

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisunla 350 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de donanemab em 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab é um anticorpo humanizado monoclonal recombinante, produzido em células de ovário de hamster chinês (*Chinese Hamster Ovary* - CHO).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 11,5 mg de sódio e 4 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

A solução é límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarelada ou ligeiramente castanha, com um pH de 5,5 – 6,5 e uma osmolaridade de aproximadamente 300 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Donanemab é indicado para o tratamento de doentes adultos com diagnóstico clínico de défice cognitivo ligeiro e demência ligeira devido à doença de Alzheimer (doença de Alzheimer sintomática precoce) que sejam heterozigóticos ou não-portadores da apolipoproteína E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$) com patologia amiloide confirmada (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer (DA) com acesso atempado a Imagiologia por Ressonância Magnética (IRM). Donanemab deve ser administrado sob a supervisão de uma equipa multidisciplinar com formação na deteção, monitorização e gestão de alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide (ARIA) e com experiência na deteção e gestão de reações relacionadas com a perfusão (RRP).

Os doentes tratados com donanemab têm de receber o cartão do doente e ser informados sobre os riscos de donanemab (ver também o folheto informativo).

Teste ApoE $\epsilon 4$

O genótipo ApoE $\epsilon 4$ deve ser avaliado por um dispositivo de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE com a finalidade pretendida correspondente. Se não estiver disponível o DIV com marcação CE, deve ser utilizado um teste alternativo validado (ver secção 5.1).

O teste para determinar o estatuto de ApoE ϵ 4 deve ser realizado antes do início do tratamento com donanemab para informar sobre o risco de desenvolver ARIA (ver secções 4.1 e 4.4). Antes do teste, os doentes devem ser devidamente aconselhados e deve ser obtido o seu consentimento de acordo com as diretrizes nacionais ou locais, conforme aplicável.

Posologia

A evidência de beta amiloide consistente com DA deve ser confirmada através de um teste validado (por exemplo, exame por tomografia por emissão de positrões [*positron emission tomography* - PET], líquido cefalorraquidiano [LCR] ou outro teste apropriado).

Donanemab deve ser administrado a cada 4 semanas. A dose recomendada de donanemab é 350 mg na primeira dose, 700 mg na segunda dose, 1050 mg na terceira dose, seguido de 1400 mg de 4 semanas em 4 semanas. O tratamento deve ser mantido até que as placas amiloides sejam eliminadas (por exemplo, aos 6 ou 12 meses, ver secção 5.1), conforme confirmado através de um método validado. A duração máxima do tratamento é de 18 meses, que não deve ser excedida mesmo que não se confirme a eliminação das placas.

A relação benefício-risco do tratamento deve ser reavaliada em intervalos regulares, numa base individual e considerando a taxa de progressão da doença.

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento antes do final do tratamento máximo de 18 meses se os doentes progredirem para DA moderada.

Dose omissa

Se houver omissão de uma perfusão, a administração deve ser retomada de 4 semanas em 4 semanas, com a mesma dose, logo que possível.

Monitorização, interrupção da administração e descontinuação do tratamento para alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide

Donanemab pode causar ARIA, caracterizadas como ARIA com edema (ARIA-E), que podem ser observadas na IRM como edema cerebral ou derrames sulcais, e ARIA com deposição de hemossiderina (ARIA-H), que incluem micro-hemorragias e siderose superficial. Além de ARIA, ocorreram hemorragias intracerebrais com diâmetro superior a 1 cm em doentes tratados com donanemab.

Deve estar disponível uma IRM cerebral recente (nos últimos 6 meses) antes de iniciar o tratamento com donanemab para avaliar quanto a ARIA pré-existent. Deve ser realizada uma IRM antes da segunda dose (ao fim de 1 mês), antes da terceira dose (aos 2 meses), antes da quarta dose (aos 3 meses) e antes da sétima dose (aos 6 meses). Deve ser realizada uma IRM adicional ao fim um ano de tratamento (antes da décima segunda dose) em doentes com fatores de risco de ARIA, tais como heterozigóticos ApoE ϵ 4, e/ou doentes com acontecimentos prévios de ARIA na fase inicial do tratamento. Se um doente apresentar sintomas sugestivos de ARIA em qualquer altura durante o tratamento, deve ser realizada uma avaliação clínica incluindo uma IRM (ver secção 4.4).

