorragias cerebrales de más de 1 cm de diámetro, incluyendo acontecimientos mortales en pacientes tratados con donanemab (ver sección 4.8).

Tratamiento concomitante con antitrombóticos

En los ensayos clínicos de donanemab se permitió el uso basal de medicamentos antitrombóticos (aspirina, otros antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes). La mayoría de las exposiciones a medicamentos antitrombóticos fueron al ácido acetil salicílico.

Los pacientes que recibieron donanemab y un medicamento antitrombótico (ácido acetilsalicílico, otros antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes) no presentaron una mayor frecuencia de ARIA. El número de acontecimientos y la limitada exposición a medicamentos antitrombóticos distintos del ácido acetilsalicílico limitan las conclusiones definitivas sobre el riesgo de ARIA o hemorragia cerebral en pacientes tratados con medicamentos antitrombóticos.

Puesto que se han observado hemorragias cerebrales de más de 1 cm de diámetro en pacientes tratados con donanemab y en pacientes que reciben agentes antitrombóticos durante el tratamiento con donanemab, se debe tener precaución adicional cuando se considere la administración de antitrombóticos o un fármaco trombolítico (por ejemplo, un activador tisular del plasminógeno) a un paciente que ya está en tratamiento con donanemab:

- Si es necesario iniciar el tratamiento anticoagulante durante el tratamiento con donanemab (por ejemplo, en caso de trombosis arterial de nuevo diagnóstico, embolia pulmonar aguda u otras indicaciones potencialmente mortales), se debe suspender el tratamiento con donanemab. Se puede reanudar donanemab si el tratamiento anticoagulante ya no está médicamente indicado. Se permite el uso concomitante de aspirina y otros antiagregantes plaquetarios.
- Aunque la exposición a agentes trombolíticos en los ensayos clínicos fue limitada, existe un posible riesgo de hemorragia intracraneal grave a consecuencia del uso concomitante con trombolíticos. Se debe evitar el uso de medicamentos trombolíticos salvo en indicaciones con peligro inminente para la vida sin tratamiento alternativo (por ejemplo, embolia pulmonar con deterioro hemodinámico), cuando los beneficios puedan superar a los riesgos. El médico especialista y el paciente deben reconsiderar de forma individual los beneficios y riesgos del tratamiento.

Las ARIA pueden provocar déficits neurológicos focales similares a los observados en un accidente cerebrovascular isquémico. Los médicos que traten el accidente cerebrovascular isquémico deben valorar si dichos síntomas podrían ser consecuencia de ARIA antes de administrar medicamentos trombolíticos a un paciente que está siendo tratado con donanemab. Las RM o la identificación de la oclusión vascular pueden ayudar a identificar que la etiología sea un accidente cerebrovascular isquémico en lugar de ARIA, y fundamentar el uso de trombolíticos o trombectomía en caso necesario.

No se debe iniciar el tratamiento con donanemab en pacientes que ya estén en tratamiento con anticoagulantes (ver sección 4.3).

Otros factores de riesgo de ARIA y hemorragia cerebral

En los ensayos clínicos de donanemab, no se ha establecido la seguridad de donanemab en pacientes con RM previa al tratamiento que muestren la presencia de ARIA-E, más de 4 microhemorragias, más de un área de siderosis superficial, enfermedad grave de la sustancia blanca o hemorragia cerebral mayor de 1 cm (ver sección 4.3). Se ha observado una mayor frecuencia de ARIA en pacientes con microhemorragia cerebral y/o siderosis superficial anteriores al tratamiento. El tratamiento con

donanemab está contraindicado en pacientes con siderosis superficial basal y en pacientes con > 4 microhemorragias basales (ver sección 4.3).

La presencia de un alelo de ApoE ε4 se asocia con ACA, que tiene un mayor riesgo de hemorragia cerebral.

Beneficio-riesgo individual en función de la patología tau

El beneficio-riesgo puede depender del nivel basal de tau. Se ha observado una eficacia numéricamente mayor en pacientes con niveles bajos-intermedios de tau en comparación con aquellos con niveles de tau elevados (ver sección 5.1). No se ha determinado la eficacia clínica en pacientes sin presencia de tau o con niveles muy bajos. Si se realizaran, los resultados de la prueba de patología tau se deben tener en cuenta en las conversaciones con los pacientes sobre el beneficio-riesgo individual.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han observado frecuentemente reacciones relacionadas con la perfusión al administrar donanemab (ver sección 4.8). Con poca frecuencia, estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales y/o incluir anafilaxia, y generalmente se producen durante la perfusión o en los 30 minutos posteriores a la perfusión. Los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir eritema, escalofríos, náuseas, vómitos, sudoración, cefalea, opresión en el pecho, disnea y alteraciones en la tensión arterial.

En caso de reacciones graves relacionadas con la perfusión, o si está clínicamente indicado, la administración de donanemab se debe interrumpir de inmediato e iniciar el tratamiento pertinente.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, el 88,1 % de los pacientes tratados con donanemab desarrollaron anticuerpos antifármaco (ADA, *anti-drug antibodies*, por sus siglas en inglés), y todos los pacientes con ADA presentaron anticuerpos neutralizantes. Todos los pacientes que notificaron reacciones relacionadas con la perfusión presentaron ADA. Títulos elevados de ADA se asociaron a un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión/acontecimientos de hipersensibilidad inmediata.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos (ver también sección 5.1)

Los pacientes con síndrome de Down pueden estar asociados con una tasa más alta de ACA y acontecimientos de ARIA. Los pacientes con síndrome de Down no han participado en ensayos clínicos con donanemab. La seguridad y eficacia de donanemab en estos pacientes se desconoce.

Sodio

Este medicamento contiene 46 mg de sodio por 1 400 mg equivalente a 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cuando se prepara con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %), la cantidad de sodio aportada por el diluyente de cloruro de sodio oscilará entre 53 mg (para una dosis de 350 mg diluida a 10 mg/ml) y 956 mg (para una dosis de 1 400 mg diluida a 4 mg/ml), lo que equivale a entre el 3 % - 48 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS. Esto se suma a la cantidad aportada por el medicamento.

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 16 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 1 400 mg de medicamento, equivalente a aproximadamente 0,23 mg/kg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Teniendo en cuenta las características de donanemab, no se prevé que se produzcan interacciones farmacocinéticas.

Se han observado ARIA-H y hemorragias cerebrales de más de 1 cm de diámetro en pacientes tratados con donanemab. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar la administración de antitrombóticos ya que puede incrementarse el riesgo de hemorragias cerebrales con donanemab (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de donanemab en mujeres embarazadas. Un enfoque basado en la evaluación de las pruebas no indica efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de donanemab durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si donanemab se excreta en la leche materna. Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, disminuyendo a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede excluir un riesgo para los lactantes durante este breve periodo. Posteriormente, se podría considerar el uso de donanemab durante la lactancia materna solo si es clínicamente necesario.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de donanemab en la fertilidad en humanos. No se han realizado estudios en animales para evaluar si donanemab puede afectar a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de donanemab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante en el caso de ocurrir déficits neurológicos, por ejemplo, alteraciones visuales, alteración de la consciencia y convulsiones (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un estudio pivotal controlado con placebo incluyendo pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Alzheimer leve (ver sección 5.1), un total de 853 pacientes adultos recibieron al menos una dosis de donanemab. De estos, 710 pacientes pertenecían a la población indicada (heterocigotos y no portadores de ApoE ϵ 4).

En función del estado de portador de ApoE ϵ 4 de los pacientes tratados con donanemab, el 29,9 % (255/853) eran no portadores, el 53,0 % (452/853) eran heterocigotos y el 16,8 % (143/853) eran homocigotos. Salvo en los acontecimientos de ARIA, el perfil de seguridad fue similar en todos los genotipos.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) y cefalea (14,6 %). Las reacciones adversas graves más importantes fueron: ARIA-E grave (1,3 %), ARIA-H grave (0,3 %) e hipersensibilidad grave, incluidas las reacciones relacionadas con la perfusión (0,4 %). La reacción anafiláctica fue poco frecuente (0,4 %) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos con donanemab (tabla 3) se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. En cada categoría de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia; en primer lugar, se muestran las reacciones más frecuentes. Las categorías de frecuencia para cada reacción adversa se establecen de acuerdo con la siguiente convención: 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 ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	ARIA-E ^{a, b} ARIA-H ^{a, b} Microhemorragia Siderosis superficial Cefalea	Hemorragia intracraneal ^c	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Vómitos	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción relacionada con la perfusión ^d Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica

^a Según evaluación mediante RM.

^b Los síntomas pueden incluir cefalea, confusión, náuseas, vómitos, inestabilidad, mareo, temblor, alteraciones visuales, alteraciones del habla, deterioro de la función cognitiva, alteraciones de la consciencia y convulsiones.

^c Incluye hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia cerebral, ictus hemorrágico y accidente cerebrovascular.

^d Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad pueden incluir eritema, escalofríos, náuseas, vómitos, sudoración, cefalea, opresión en el pecho, disnea y alteraciones de la tensión arterial.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide en la población indicada

En el estudio pivotal controlado con placebo, en el que se administró donanemab con una pauta posológica de 700 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis, y a continuación, 1 400 mg cada 4 semanas, se observó ARIA (ARIA-E o ARIA-H) en el 33 % (234/710) de los pacientes heterocigotos y no portadores de ApoE $\epsilon 4$ tratados con donanemab, en comparación con el 13,5 % (98/728) de los pacientes heterocigotos y no portadores que recibieron placebo. Se notificaron acontecimientos de ARIA grave en el 1,4 % (10/710) de los pacientes tratados con donanemab. En el estudio pivotal, los casos mortales de ARIA debidos a donanemab fueron poco frecuentes (0,4 %, tres pacientes). Los síntomas clínicos asociados con ARIA-E se resolvieron en aproximadamente el 80 % de los pacientes. Los síntomas de ARIA-E pueden incluir cefalea, confusión, náuseas, vómitos, inestabilidad, mareo, temblor, alteraciones visuales, alteraciones del habla, empeoramiento de la función cognitiva, alteraciones de la consciencia y convulsiones.

Se observó ARIA-E en el 20,6 % (146/710) de los pacientes heterocigotos y no portadores de ApoE $\epsilon 4$ tratados con donanemab en comparación con el 1,8 % (13/728) de los pacientes con placebo. La gravedad radiográfica máxima de las ARIA-E fue leve en el 6,2 % (44/710) de los pacientes, moderada en el 12,7 % (90/710) de los pacientes y grave en el 1,4 % (10/710) de los pacientes. Se notificaron casos de ARIA-E sintomáticas en el 5,6 % (40/710) de los pacientes tratados con donanemab en el estudio pivotal. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de las

ARIA-E fue de aproximadamente 8,3 semanas. De los pacientes tratados con donanemab que presentaron ARIA-E, aproximadamente el 24,3 % (35/144) experimentaron múltiples acontecimientos de ARIA-E.

Se observaron ARIA-H en el 27,6 % (196/710) de los pacientes heterocigotos y no portadores de ApoE ϵ 4 tratados con donanemab en comparación con el 12,2 % (89/728) de los pacientes con placebo. La gravedad radiográfica máxima de las ARIA-H fue leve en el 14,4 % (102/710) de los pacientes; moderada en el 5,5 % (39/710) de los pacientes y grave en el 7,6 % (54/710) de los pacientes. Se notificó ARIA-H sintomática en el 1,1 % (8/710) de los pacientes tratados con donanemab en comparación con el 0,3 % (2/728) de los pacientes con placebo. Se observó ARIA-H aislada (es decir, ARIA-H en pacientes que no presentaron también ARIA-E) en el 12,4 % (88/710) de los pacientes tratados con donanemab en comparación con el 11,5 % (84/728) de los que recibieron placebo. De los pacientes tratados con donanemab que presentaron ARIA-H, aproximadamente el 35,9 % (70/195) experimentaron múltiples acontecimientos de ARIA-H.

La mayoría de los primeros acontecimientos radiográficos de ARIA en los estudios controlados con placebo ocurrieron al principio del tratamiento (en las 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento), aunque se puede producir ARIA en cualquier momento y los pacientes pueden sufrir más de un acontecimiento.

En caso de ARIA-E, se puede considerar el tratamiento de soporte estándar incluidos corticoesteroides; sin embargo, no se ha establecido la efectividad del tratamiento.

Hemorragia intracraneal en la población indicada

Se notificó hemorragia intracraneal en el 1,4 % (10/710) de los pacientes heterocigotos y no portadores de ApoE ϵ 4 tras el tratamiento con donanemab en comparación con el 0,8 % (6/728) de los pacientes con placebo. De estos, se observó hemorragia cerebral mayor de 1 cm en el 0,4 % (3/710) de los pacientes tratados con donanemab y en el 0,3 % (2/728) de los pacientes tratados con placebo. Además, se notificó ARIA-H mortal con hemorragia cerebral concomitante en un paciente con siderosis superficial basal tratado con donanemab en el estudio pivotal.

Estado de portador de ApoE ϵ 4 y riesgo de ARIA

En el estudio pivotal, la incidencia global de ARIA fue menor en los pacientes no portadores (24,7 % con donanemab frente al 12,0 % con placebo) y en los heterocigotos (37,6 % con donanemab frente al 14,1 % con placebo) que en los homocigotos (55,9 % con donanemab frente al 21,9 % con placebo). Entre los pacientes tratados con donanemab, se produjo ARIA-E en el 15,7 % de los no portadores y el 23,2 % de los heterocigotos en comparación con el 41,3 % de los homocigotos. Se observaron ARIA-E sintomáticas en el 3,9 % de los no portadores y el 6,6 % de los heterocigotos en comparación con el 8,4 % de los homocigotos. Se observaron ARIA-H en el 18,8 % de los no portadores y el 32,5 % de los heterocigotos en comparación con el 50,3 % de los homocigotos. Se observaron ARIA-H sintomáticas en el 0,4 % de los no portadores, en el 1,5 % de los heterocigotos y en el 1,4 % de los homocigotos. Las ARIA graves se observaron en el 0,8 % de los no portadores y en el 1,8 % de los heterocigotos en comparación con el 2,8 % de los homocigotos.

Reacciones relacionadas con la perfusión en la población indicada

En el estudio pivotal controlado con placebo, se observaron reacciones a la perfusión en el 8,3 % de los pacientes tratados con donanemab en comparación con el 0,4 % de los que recibieron placebo. La reacción anafiláctica fue poco frecuente (0,4 %). Se observaron reacciones graves a la perfusión o hipersensibilidad en el 0,4 % de los pacientes tratados con donanemab en comparación con el 0,1 % de los que recibieron placebo.