As recomendações para interrupções da administração ou descontinuação do tratamento em doentes com ARIA-E e ARIA-H são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Recomendações posológicas para doentes com ARIA-E e ARIA-H

Sintoma clínico	Gravidade ^a de ARIA-E e ARIA-H na IRM		
	Ligeira	Moderada	Grave
Assintomático	Considerar a suspensão da administração	Suspender a administração	Descontinuar a administração
Sintomático	Suspender a administração	Suspender a administração	Descontinuar a administração

^a Ver Tabela 2 para os critérios de classificação da gravidade radiográfica por IRM de ARIA

Em caso de ARIA ligeiras assintomáticas, considerar a suspensão da administração com base nas características radiológicas das ARIA, no número de episódios das ARIA e na condição clínica.

Em caso de ARIA moderadas assintomáticas e de ARIA ligeiras/moderadas sintomáticas, suspender a administração até que a IRM demonstre resolução radiográfica (ARIA-E) ou estabilização (ARIA-H) e os sintomas, se presentes, se resolvam. Deve ser realizada uma IRM de acompanhamento para avaliar a resolução (ARIA-E) ou estabilização (ARIA-H) 2 a 4 meses após a identificação inicial. O reinício da administração ou a descontinuação permanente após a resolução de ARIA-E e a estabilização de ARIA-H devem ser orientados pelo julgamento clínico, incluindo a reavaliação dos fatores de risco (ver secção 4.4). O tratamento de suporte padrão, incluindo corticosteroides, poderá ser considerado no caso de ARIA-E (ver secção 4.8).

No caso de ARIA-E ou ARIA-H radiográfica ou sintomaticamente graves, o tratamento com donanemab deve ser descontinuado permanentemente.

Donanemab também deve ser descontinuado permanentemente após ARIA-E clinicamente graves, ARIA-H graves, ou hemorragia intracerebral superior a 1 cm.

Deve ser utilizado julgamento clínico ao considerar se se deve continuar a administração em doentes com ARIA recorrentes. O tratamento com donanemab deve ser descontinuado após acontecimentos recorrentes sintomáticos ou radiograficamente moderados ou graves de ARIA.

Populações especiais

Compromisso renal/compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de donanemab na população pediátrica para o tratamento da doença de Alzheimer.

Modo de administração

Donanemab é apenas para administração intravenosa. Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única. A solução diluída deve ser administrada durante um período de pelo menos 30 minutos. Os doentes devem ser observados após a perfusão durante um período mínimo de 30 minutos. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Achados na IRM pré-tratamento de hemorragia intracerebral prévia, mais do que 4 micro-hemorragias, siderose superficial ou edema vasogénico (ARIA-E), ou outros achados que são sugestivos de angiopatia amiloide cerebral (AAC) (ver secção 4.4).

- Doentes com perturbações hemorrágicas que não estão sob controlo adequado.
- Início em doentes a receber terapêutica anticoagulante em curso (ver secção 4.4).
- Doença grave da substância branca (ver secção 4.4).
- Doentes com hipertensão mal controlada.
- Condições que não permitem a avaliação por IRM, incluindo claustrofobia ou a presença de implantes metálicos (ferromagnéticos)/*pacemaker* cardíaco.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Programa de acesso controlado

Para promover a utilização segura e eficaz de donanemab, o início do tratamento em todos os doentes deve ser efetuado através de um sistema de registo central implementado como parte de um programa de acesso controlado.

Materiais educacionais

Os prescritores devem estar familiarizados com o material educacional preparado para a deteção e gestão de ARIA e discutir os benefícios e riscos da terapêutica com donanemab com o doente/cuidador. Também devem ser discutidos com o doente os exames de IRM e sinais ou sintomas de reações adversas, e quando procurar atendimento de um profissional de saúde. O doente receberá o cartão do doente e será instruído a mantê-lo sempre consigo.

Patologia beta amiloide

A presença de patologia beta amiloide tem de ser confirmada através de um teste apropriado antes do início do tratamento.

Alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide (ARIA)

ARIA-H ocorrem geralmente em associação com uma ocorrência de ARIA-E.

Foram observadas ARIA muito frequentemente em estudos clínicos com donanemab. ARIA ocorrem habitualmente no início do tratamento e são habitualmente assintomáticas. Quando presentes, os sintomas notificados associados a ARIA podem incluir cefaleias, confusão, náuseas, vômitos, instabilidade, tonturas, tremores, perturbações visuais, perturbações da fala, agravamento da função cognitiva, alteração da consciência e convulsões. Os sintomas associados às ARIA desaparecem normalmente com o tempo (ver secção 4.8). Após um acontecimento inicial de ARIA, a taxa de recorrência no reinício do tratamento com donanemab é muito frequente; 24,3% nos doentes com ARIA-E e 35,9% nos doentes com ARIA-H (ver secção 4.8). Foram observados casos graves de ARIA e alguns foram fatais (ver secção 4.8). ARIA podem ser detetadas por IRM e, embora a resolução das ARIA-E se consiga visualizar por imagiologia, as ARIA-H poderão persistir e estabilizar.

A maioria dos acontecimentos de ARIA foram observados pela primeira vez nas 24 semanas seguintes ao início do tratamento. A maioria dos acontecimentos graves de ARIA ocorreu nas 12 semanas seguintes ao início do tratamento. O acesso à IRM deve estar disponível durante o período de tratamento com donanemab. Tendo em conta os fatores de risco pré-existentes, os doentes elegíveis para terapêuticas de tratamento amiloide também estão em risco de ARIA espontâneas. ARIA devem ser consideradas como uma possível etiologia para sintomas neurológicos.

Deve ser considerado o benefício de donanemab para o tratamento da DA e o risco potencial de reações adversas graves associadas às ARIA quando decidir iniciar o tratamento com donanemab (ver secção 4.8).

Monitorização por IRM de ARIA

Recomenda-se a realização de uma IRM cerebral antes de iniciar o tratamento e monitorização periódica com IRM (ver secção 4.2). Recomenda-se uma vigilância clínica reforçada para ARIA durante as primeiras 24 semanas de tratamento com donanemab.

Se um doente apresentar sintomas sugestivos de ARIA (ver secção 4.8), deve ser realizada uma avaliação clínica, incluindo exames adicionais por IRM (ver secções 4.2 e 4.4 "Alterações imagiológicas relacionadas com amiloide - ARIA").

Recomendações para interrupções de administração e descontinuações do tratamento em doentes com ARIA

Se ocorrerem sintomas de ARIA-H, são frequentemente na presença de ARIA-E e são geridos como para ARIA-E.

As recomendações para interrupções de administração e descontinuações do tratamento em doentes com ARIA-E e ARIA-H são apresentadas na Tabela 1 (ver secção 4.2).

Donanemab deve ser descontinuado permanentemente se ocorrerem ARIA-E graves, ARIA-H graves, hemorragia intracerebral superior a 1 cm, ou acontecimentos recorrentes de ARIA sintomáticas ou radiograficamente moderadas ou graves.

Gravidade radiográfica

A gravidade radiográfica de ARIA associadas a donanemab foi classificada de acordo com os critérios apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Critérios de classificação das ARIA por IRM

Tipo de ARIA	Gravidade radiográfica		
	Ligeira	Moderada	Grave
ARIA-E	Hiperintensidade em FLAIR confinada ao sulco e/ou à substância branca do córtex/subcórtex numa localização < 5 cm.	Hiperintensidade em FLAIR de 5 a 10 cm numa única dimensão maior, ou mais de 1 local de envolvimento, cada um medindo < 10 cm.	Hiperintensidade em FLAIR > 10 cm com edema giral e apagamento sulcal associados. Podem ser observados um ou mais locais de envolvimento separados/independentes.
ARIA-H micro-hemorragia	≤ 4 novas micro-hemorragias incidentes	5 - 9 novas micro-hemorragias incidentes	≥ 10 novas micro-hemorragias incidentes
ARIA-H siderose superficial	1 área focal nova ou aumentada de siderose superficial	2 áreas focais novas ou aumentadas de siderose superficial	> 2 áreas focais novas ou aumentadas de siderose superficial

Abreviaturas: FLAIR = recuperação da inversão atenuada dos fluidos; ARIA-E = alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide-edema/derrames; ARIA-H = alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide-hemorragia/deposição de hemossiderina

Estatuto de portador ApoE ε4 e risco de ARIA

Os portadores de ApoE ε4 têm uma maior frequência (maior nos homozigóticos do que nos heterozigóticos) de ARIA-E e ARIA-H, incluindo ARIA graves e sintomáticas, em comparação com os não-portadores. Donanemab não é indicado em doentes que são homozigóticos para ApoE ε4 (ver secção 4.1). Antes do início do tratamento, devem ser efetuados exames para determinar o estatuto de portador de ApoE ε4, para informar sobre o risco de desenvolver ARIA (ver secção 4.2). Antes dos exames, os prescritores devem discutir com os doentes o risco de ARIA em todos os genótipos.