Todos los pacientes que notificaron reacciones relacionadas con la perfusión presentaron ADA. Un título elevado de ADA se asoció a un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión/acontecimientos de hipersensibilidad inmediata.

La mayoría de las reacciones a la perfusión y de hipersensibilidad se han producido en las 4 primeras dosis de donanemab, aunque pueden ocurrir en cualquier momento. La interrupción del tratamiento en

pacientes tratados con donanemab se produjo por IRR (3,5 %), hipersensibilidad (0,6 %) y reacción anafiláctica (0,4 %), sin interrupciones por estos acontecimientos en el grupo con placebo.

La reexposición causó acontecimientos posteriores de IRR/hipersensibilidad en aproximadamente el 46,9 % de los pacientes, con una gravedad y un tipo de síntomas que fueron generalmente similares a los de los acontecimientos iniciales.

Los medicamentos profilácticos previos a las perfusiones posteriores no evitaron la recurrencia de IRR.

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 nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 40 mg/kg (aproximadamente 2 800 mg en una persona de 70 kg).

Se manifestó ARIA-E en 2 de los 4 pacientes a los que se administró esta dosis y se resolvió. En caso de sobredosis, se puede iniciar, si es necesario, la monitorización por RM y el tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, fármacos anti-demencia, código ATC: N06DX05

Mecanismo de acción

Donanemab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) con una alta afinidad por una forma modificada de beta amiloide truncada en el extremo N-terminal (N3pE Aβ). El N3pE Aβ se encuentra en concentraciones bajas en las placas amiloides del cerebro, y no se detectan en el plasma ni en el LCR. Donanemab se une al N3pE Aβ y contribuye a la eliminación de las placas mediante fagocitosis mediada por microglía.

Efectos farmacodinámicos

El porcentaje de pacientes tratados con donanemab que alcanzaron aclaramiento amiloide (es decir, menos de 24,1 centiloides) en el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 fue del 32,5 % en la semana 24; del 69,5 % en la semana 52 y del 80,8 % en la semana 76 en la población indicada.

En el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2, la diferencia entre donanemab y placebo en el cambio del nivel basal de amiloide en la semana 76 fue estadísticamente significativo en la población indicada (- 89,24 centiloides).

En el estudio TRAILBLAZER-ALZ 6, se observó una reducción similar de la placa amiloide en la semana 24 para la pauta posológica de 350/700/1 050 mg, seguida de 1 400 mg cada 4 semanas, en comparación con la pauta posológica de 700 mg para las tres primeras perfusiones, y a continuación 1 400 mg cada 4 semanas, estudiada en el ensayo pivotal.

La exposición a donanemab disminuyó al aumentar el título de ADA. La reducción de la beta amiloide se consideró independiente del título de ADA. No se observó ninguna asociación entre la presencia de ADA y los resultados de las escalas iADRS y CDR-SB (ver también las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Eficacia clínica y seguridad

Estudio de fase III TRAILBLAZER-ALZ 2

La seguridad y la eficacia de donanemab se evaluaron en un estudio de fase III (TRAILBLAZER-ALZ 2). El estudio fue doble ciego controlado con placebo, de grupos paralelos, en pacientes de 60 a 85 años de edad con EA sintomática temprana (Deterioro Cognitivo Leve (DCL) debido a EA o demencia leve por EA con puntuación entre 20 y 28, ambos incluidos, en la escala MMSE) y evidencia de patología beta amiloide confirmada mediante estudio PET del amiloide. Los pacientes mostraron evidencia de depósitos patológicos de tau en un estudio PET con flortaucipir.

En este estudio, se aleatorizó a 1 736 pacientes en proporción 1:1 para recibir 700 mg de donanemab cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y, después, 1 400 mg cada 4 semanas mediante perfusión intravenosa (N = 860) o placebo (N = 876) durante un periodo total de 72 semanas. Se aleatorizó a 1 447 pacientes (83,4 %) de la población indicada. La dosificación continuó hasta el final del estudio o hasta el aclaramiento de la placa amiloide, definida como la evidencia de un nivel de placa inferior a 25 centiloides en dos estudios PET de amiloide consecutivos o un único estudio PET que demuestre un nivel de placa inferior a 11 centiloides. Además, se permitió la suspensión de la dosificación en caso de ARIA emergente al tratamiento. Si los pacientes ya tenían tratamiento sintomático (inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHÉ) y/o el inhibidor del N-metil-D-aspartato, memantina) al inicio del estudio, estos tratamientos podían continuar. Los tratamientos sintomáticos podían añadirse o modificarse durante el estudio, a criterio del investigador. En el estudio se excluyó a pacientes con ARIA-E preexistente, más de 4 microhemorragias, más de 1 área de siderosis superficial, cualquier hemorragia cerebral > 1 cm o enfermedad grave de la sustancia blanca.

Al inicio del estudio, la edad media (DE) fue de 73 (6,2) años, con un intervalo de 59 a 86 años; con un peso basal medio (DE) de 71,7 kg (15,7), con un cambio gradual y progresivo en la función de memoria durante al menos 6 meses y con una puntuación media (DE) en el Examen Mini-Mental (MMSE, *Mini-Mental State Examination*, por sus siglas en inglés) de 22,29 (3,88). Al inicio del estudio, el 59,4 % presentaron una puntuación en el MMSE < 24. El 57,4 % fueron mujeres, el 91,5 % blancos, el 5,7 % de origen étnico hispano o latino, el 6,0 % asiáticos y el 2,3 % negros. Del total de pacientes aleatorizados, el 29 % fueron no portadores de ApoE ε4, el 54 % fueron heterocigotos y el 17 % homocigotos. El 55,6 % de los pacientes estaba en tratamiento con IACHÉ y, el 20,3 % con memantina. El 61,0 % de los pacientes estaba en tratamiento con IACHÉ o memantina. La media (DE) de centiloides de amiloide al inicio del estudio fue de 102,5 (34,5). El 68,2 % y el 31,8 % se encontraban en los niveles bajos-intermedios y elevados de tau, respectivamente. En total, el 24,7 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento en el estudio. De ellos, el 29,3 % fueron pacientes del grupo de donanemab y el 20,1 % pacientes del grupo placebo.

Se estudiaron dos poblaciones en el análisis principal en base al estudio PET de tau en el cribado con flortaucipir: 1) población con niveles bajos-intermedios de tau y 2) población general (población con niveles bajos-intermedios de tau más población con niveles elevados de tau).

La variable principal de eficacia fue el cambio de la capacidad cognitiva y funcional medida a través de la puntuación en la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer integrada (iADRS, *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*, por sus siglas en inglés) en la semana 76 respecto al basal. La iADRS es una evaluación integrada de la capacidad cognitiva y la capacidad funcional diaria que incluye elementos de la escala de evaluación para la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog₁₃: intervalo de puntuación 0-85) y de la escala de actividades instrumentales de la vida diaria del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer (ADCS-iADL, por sus siglas en inglés: intervalo de puntuación 0-59), que miden los dominios principales de todo el *continuum* clínico de la EA. La puntuación total oscila de 0 a 144, con las puntuaciones más bajas reflejando un peor estado cognitivo y funcional. Otros criterios de valoración de eficacia fueron la escala de clasificación clínica de la demencia - suma de cajas (CDR-SB, por sus siglas en inglés), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

En la tabla 4 a continuación se presentan los resultados principales del estudio en la población indicada obtenidos en un análisis post hoc en el que se utilizó un método conservador para el manejo de los datos faltantes.