Aumento do risco de hemorragia intracerebral

É necessária precaução quando se considerar a utilização de donanemab em doentes com fatores que indiquem um risco aumentado de hemorragia intracerebral.

Ocorreram hemorragias intracerebrais com diâmetro superior a 1 cm, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com donanemab (ver secção 4.8).

Tratamento antitrombótico concomitante

A utilização no início do tratamento de medicamentos antitrombóticos (aspirina, outros antiplaquetários ou anticoagulantes) foi permitida em ensaios clínicos com donanemab. A maioria das exposições a medicamentos antitrombóticos foi ao ácido acetilsalicílico.

Os doentes que receberam donanemab e um medicamento antitrombótico (ácido acetilsalicílico, outros antiplaquetários, ou anticoagulantes) não apresentaram uma frequência aumentada de ARIA. O número de acontecimentos e a exposição limitada a medicamentos antitrombóticos que não o ácido acetilsalicílico limitam as conclusões definitivas sobre o risco de ARIA ou hemorragia intracerebral em doentes que tomam medicamentos antitrombóticos.

Uma vez que foram observadas hemorragias intracerebrais com diâmetro superior a 1 cm em doentes a tomar donanemab e em doentes a receber agentes antitrombóticos, durante o tratamento com donanemab deve ter-se precaução adicional quando se considerar a administração de antitrombóticos ou de um agente trombolítico (por exemplo, ativador de plasminogénio tecidual) a um doente já em tratamento com donanemab:

- Se for necessário iniciar anticoagulação durante a terapêutica com donanemab (por exemplo, trombozes arteriais incidentes, embolia pulmonar aguda ou outras indicações com risco de vida), o donanemab deve ser suspenso. Donanemab pode ser restabelecido se a anticoagulação deixar de ter indicação médica. É permitida a utilização concomitante de aspirina e outra terapêutica antiplaquetária.
- Embora tenha havido apenas uma exposição limitada a agentes trombolíticos nos ensaios clínicos, existe um risco plausível de hemorragia intracraniana grave resultante da utilização concomitante com trombolíticos. A utilização de agentes trombolíticos deve ser evitada exceto em indicações com risco de vida imediato sem tratamento alternativo (por exemplo, embolia pulmonar com compromisso hemodinâmico) quando os benefícios podem superar os riscos. Os benefícios e riscos do tratamento devem ser reconsiderados individualmente pelo médico especialista e pelo doente.

ARIA podem causar défices neurológicos focais semelhantes aos observados num acidente vascular cerebral (AVC) isquémico. Os médicos que tratam o AVC isquémico devem considerar se estes sintomas podem ser devidos a ARIA antes de administrarem terapêutica trombolítica a um doente em tratamento com donanemab. IRM ou a identificação da oclusão vascular podem ajudar a identificar que a etiologia é um AVC isquémico em vez de ARIA, e informar sobre o uso de trombolíticos ou trombectomia quando apropriado.

O tratamento com donanemab não pode ser iniciado em doentes a receber terapêutica anticoagulante em curso (ver secção 4.3).

Outros fatores de risco para ARIA e hemorragia intracerebral

Nos ensaios clínicos com donanemab, a segurança de donanemab não foi estabelecida em doentes com IRM pré-tratamento que demonstrava ARIA-E, mais de 4 micro-hemorragias, mais de 1 área de siderose superficial, doença grave da substância branca ou hemorragia intracerebral superior a 1 cm (ver secção 4.3).

Foi observada uma maior frequência de ARIA em doentes que em pré-tratamento tinham micro-hemorragia cerebral e/ou siderose superficial. O tratamento com donanemab está contraindicado em doentes com siderose superficial basal e doentes com > 4 micro-hemorragias pré-tratamento (ver secção 4.3).

A presença de um alelo ApoE ϵ 4 está associada à AAC, que tem um risco aumentado de hemorragia intracerebral.