En la población general, utilizando el mismo método conservador, la diferencia entre donanemab y placebo en el cambio respecto al basal fueron de 2,38 (IC 95 %: 0,985; 3,782) en la iADRS y de -0,61 (IC 95 %: -0,850; -0,366) en la CDR-SB. El efecto fue similar en la población general y en la población restringida en la indicación.

Tabla 4: Resultados del análisis de la eficacia del estudio de donanemab TRAILBLAZER-ALZ 2 en la semana 76, en la población indicada (heterocigotos y no portadores de ApoE ε4), con un método conservador para el manejo de los datos faltantes^a

Variable clínica	Heterocigotos y no portadores de ApoE ε4	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMMR)		
Media basal (DE)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Cambio medio de MC desde el basal	-10,82	-13,47
Diferencia frente a placebo (IC 95 %)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMMR)		
Media basal (DE)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Cambio medio de MC desde el basal	1,73	2,42
Diferencia frente a placebo (IC 95 %)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMMR)		
Media basal (DE)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Cambio medio de MC desde el basal	5,67	7,03
Diferencia frente a placebo (IC 95 %)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMMR)		
Media basal (DE)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Cambio medio de MC desde el basal	-4,91	-6,37
Diferencia frente a placebo (IC 95 %)	1,46 (0,50; 2,42)	

Abreviaturas: ApoE ε4 = alelo subtipo 4 del gen que codifica la apolipoproteína E, CDR-SB: escala de valoración clínica de la demencia-suma de cajas, Dona: donanemab, iADRS: escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer integrada, MC = Mínimos Cuadrados, MMMR: modelo mixto para medidas repetidas, N: número de pacientes; DE = Desviación Estándar

a Análisis realizados en la población ITT (por intención de tratar) que incluyó a todos los pacientes aleatorizados; análisis de sensibilidad *post hoc* utilizando métodos conservadores para el manejo de los datos faltantes (*multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference*).

Población con niveles bajos-intermedios de tau

En la población con niveles bajos-intermedios de tau (588 pacientes con donanemab frente a 594 pacientes con placebo), utilizando un método conservador para el manejo de los datos faltantes, la diferencia de medias de MC entre donanemab y placebo fue de 3,15 (32,2 %) (IC 95 %: 1,738; 4,557) con iADRS, y de -0,61 (32,0 %) (IC 95 %: -0,891; -0,330) con CDR-SB en la semana 76.

Población con niveles elevados de tau

En un análisis *post-hoc* en la población con niveles elevados de tau (271 pacientes con donanemab frente a 281 pacientes con placebo), utilizando un método conservador para el manejo de los datos faltantes, la diferencia de medias de MC entre donanemab y placebo fue de 0,41 (2,1 %) (IC 95 %: -2,518; 3,338) en iADRS y de -0,54 (16,0 %) (IC 95 %: -1,014; -0,066) en CDR-SB en la semana 76.

Estudio de fase III TRAILBLAZER-ALZ 6

La pauta posológica de donanemab de 350/700/1 050 mg, seguida de 1 400 mg cada 4 semanas, se evaluó en un estudio de fase IIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en adultos con EA sintomática temprana (DCL debido a EA o demencia leve por EA, con puntuación entre 20 y 28, ambos incluidos, en la escala MMSE) y evidencia de patología beta amiloide confirmada mediante estudio PET del amiloide.

Se aleatorizaron 843 pacientes en una proporción de 1:1:1:1 en cuatro pautas posológicas de donanemab durante un total de 72 semanas: 700 mg para las tres primeras perfusiones, y a continuación 1 400 mg cada 4 semanas (n = 207), o una de las tres pautas posológicas alternativas (incluida la pauta posológica: 350/700/1 050 mg, seguida de 1 400 mg cada 4 semanas; n = 212), con el mismo fármaco total administrado en todas las pautas.

La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes con algún acontecimiento de ARIA-E en la semana 24. Los resultados mostraron que el 14 % de los pacientes que recibieron 350/700/1 050 mg, seguido de 1 400 mg cada 4 semanas, en comparación con el 24 % que recibieron 700/700/700 mg, seguido de 1 400 mg cada 4 semanas, experimentaron ARIA-E en la semana 24, un riesgo relativo un 41 % menor. Se observaron reducciones similares de la placa amiloide a las 24 semanas en todas las pautas posológicas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con donanemab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Donanemab es de uso intravenoso únicamente.

Distribución

Después de la administración intravenosa, donanemab sigue una eliminación bifásica. El volumen de distribución central es de 3,36 l con una variabilidad interindividual del 18,7 %. El volumen de distribución periférico es de 4,83 l con una variabilidad interindividual del 93,9 %. En un estudio de farmacología clínica, se observó que la relación entre las concentraciones de líquido cefalorraquídeo y suero fue de aproximadamente el 0,2 %.

Biotransformación

Donanemab es un anticuerpo monoclonal, y se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas del mismo modo que una IgG endógena, por tanto, no existe inhibición ni inducción metabólica de vías enzimáticas. Donanemab no es susceptible de metabolizarse por la familia de enzimas del citocromo P450 responsable del metabolismo y eliminación de pequeñas moléculas y, por tanto, no produce metabolitos activos.

Eliminación

La semivida de donanemab es de aproximadamente 12,1 días. El aclaramiento de donanemab fue de 0,0255 l/h (variabilidad interindividual del 24,9 %).

Linealidad/No linealidad

Donanemab demostró un aumento proporcional a la dosis y una linealidad temporal en la exposición sérica en el intervalo de dosis de 350 mg a 1 400 mg.

Otros factores intrínsecos

La farmacocinética (FC) de donanemab no se vio afectada por la edad (54-88), el sexo (55,0 % de mujeres) o la raza (blanca 89,9 %; asiática 6,3 %; negra 2,9 % e india americana u otras 0,3 %) según el análisis FC poblacional. Aunque se observó que el peso corporal (intervalo de 39 a 157 kg, con una media de 74 kg) influyó en el aclaramiento y el volumen de distribución, los cambios resultantes no sugieren la necesidad de un ajuste de dosis.

Inmunogenicidad

El aclaramiento de donanemab aumentó linealmente con el logaritmo (título de ADA). Este aumento del aclaramiento con el título resultó en una disminución del $AUC_{\tau,ss}$ del 17 % y de la concentración del fármaco antes de la dosis siguiente del 31 % ($C_{min,ss}$) (ver secciones 4.4 y 5.1). Aunque la exposición a donanemab disminuyó con el aumento del título de ADA, el desarrollo de estos no se asoció con la pérdida de eficacia clínica de donanemab.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal y hepática no afectó a la FC de donanemab según el análisis poblacional de FC. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Los análisis del modelo exposición-respuesta demostraron una asociación entre el tratamiento con donanemab y una reducción del deterioro clínico en las escalas iADRS y CDR-SB. También se observó una asociación entre la reducción de la placa de beta amiloide con respecto al estado basal y el deterioro clínico en las escalas iADRS y CDR-SB.

Además, según el modelo, se demostró una asociación entre el tratamiento con donanemab y ARIA-E, y se identificaron factores de riesgo como el genotipo ApoE $\epsilon 4$, el número de microhemorragias basales y la presencia de siderosis superficial al inicio.

Durante un periodo de descanso farmacológico, los valores de amiloide en el PET empezaron a aumentar, con una mediana de 2,80 centiloides/año.

En dosis únicas de 350 a 2 800 mg (aproximadamente 2 veces la dosis de 1 400 mg para 70 kg de peso corporal estudiada en el ensayo pivotal), y dosis múltiples de 350 a 1 400 mg, las exposiciones (C_{max} y AUC) aumentaron proporcionalmente. Se observó una exposición similar para la pauta posológica de donanemab de 350/700/1 050 mg, y a continuación, 1 400 mg cada 4 semanas, en comparación con la pauta posológica que estableció la eficacia clínica en el estudio pivotal de 700 mg para las tres primeras perfusiones, y a continuación, 1 400 mg cada 4 semanas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general y toxicidad a dosis repetidas. No se han realizado estudios de donanemab con animales para investigar la posible carcinogenicidad, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción o alteración de la fertilidad.

Una evaluación ponderada del total de la evidencia sugiere un riesgo bajo de toxicidad para la reproducción o carcinogenicidad, incluyendo la evaluación de la diana biológica (que se encuentra únicamente en los depósitos de A β en placas), la naturaleza del producto (alta especificidad del

anticuerpo monoclonal frente a la diana y composición de los aminoácidos y monosacáridos naturales), el mecanismo de acción (eliminación mediante fagocitosis de la placa de amiloide en el SNC) y la ausencia de efectos en los estudios toxicológicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico (E 330)
Polisorbato 80 (E 433)
Citrato de sodio (E 331)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Kisunla contiene polisorbato 80. Se sabe que los polisorbatos aumentan la tasa de extracción de di-(2 etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Los materiales utilizados para la preparación y administración de la solución de donanemab deben estar exentos de DEHP.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta el momento de uso.
Puede conservarse sin refrigerar hasta 3 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C).
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
No congelar o agitar.

Solución diluida para perfusión

Utilizar inmediatamente la solución preparada para administración.
Si no se utiliza inmediatamente, conservar la solución de donanemab en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta 72 horas o a temperatura ambiente (hasta 25 °C) hasta un máximo de 12 horas asumiendo que la dilución se ha realizado mediante técnicas asépticas.
Los tiempos de conservación incluyen la duración de la perfusión.
No congele la solución de donanemab.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Kisunla se presenta en un vial de dosis única, de vidrio transparente tipo I, de 20 ml, con tapón de elastómero de clorobutilo y cierre de aluminio con tapón de polipropileno, envasado individualmente en un envase de cartón.
Tamaños de envase de 1 vial y envases múltiples que contienen 2 (2 envases de 1) viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Kisunla contiene polisorbato 80; por lo tanto, se deben utilizar los materiales adecuados para su preparación y administración (ver sección 6.2). La solución para perfusión de donanemab se debe preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado utilizando una técnica aséptica:

Deje que donanemab alcance temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de prepararlo.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilice donanemab si está turbio o si presenta partículas visibles.

Después de la dilución y preparación en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (ver tabla 5), donanemab se administra por perfusión intravenosa.

Tabla 5: Preparación de donanemab

Dosis de Kisunla (mg)	Volumen de Kisunla (ml)	Volumen de la solución inyectable (ml) de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)	Volumen final de la solución diluida para perfusión (ml)	Concentración final de la solución diluida (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml a 67,5 ml	35 ml a 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) a 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
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)
1 050 mg	60 ml ^c	45 ml a 202,5 ml	105 ml a 262,5 ml	1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) a 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1 400 mg	80 ml ^d	60 ml a 270 ml	140 ml a 350 ml	1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) a 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a concentración final de 4 mg/ml a 10 mg/ml

^b 2 viales de Kisunla

^c 3 viales de Kisunla

^d 4 viales de Kisunla

Invierta suavemente la bolsa de perfusión para mezclar.

Administre la solución diluida durante un periodo de al menos 30 minutos. Administre toda la solución de perfusión.

Al final de la perfusión, lave la vía de perfusión con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Mantenga en observación al paciente después de la perfusión durante un mínimo de 30 minutos.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Países Bajos.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

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

Fecha de la primera autorización: 24/septiembre/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Eli Lilly Kinsale Limited, Dunderrow Kinsale, Co. Cork, P17 NY71 Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Lilly France, Zone Artisanale Centre de production, 2 rue du Colonel Lilly, Fegersheim, 67640 Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Previo al lanzamiento de Kisunla en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto. El TAC debe también acordar los detalles del programa de acceso controlado (PAC).

El programa de acceso controlado tiene como objetivo contribuir al uso seguro y eficaz de donanemab mediante la confirmación de la correcta selección de pacientes en función de la indicación o diagnóstico pertinente, el perfil genético y las RM disponibles. Antes de iniciar el tratamiento con donanemab, todos los pacientes se incluirán en el sistema de registro del PAC.

La finalidad de los materiales informativos es concienciar a los profesionales sanitarios y a los pacientes/cuidadores sobre la posibilidad y los factores de riesgo de desarrollar ARIA (-E/-H), incluidos los signos, síntomas y manejo.

El TAC deberá garantizar que, en cada Estado Miembro donde se comercialice Kisunla, tanto antes como después del lanzamiento, tengan acceso/se facilite a todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que puedan prescribir/recibir Kisunla los siguientes materiales informativos:

- Materiales informativos para profesionales sanitarios
- Tarjeta para el paciente

Materiales informativos para profesionales sanitarios (PS):

El material informativo para prescriptores y radiólogos incluirá una guía para PS y una lista de verificación para el prescriptor, que contenga los siguientes elementos clave:

Guía para el PS:

- Información sobre las condiciones del PAC de donanemab. El tratamiento con donanemab se debe administrar bajo la supervisión de un equipo multidisciplinar formado en la monitorización y manejo de ARIA y con experiencia en la detección y el manejo de reacciones relacionadas con la perfusión para garantizar el manejo adecuado de los pacientes tratados con donanemab.
- El uso de donanemab puede causar ARIA (-E o -H), se debe indicar a los pacientes que acudan al médico de inmediato si se manifiestan signos o síntomas que sugieran la presencia de ARIA.
- Los síntomas de ARIA pueden incluir, entre otros, cefalea, vómitos, inestabilidad, mareo, temblor, confusión, alteraciones visuales, alteraciones del habla, deterioro de la función cognitiva, alteraciones de la consciencia y convulsiones, que pueden asemejarse a un accidente cerebrovascular o síntomas similares.
- Tanto la ARIA-E como la ARIA-H se pueden clasificar como leve, moderada o grave, en base a lo observado en RM, y como sintomática o asintomática, en función de los síntomas clínicos. Las reacciones de ARIA más graves tuvieron lugar en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento. En caso de ARIA-E se puede considerar el tratamiento de soporte estándar, incluidos los corticosteroides.
- Entre los factores de riesgo de ARIA-E o ARIA-H se encuentran la microhemorragia cerebral previa al tratamiento, la siderosis superficial y el estado de portador de ApoE $\epsilon 4$ (homocigotos más propensos que heterocigotos), en comparación con los no portadores. Donanemab está indicado en pacientes heterocigotos o no portadores de ApoE $\epsilon 4$.
- Antes del inicio del tratamiento con donanemab es obligatorio realizar la prueba para conocer el estado portador de ApoE $\epsilon 4$ para informar sobre el riesgo de desarrollar ARIA.
- El tratamiento con donanemab se debe iniciar o continuar de acuerdo a la indicación y contraindicaciones que se describen en las secciones 4.1 y 4.3 de la Ficha Técnica, respectivamente.
- En los pacientes con ARIA-E y ARIA-H, se deben seguir las recomendaciones posológicas y de interrupción permanente del tratamiento según se describe en la sección 4.2 de la Ficha Técnica.
- Se han notificado acontecimientos de ARIA-H y hemorragia cerebral mayor de 1 cm en pacientes en tratamiento con donanemab. Se debe tener con precaución al considerar la administración de antitrombóticos o un fármaco trombolítico a un paciente en tratamiento con donanemab, ya que puede aumentar el riesgo de sangrado cerebral, tal como se describe en la sección 4.4 de la Ficha Técnica.