Benefício-risco individual com base na patologia tau

O benefício-risco poderá depender do nível de tau no início do tratamento. Foram observados níveis numericamente mais elevados de eficácia em doentes com tau baixa-média em comparação com tau elevado (ver secção 5.1). A eficácia clínica em doentes com níveis nulos ou muito baixos de tau não foi estabelecida. Os resultados dos exames de patologia tau, se realizados, devem ser considerados em discussões sobre o benefício-risco individual do doente.

Reações relacionadas com a perfusão

Reações relacionadas com a perfusão foram observadas frequentemente com a administração de donanemab (ver secção 4.8). Estas reações poderão pouco frequentemente ser graves ou potencialmente fatais e/ou incluir anafilaxia, e normalmente ocorrem durante a perfusão ou nos 30 minutos após a perfusão. Os sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão poderão incluir eritema, arrepios, náuseas, vômitos, sudção, cefaleias, aperto no peito, dispneia, e alterações da pressão arterial.

A administração de donanemab deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciado tratamento adequado em caso de reações graves relacionadas com a perfusão ou conforme clinicamente indicado.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos controlados por placebo, 88,1 % dos doentes tratados com donanemab desenvolveram anticorpos antifármaco (AAF) e todos os doentes com AAF tinham anticorpos neutralizantes. Todos os doentes que notificaram reações relacionadas com a perfusão tinham AAF. Um título mais elevado de AAF foi associado a um aumento da incidência de reações relacionadas com a perfusão/acontecimentos de hipersensibilidade imediata.

Doentes excluídos dos ensaios clínicos (ver também secção 5.1)

Os doentes com síndrome de Down poderão estar associados a uma taxa mais elevada de acontecimentos de AAC e ARIA. Os doentes com síndrome de Down não foram estudados em ensaios clínicos com donanemab. A segurança e eficácia de donanemab nestes doentes são desconhecidas.

Sódio

Este medicamento contém 46 mg de sódio por dose de 1400 mg, equivalente a 2 % da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio por adulto.

Quando preparado com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), a quantidade de sódio fornecida pelo solvente de cloreto de sódio varia entre 53 mg (para uma dose de 350 mg diluída a 10 mg/ml) e 956 mg (para uma dose de 1400 mg diluída a 4 mg/ml), equivalente a 3 % - 48 % da dose máxima diária recomendada pela OMS. Este valor acresce à quantidade fornecida pelo medicamento.

Polissorbato 80

Este medicamento contém 16 mg de polissorbato 80 em cada dose de 1400 mg de medicamento, o que equivale a aproximadamente 0,23 mg/kg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Foram observadas ARIA-H e hemorragias intracerebrais com diâmetro superior a 1 cm em doentes tratados com donanemab. Portanto, devem ser tomadas precauções quando se considerar a administração de antitrombóticos, uma vez que o risco de hemorragias intracerebrais com donanemab pode estar aumentado (ver secções 4.3 e 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de donanemab em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Uma abordagem baseada na suficiência da prova não indica efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de donanemab durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se donanemab é excretado no leite humano. A imunoglobulina humana G (IgG) é conhecida por ser excretada no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para baixas concentrações pouco tempo depois; consequentemente, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes durante este curto período. Posteriormente, a utilização de donanemab poderá ser considerada durante a amamentação apenas se clinicamente necessária.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de donanemab na fertilidade humana. Não foram realizados estudos em animais para testar donanemab quanto a potenciais problemas da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de donanemab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis se ocorrerem défices neurológicos, por exemplo perturbações visuais, alteração da consciência e convulsões (secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Num estudo principal controlado por placebo que incluiu doentes com défice cognitivo ligeiro devido à doença de Alzheimer ou doença de Alzheimer ligeira (ver secção 5.1), um total de 853 indivíduos adultos receberam pelo menos uma dose de donanemab. Destes, 710 participantes diziam respeito à população indicada (heterozigóticos e não-portadores de ApoE ε4).

Com base no estatuto de portador de ApoE ε4 dos doentes tratados com donanemab, 29,9 % (255/853) eram não-portadores, 53,0 % (452/853) eram heterozigóticos e 16,8 % (143/853) eram homozigóticos. Com exceção dos acontecimentos de ARIA, o perfil de segurança foi semelhante entre os genótipos.

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) e cefaleias (14,6 %). As reações adversas graves mais importantes foram: ARIA-E grave (1,3 %), ARIA-H grave (0,3 %) e hipersensibilidade grave, incluindo reações relacionadas com a perfusão (0,4 %). Foi notificada com pouca frequência (0,4 %) reação anafilática (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas dos estudos clínicos com donanemab (Tabela 3) estão listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Além disso, a

categoria de frequência correspondente para cada reação baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	ARIA-E ^{a, b} ARIA-H ^{a, b} Micro-hemorragia Siderose superficial Cefaleias	Hemorragia intracraniana ^c	
Doenças gastrointestinais		Náuseas Vômitos	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reações relacionadas com a perfusão ^d Hipersensibilidade	Reação anafilática

^a Conforme avaliado por IRM.

^b Os sintomas podem incluir cefaleias, confusão, náuseas, vômitos, instabilidade, tonturas, tremores, perturbações visuais, perturbações da fala, agravamento da função cognitiva, alteração da consciência e convulsões.

^c Inclui hematoma subdural, hemorragia subaracnoideia, hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico e acidente vascular cerebral.

^d Sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão e hipersensibilidade poderão incluir eritema, arrepios, náuseas, vômitos, sudorese, cefaleias, aperto no peito, dispneia e alterações na pressão arterial.

Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide na população indicada

No estudo principal controlado por placebo, em que donanemab foi administrado no regime posológico de 700 mg a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, seguido de 1400 mg a cada 4 semanas, ARIA (ARIA-E ou ARIA-H) foram observadas em 33 % (234/710) dos doentes heterozigóticos e não-portadores de ApoE $\epsilon 4$ tratados com donanemab, em comparação com 13,5 % (98/728) dos doentes heterozigóticos e não-portadores que receberam placebo. Foram notificados acontecimentos graves de ARIA em 1,4 % (10/710) dos doentes tratados com donanemab. Casos fatais de ARIA devido a donanemab ocorreram pouco frequentemente no estudo principal (0,4 %, três doentes). Os sintomas clínicos associados a ARIA-E resolveram-se em aproximadamente 80 % dos doentes. Os sintomas de ARIA-E poderão incluir cefaleias, confusão, náuseas, vômitos, instabilidade, tonturas, tremores, perturbações visuais, perturbações da fala, agravamento da função cognitiva, alteração da consciência e convulsões.

ARIA-E foi observada em 20,6 % (146/710) dos heterozigóticos e não-portadores de ApoE $\epsilon 4$ tratados com donanemab, em comparação com 1,8 % (13/728) dos doentes que receberam placebo. A gravidade radiográfica máxima para ARIA-E foi ligeira em 6,2 % (44/710) dos doentes, moderada em 12,7 % (90/710) dos doentes e grave em 1,4 % (10/710) dos doentes. Foram notificadas ARIA-E sintomáticas em 5,6 % (40/710) dos doentes tratados com donanemab no estudo principal. O tempo mediano até à resolução de ARIA-E foi de aproximadamente 8,3 semanas. Dos doentes tratados com donanemab com ARIA-E, aproximadamente 24,3 % (35/144) experienciaram múltiplos episódios de ARIA-E.

ARIA-H foi observada em 27,6 % (196/710) dos heterozigóticos e não-portadores de ApoE $\epsilon 4$ tratados com donanemab em comparação com 12,2 % (89/728) dos doentes que receberam placebo. A gravidade radiográfica máxima de ARIA-H foi ligeira em 14,4 % (102/710) dos doentes, moderada em 5,5 % (39/710) dos doentes e grave em 7,6 % (54/710) dos doentes. ARIA-H sintomática foi notificada em 1,1 % (8/710) dos doentes tratados com donanemab em comparação com 0,3 % (2/728) dos doentes que receberam placebo. Foram observadas ARIA-H isoladas (isto é, ARIA-H em doentes

que não tiveram ARIA-E) em 12,4 % (88/710) dos doentes tratados com donanemab, em comparação com 11,5 % (84/728) dos doentes que receberam placebo. Dos doentes tratados com donanemab com ARIA-H, aproximadamente 35,9 % (70/195) dos participantes experienciaram múltiplos episódios de ARIA-H.

A maioria dos primeiros acontecimentos radiográficos de ARIA nos estudos controlados por placebo ocorreu no início do tratamento (dentro de 24 semanas após o início do tratamento), embora ARIA possam ocorrer em qualquer altura e os doentes possam ter mais do que um episódio.

O tratamento de suporte padrão, incluindo corticosteroides, pode ser considerado no caso de ARIA-E, no entanto, a eficácia do tratamento não foi estabelecida.