- El tratamiento con donanemab no se debe iniciar en pacientes que ya estén en tratamiento con anticoagulantes.
- Debe tenerse en cuenta la posible presencia de ARIA en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten síntomas similares a los de un accidente cerebrovascular.
- Las ARIA pueden provocar déficits neurológicos focales similares a los observados en un accidente cerebrovascular isquémico. Los médicos que traten el accidente cerebrovascular isquémico deben valorar si dichos síntomas pueden deberse a ARIA antes de administrar tratamiento trombolítico a un paciente que está siendo tratado con donanemab. La RM o la identificación de la oclusión vascular pueden ayudar a identificar que la etiología sea un accidente cerebrovascular isquémico en lugar de ARIA, y fundamentar el uso de trombolíticos o trombectomía en caso necesario.
- El propósito y uso de la tarjeta para el paciente, incluida la importancia de llevarla consigo en todo momento y facilitársela a los PS en situaciones de emergencia.

Lista de verificación para el prescriptor:

Antes de iniciar el tratamiento:

- El inicio del tratamiento con donanemab en todos los pacientes se debe reflejar en el “Sistema de Registro del PAC a nivel europeo”, implementado como parte de un programa de acceso controlado.
- Es obligatorio verificar el estado de portador de ApoE $\epsilon 4$ para informar sobre el riesgo de desarrollar ARIA. El uso de donanemab no está indicado en pacientes homocigotos portadores de ApoE $\epsilon 4$ (ver sección 4.1 de la Ficha Técnica).
- Los pacientes tratados con donanemab deben recibir la tarjeta para el paciente y se les debe informar de los riesgos de este medicamento.
- Antes de iniciar el tratamiento con donanemab, se debe confirmar la presencia de patología beta amiloide y un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve por EA o demencia leve por EA.
- Se debe realizar una RM al inicio (en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento) para detectar posibles factores de riesgo de ARIA, incluyendo la presencia de microhemorragia cerebral y siderosis superficial. Está contraindicado el uso de donanemab en pacientes con > 4 microhemorragias o siderosis superficial.
- No se debe iniciar el tratamiento con donanemab según las contraindicaciones que se describen en la sección 4.3 de la Ficha Técnica.

Monitorización durante el tratamiento:

- Se debe mantener el tratamiento hasta el aclaramiento de las placas amiloides (por ejemplo, a los 6 o 12 meses, ver sección 5.1 de la Ficha Técnica) confirmado mediante un método validado. La duración máxima del tratamiento es de 18 meses, que no deberán superarse aunque no se confirme el aclaramiento de las placas.
- Se deben realizar RM antes de la administración de la segunda dosis, antes de la tercera dosis, antes de la cuarta dosis y antes de la séptima dosis. Se debe realizar una RM adicional al año del tratamiento (antes de la duodécima dosis) en pacientes con factores de riesgo de ARIA, como los heterocigotos de ApoE $\epsilon 4$ y pacientes con acontecimientos previos de ARIA en una fase anterior del tratamiento.
- En caso de ARIA, siga las recomendaciones para la interrupción de la dosificación que se describen en la sección 4.2 de la Ficha Técnica. Está indicada una RM adicional si se presentan síntomas de ARIA. De 2 a 4 meses después de la detección inicial, se debe hacer una RM de seguimiento para evaluar la resolución (ARIA-E) o la estabilización (ARIA-H).
- En caso de ARIA-E, se puede considerar el tratamiento de soporte estándar, incluidos corticoesteroides.
- La decisión de reanudar o interrumpir permanentemente la dosificación tras la resolución de las ARIA-E y la estabilización de las ARIA-H debe basarse en el criterio clínico, incluida la reevaluación de los factores de riesgo.

- Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con donanemab después de ARIA-E grave, ARIA-H grave, hemorragia cerebral mayor de 1 cm, o acontecimientos recurrentes de ARIA sintomática o radiográficamente moderada o grave.

Tarjeta para el paciente:

Elementos clave dirigidos al paciente/cuidador:

- El paciente/cuidador debe llevar consigo la tarjeta para el paciente en todo momento, y facilitársela a otros profesionales sanitarios que intervengan en el tratamiento, incluidas las situaciones de emergencia.
- El tratamiento con donanemab puede causar anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA).
- Los síntomas de ARIA pueden incluir dolor de cabeza, confusión, mareo, alteraciones de la visión, náuseas, afasia, debilidad o convulsiones.
- Los pacientes deben acudir o consultar al médico si presentan síntomas de ARIA.
- Datos de contacto de un familiar o cuidador para situaciones de emergencia.
- Datos de contacto del prescriptor.

Elementos clave dirigidos al PS que interviene en el tratamiento del paciente:

- Las ARIA (detectadas por RM) pueden provocar déficit neurológico focal similar al observado en un accidente cerebrovascular isquémico. Debido a que las ARIA se producen con mayor frecuencia en los 6 primeros meses del tratamiento con donanemab, los médicos que traten el accidente cerebrovascular isquémico deben valorar si dichos síntomas podrían ser debido a ARIA antes de administrar tratamiento trombolítico a un paciente que está siendo tratado con donanemab (más información en la sección ARIA y tratamiento concomitante con antitrombóticos de la sección 4.4 de la Ficha Técnica de Kisunla).

Programa de Acceso Controlado

El TAC deberá acordar los detalles de un Programa de Acceso Controlado con cada Autoridad Nacional Competente y deberá implementar dicho programa a nivel nacional para garantizar que un Programa de Acceso Controlado (PAC) contribuya al uso seguro y eficaz de donanemab.

El Programa de Acceso Controlado incluye los siguientes elementos clave que se incorporarán en cada sistema en todos los Estados Miembros. Estos son:

- (1) restringir el acceso de donanemab a centros preseleccionados e
- (2) implantar un sistema de registro para ayudar a los PS a
 - i. evaluar la idoneidad de los pacientes,
 - ii. ofrecer una referencia rápida a los materiales informativos, y
 - iii. confirmar la conformidad con los materiales.