Hemorragia intracraniana na população indicada

Foi notificada hemorragia intracraniana em 1,4 % (10/710) dos doentes heterozigóticos e não-portadores ApoE ϵ 4 após o tratamento com donanemab em comparação com 0,8 % (6/728) dos doentes que receberam placebo. Destes, foi observada hemorragia intracerebral superior a 1 cm em 0,4 % (3/710) dos doentes tratados com donanemab e em 0,3 % (2/728) dos doentes que receberam placebo. Além disso, num participante com siderose superficial basal tratado com donanemab no estudo principal, foi notificada ARIA-H fatal com hemorragia intracerebral concomitante.

Estatuto de portador ApoE ϵ 4 e risco de ARIA

No estudo principal, a incidência global de ARIA foi inferior em não-portadores (24,7 % donanemab vs. 12,0 % placebo) e em heterozigóticos (37,6 % donanemab vs. 14,1 % placebo) do que em homozigóticos (55,9 % donanemab vs. 21,9 % placebo). Entre os doentes tratados com donanemab, ARIA-E ocorreram em 15,7 % dos não-portadores e em 23,2 % dos heterozigóticos em comparação com 41,3 % dos homozigóticos. As ARIA-E sintomáticas ocorreram em 3,9 % dos não-portadores e em 6,6 % dos heterozigóticos em comparação com 8,4 % dos homozigóticos. As ARIA-H ocorreram em 18,8 % dos não-portadores e em 32,5 % dos heterozigóticos em comparação com 50,3 % dos homozigóticos. ARIA-H sintomáticas ocorreram em 0,4 % dos não-portadores, em 1,5 % dos heterozigóticos e em 1,4 % dos homozigóticos. Ocorreram ARIA graves em 0,8 % dos não-portadores e em 1,8 % dos heterozigóticos em comparação com 2,8 % dos homozigóticos.

Reações relacionadas com a perfusão (RRP) na população indicada

No estudo principal controlado por placebo, foram observadas reações relacionadas com a perfusão em 8,3 % dos doentes tratados com donanemab, em comparação com 0,4 % com placebo. Foi notificada reação anafilática pouco frequentemente (0,4 %). Ocorreram reações graves relacionadas com a perfusão ou hipersensibilidade em 0,4 % dos doentes tratados com donanemab, em comparação com 0,1 % com placebo.

Todos os doentes que notificaram reações relacionadas com a perfusão apresentaram AAF. Um título mais elevado de AAF foi associado a um aumento da incidência de reações relacionadas com a perfusão/acontecimentos de hipersensibilidade imediata.

A maioria das reações relacionadas com a perfusão e reações de hipersensibilidade ocorreu durante as primeiras 4 doses de donanemab, embora possam ocorrer em qualquer altura. As descontinuações do tratamento em doentes tratados com donanemab incluíram RRP (3,5 %), hipersensibilidade (0,6 %) e reação anafilática (0,4 %), sem descontinuações devido a estes acontecimentos no grupo placebo.

A reexposição levou a acontecimentos subsequentes de RRP/hipersensibilidade em cerca de 46,9 % dos doentes, com gravidade e tipo de sintomas geralmente semelhantes aos acontecimentos iniciais.

Os medicamentos profiláticos antes das perfusões subsequentes não preveniram a recorrência das RRP.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas até 40 mg/kg (aproximadamente 2800 mg numa pessoa com 70 kg). Ocorreram ARIA-E em 2 dos 4 doentes que receberam esta dose e foram resolvidas. Em caso de sobredosagem, pode ser iniciada, se necessário, uma monitorização por IRM e terapêutica de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanalépticos, fármacos anti-demência, código ATC: N06DX05

Mecanismo de ação

Donanemab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina gama 1 (IgG1) com alta afinidade para uma forma truncada N-terminal modificada da beta amiloide (N3pE Aβ). N3pE Aβ está presente em placas amiloides cerebrais em níveis baixos, e não é detetada no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR). Donanemab liga-se à N3pE Aβ e ajuda à remoção da placa através da fagocitose mediada pela microglia.

Efeitos farmacodinâmicos

A percentagem de doentes tratados com donanemab que atingiram depuração amiloide (isto é, menos de 24,1 Centiloides) no Estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 foi de 32,5 % na semana 24, 69,5 % na semana 52 e 80,8 % na semana 76 na população indicada.