El PAC permite preseleccionar centros que cumplan con los criterios necesarios, prescriptores con capacidad para evaluar la idoneidad para el tratamiento con donanemab, el acceso a un método validado para evaluar la patología cerebral amiloide, el acceso a perfusiones i.v., el acceso a RM [programadas y no programadas] para monitorizar la presencia de ARIA y el acceso a pruebas de ApoE ε4. A esto le seguirá la distribución del fármaco a las farmacias de estos centros seleccionados con prescriptores adscritos a estos centros que han recibido los materiales informativos para PS sobre el tratamiento con donanemab. Antes de administrar donanemab a un paciente, los prescriptores de estos centros deberán usar el sistema de registro para:

- confirmar que han recibido y comprendido la guía de información para PS correspondiente,
- confirmar que el paciente (anonimizado) cumple los criterios de idoneidad requeridos por la Ficha Técnica,

- y verificar que el paciente ha recibido asesoramiento con respecto a los riesgos de donanemab y que se le ha entregado la tarjeta para el paciente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Registro de seguridad para caracterizar ARIA en pacientes tratados con donanemab El TAC llevará a cabo un estudio observacional de registro para proporcionar datos de seguridad sobre donanemab en la práctica clínica habitual, centrándose en la caracterización de la incidencia y la gravedad de la ARIA sintomática (objetivo primario) y asintomática (objetivo secundario). Se realizará un seguimiento de los pacientes con acontecimientos de ARIA para evaluar las intervenciones y los plazos de resolución (ARIA-E) o estabilización (ARIA-H) así como los resultados cognitivos a largo plazo y el impacto en la progresión de la enfermedad. Además, se describirá la incidencia de acontecimientos de hipersensibilidad y hemorragia intracraneal. También se evaluará la hemorragia intracraneal en el subgrupo de pacientes que reciben tratamiento antitrombótico o trombolítico concomitante.	Informe final: 31 diciembre 2031
Estudio de bases de datos secundarias para caracterizar a los pacientes tratados con donanemab El TAC llevará a cabo un estudio observacional de cohorte utilizando bases de datos secundarias destinadas a proporcionar datos sobre donanemab en la práctica clínica habitual. Este estudio se centra en caracterizar la incidencia de acontecimientos de hipersensibilidad y hemorragia intracraneal, describir el uso de donanemab y evaluar medidas como la realización de RM, la población de pacientes tratados y los paradigmas posológicos para apoyar la evaluación de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.	Informe final: 31 diciembre 2030

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR - VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisunla 350 mg concentrado para solución para perfusión
donanemab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 350 mg de donanemab en 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); citrato de sodio (E 331); sacarosa; agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
350 mg/20 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución.
Para un solo uso.
No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1926/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE (con Blue Box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kisunla 350 mg concentrado para solución para perfusión
donanemab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 350 mg de donanemab en 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); citrato de sodio (E 331); sacarosa; agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
350 mg/20 ml
Envase múltiple: 2 (2 envases de 1) viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución.
Para un solo uso.
No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1926/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (sin Blue Box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kisunla 350 mg concentrado para solución para perfusión
donanemab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 350 mg de donanemab en 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); citrato de sodio (E 331); sacarosa; agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 20 ml. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución.

Para un solo uso.

No agitar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

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

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1926/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kisunla 350 mg concentrado estéril
donanemab
Vía IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

350 mg/20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Kisunla 350 mg concentrado para solución para perfusión donanemab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kisunla y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Kisunla
3. Cómo administrar Kisunla
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kisunla
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kisunla y para qué se utiliza

El principio activo de Kisunla es donanemab. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados medicamentos anti-demencia. Donanemab es un anticuerpo monoclonal, que actúa como una proteína que el organismo produce de forma natural. Donanemab reconoce y se une específicamente a una proteína llamada beta amiloide, que interviene en la enfermedad de Alzheimer. Al unirse a las proteínas beta amiloides, el sistema inmunológico del organismo se estimula y las elimina.

Kisunla se utiliza para retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos que presentan una acumulación anormal de proteínas beta amiloides en el cerebro, que padecen deterioro cognitivo leve (dificultad para pensar, recordar y tomar decisiones) o demencia leve (pérdida de función intelectual) debida a la enfermedad de Alzheimer, y que son portadores de una única copia de un gen llamado apolipoproteína E4, también conocido como ApoE ε4, o en adultos que no son portadores de este gen. Su profesional sanitario le realizará pruebas para garantizar que Kisunla es adecuado para usted.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Kisunla

No use Kisunla

- si es alérgico a donanemab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha sufrido anteriormente sangrado en el cerebro o si la resonancia magnética (RM) muestra pequeñas zonas de sangrado o líquido en el cerebro.
- si presenta un trastorno hemorrágico no adecuadamente controlado.
- si está en tratamiento con medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (anticoagulantes).
- si presenta alteraciones o daño en la sustancia blanca del cerebro, el tejido de color claro que contiene las fibras nerviosas (estructuras en forma de hilo).
- si padece hipertensión arterial no adecuadamente controlada.

- si no puede someterse a una RM porque tiene miedo a los espacios cerrados (claustrofobia), lleva implantes metálicos o le han implantado un dispositivo metálico para el control del ritmo cardíaco (marcapasos).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Kisunla.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Informe de inmediato al profesional sanitario que le administra Kisunla si sufre alguna reacción alérgica durante la perfusión (goteo) de Kisunla o poco después. Estos síntomas incluyen enrojecimiento, escalofríos, ganas de vomitar, vómitos, sudoración, dolor de cabeza, opresión en el pecho, dificultad para respirar y alteraciones de la tensión arterial (ver también la sección 4, Posibles efectos adversos).

Anomalías de Imagen Relacionadas con el Amiloide (ARIA)

Kisunla puede causar un efecto adverso llamado anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA). Existen dos tipos de ARIA:

- Acumulación de líquido en una o varias zonas del cerebro (ARIA-E).
- Presencia de zonas de sangrado en el cerebro o en la superficie del cerebro (ARIA-H).

La ARIA es un efecto adverso que se produce normalmente en las etapas iniciales del tratamiento, generalmente en las primeras 24 semanas. La mayoría de las personas no presentan síntomas. Sin embargo, durante el tratamiento con Kisunla se han producido casos de ARIA que causaron síntomas graves; algunos de ellos mortales. Normalmente, estos casos ocurrieron en las primeras 12 semanas de tratamiento.

Los síntomas de ARIA incluyen dolor de cabeza, confusión, ganas de vomitar, vómitos, pérdida de equilibrio, mareo, temblor, alteraciones de la visión, alteraciones del habla, convulsiones (ataques).

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla síntomas que pudieran ser signos de ARIA.

La ARIA es visible en una RM del cerebro. Su médico le programará estudios de RM en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento, antes de la segunda dosis, antes de la tercera dosis, antes de la cuarta dosis y antes de la séptima dosis. Se debe realizar una RM antes de la duodécima dosis (al año de tratamiento) si usted es portador de una copia del gen ApoE $\epsilon 4$ o si presentó ARIA durante el tratamiento. Si presenta síntomas de ARIA, se pueden realizar resonancias adicionales en cualquier momento durante el tratamiento.

En función de los resultados de la RM, su médico puede interrumpir el tratamiento con Kisunla. Esta interrupción puede ser temporal o permanente.

Factores genéticos de riesgo para ARIA

Algunas personas son portadoras de un gen determinado llamado apolipoproteína E4 (ApoE $\epsilon 4$). Estas personas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ARIA. Su médico comprobará si es usted portador de ApoE $\epsilon 4$ antes de iniciar el tratamiento con Kisunla.

Otros factores de riesgo para ARIA

Las personas que hayan sufrido una hemorragia en el cerebro con anterioridad pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ARIA. Su médico le hará una RM para comprobar si este es su caso antes de iniciar el tratamiento con Kisunla.

Pruebas de detección de tau

Su médico podría realizarle una prueba de detección de tau, si lo considera necesario. La proteína tau es una proteína del cerebro que también interviene en la enfermedad de Alzheimer y a partir de un determinado nivel de esta proteína, Kisunla podría tener mejores resultados.

Niños y adolescentes

Kisunla no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Síndrome de Down

No se debe administrar Kisunla en pacientes con síndrome de Down con enfermedad de Alzheimer asociada. No se ha investigado su uso en estos pacientes.

Otros medicamentos y Kisunla

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Especialmente, informe a su médico o farmacéutico antes de que le administren Kisunla si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (llamados anticoagulantes). No se debe usar Kisunla con estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de Kisunla en mujeres embarazadas. Se debe evitar el uso de Kisunla durante el embarazo.

Conducción y uso de máquinas

Algunos efectos adversos de Kisunla, como los síntomas de ARIA (por ejemplo, alteraciones visuales, alteraciones de la consciencia y ataques) pueden afectar a la capacidad de un paciente para conducir y usar máquinas.

Kisunla contiene sodio

Este medicamento contiene 46 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada 1 400 mg. Esto equivale al 2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Antes de administrarle Kisunla, se mezcla con una solución que puede contener sodio. Consulte con su médico si sigue una dieta baja en sal.

Kisunla contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 16 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 1 400 mg de medicamento equivalente a aproximadamente 0,23 mg/kg. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Tarjeta para el paciente

Su médico le entregará una tarjeta para el paciente que contiene información de seguridad importante. Es imprescindible que lleve esta tarjeta consigo en todo momento y que se la enseñe a su acompañante o cuidadores. La tarjeta de información para el paciente se debe mostrar a otros profesionales sanitarios que intervengan en su tratamiento, incluso en situaciones de emergencia.

3. Cómo administrar Kisunla

Kisunla se le administrará bajo la supervisión de un profesional sanitario. Antes de iniciar el tratamiento con Kisunla, se debe haber realizado un estudio de RM del cerebro en los 6 meses anteriores, y le harán pruebas para saber si es usted portador de ApoE ϵ 4 (ver sección 2 Advertencias y precauciones).

Dosis

Al iniciar el tratamiento, se le administrará Kisunla una vez cada cuatro semanas con una dosis de 350 mg para la primera perfusión, una dosis de 700 mg para la segunda perfusión y una dosis de

1050 mg para la tercera perfusión. A continuación, la dosis se aumenta a 1 400 mg que se administrará una vez cada cuatro semanas.

Kisunla se administra en forma de goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa) durante al menos 30 minutos. Después de cada perfusión, estará en observación durante un mínimo de 30 minutos para detectar la presencia de posibles reacciones alérgicas.

Cuándo interrumpir el tratamiento con Kisunla

Su médico decidirá durante cuánto tiempo estará en tratamiento con Kisunla; no obstante, la duración total del tratamiento con Kisunla no debe superar los 18 meses.

Si se le administra más Kisunla del que debe

Este medicamento se administrará por un profesional sanitario. Si cree que accidentalmente se le ha administrado demasiado Kisunla, informe a su médico.

Si olvida u omite una dosis de Kisunla

Si olvida o falta a una cita para recibir Kisunla, programe otra cita lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Más de 1 de cada 10 personas pueden experimentar el siguiente efecto adverso:

Casos de ARIA que ocasionaron síntomas graves; algunos de estos casos han sido mortales. Los síntomas incluyen dolor de cabeza, confusión, ganas de vomitar, vómitos, pérdida de equilibrio, mareo, temblor, alteraciones de la visión, alteraciones del habla, aturdimiento, alteraciones de la consciencia, ataques.

Hasta 1 de cada 100 personas pueden experimentar el siguiente efecto adverso:

Una reacción alérgica durante la administración de este medicamento o poco después. Los síntomas incluyen rubor, escalofríos, ganas de vomitar, sudoración, dolor de cabeza, opresión en el pecho, dificultad para respirar, dolores musculares, alteraciones de la tensión arterial.

Si se produce alguno de estos síntomas durante la perfusión, esta deberá interrumpirse de inmediato.

Efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Hinchazón o acumulación de líquido en el cerebro (ARIA-E)
- Sangrado o acumulación de hierro en el cerebro (ARIA-H)
- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sangrado en el cerebro
- Ganas de vomitar
- Vómitos
- Reacciones alérgicas y otras reacciones provocadas por la perfusión.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacción alérgica repentina y grave con dificultad para respirar, hinchazón, aturdimiento, taquicardia, sudoración y pérdida de consciencia (reacción anafiláctica).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kisunla

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Kisunla puede almacenarse sin refrigerar hasta 3 días a temperatura ambiente hasta 25 °C.

No utilice este medicamento si está turbio o hay partículas visibles.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su profesional sanitario cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kisunla

- El principio activo es donanemab.
Cada vial contiene 350 mg de donanemab en 20 ml (17,5 mg/ml)
- Los demás componentes son ácido cítrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); citrato de sodio (E 331); sacarosa; agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kisunla concentrado para solución para perfusión es una solución en un vial de vidrio transparente. Su color puede variar de incoloro a ligeramente amarillo a ligeramente marrón. Tamaños de envase de 1 vial y envase múltiple de 2 (2 envases de 1) viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Lilly France
Zone Artisanale Centre de production
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Sími + 354 540 8000

Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārštāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

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.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Dilución antes de la perfusión intravenosa

1. Preparar la solución para perfusión utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la solución preparada.
2. Dejar que donanemab alcance temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de prepararlo.
3. Inspeccionar el contenido del vial. El concentrado debe ser transparente, de incoloro a ligeramente amarillo a ligeramente marrón y sin partículas visibles. De lo contrario, debe desecharse.
4. Extraer el volumen requerido de donanemab utilizando una aguja de tamaño adecuado y transferir a la bolsa de perfusión.
 - Para 350 mg de donanemab: 20 ml
 - Para 700 mg de donanemab: 40 ml
 - Para 1 050 mg de donanemab: 60 ml
 - Para 1 400 mg de donanemab: 80 ml

El concentrado se debe diluir solo en bolsas de perfusión que contengan una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). La concentración final después de la dilución es de aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. Utilizar únicamente una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para la dilución.

5. Invertir suavemente la bolsa de perfusión para mezclar.

Administración de la solución diluida

6. El equipo de administración intravenosa (vía de perfusión) se debe conectar a la bolsa intravenosa preparada y la vía se debe purgar. La perfusión se debe administrar durante al menos 30 minutos.
7. Al final de la perfusión, para asegurar que se administra una dosis completa, la vía de perfusión se debe lavar con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). El lavado se debe

administrar a la misma velocidad que la empleada para la administración de Kisunla. El tiempo necesario para lavar la solución de Kisunla de la vía de perfusión se suma al tiempo mínimo de 30 minutos de perfusión.

8. Mantener en observación al paciente después de la perfusión durante un mínimo de 30 minutos.