No estudo TRAILBLAZER-ALZ 2, a diferença entre donanemab e placebo na alteração do nível inicial de amiloide na semana 76 foi estatisticamente significativa na população indicada (- 89,24 Centiloides).

No estudo TRAILBLAZER-ALZ 6, foi observada uma redução semelhante da placa amiloide na semana 24 para o regime posológico de 350/700/1050 mg, seguido de 1400 mg de 4 em 4 semanas, quando comparado com o regime posológico de 700 mg para as primeiras três perfusões, seguido de 1400 mg de 4 em 4 semanas, estudado no estudo principal.

A exposição ao donanemab diminuiu com o aumento do título de AAF. A redução da beta amiloide foi encontrada independentemente do título da AAF. Não foi observada associação entre a presença de AAF e os resultados na iADRS e CDR-SB (ver também secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

Estudo de Fase III TRAILBLAZER-ALZ 2

A segurança e eficácia de donanemab foram avaliadas num estudo de Fase III (TRAILBLAZER-ALZ 2). O estudo de dupla ocultação, controlado por placebo e com grupos paralelos, em doentes com idades compreendidas entre os 60 e os 85 anos com DA sintomática precoce (défice cognitivo ligeiro [DCL] ou demência ligeira da DA, pontuação MMSE de 20 a 28 inclusive) e evidência de patologia beta amiloide confirmada por PET de amiloide. Os participantes também tinham evidência de deposição patológica de tau num exame PET com flortaucipir.

Neste estudo, 1736 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber 700 mg de donanemab de 4 em 4 semanas nas primeiras 3 doses, seguido de 1400 mg de 4 em 4 semanas por perfusão intravenosa (N = 860) ou placebo (N = 876) num total de até 72 semanas. Foram aleatorizados 1447 (83,4 %) doentes na população indicada. A dose foi continuada até à conclusão do estudo ou até à eliminação da placa amiloide, definida como a demonstração de um nível de placa inferior a 25 Centiloides em dois exames PET amiloide consecutivos ou num único exame PET que demonstrasse um nível de placa inferior a 11 Centiloides. Além disso, a suspensão da dose foi permitida para ARIA emergentes do tratamento. Se os doentes já estivessem a receber tratamento sintomático (inibidores da acetilcolinesterase (AChEI) e/ou o inibidor do N-metil-D-aspartato, memantina) à entrada no estudo, estes tratamentos poderiam continuar. Os tratamentos sintomáticos podiam ser adicionados ou alterados durante o estudo, conforme critério do investigador. O estudo excluiu doentes com ARIA-E pré-existent, mais de 4 micro-hemorragias, mais de 1 área de siderose superficial, qualquer hemorragia intracerebral > 1 cm ou doença grave da substância branca.

No início do estudo, a média (DP) das idades era de 73 (6,2) anos, com um intervalo de 59 a 86 anos, com um peso médio (DP) no início do estudo de 71,7 kg (15,7), com uma alteração gradual e progressiva da função de memória durante pelo menos 6 meses e com uma pontuação média (DP) no Exame Breve do Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) de 22,29 (3,88). No início do estudo, 59,4 % tinham uma pontuação MMSE < 24. 57,4 % eram do sexo feminino, 91,5 % eram caucasianos, 5,7 % eram de etnia hispânica ou latina, 6,0 % eram asiáticos e 2,3 % eram negros. Do número total de doentes aleatorizados, 29 % eram não-portadores de ApoE ϵ 4, 54 % eram heterozigóticos e 17 % eram homozigóticos. 55,6 % dos doentes estavam a receber AChEI e 20,3 % memantina. 61,0 % dos doentes estavam a receber AChEI ou memantina. A média (DP) dos Centiloides de amiloide no início do estudo era de 102,5 (34,5). 68,2 % e 31,8 % encontravam-se nas categorias de tau baixo-médio e elevado, respetivamente. Um total de 24,7 % dos doentes descontinuou o tratamento durante o estudo. Destes, 29,3 % eram doentes no braço de donanemab e 20,1 % dos doentes no braço do placebo.

Houve duas populações de análise primária com base na imagem PET de tau no rastreio com flortaucipir: 1) população de nível tau baixo-médio, e 2) população global (população de nível tau baixo-médio e de nível tau elevado).

O objetivo primário de eficácia foi a alteração na cognição e função, medidas pela pontuação da escala integrada de avaliação da doença de Alzheimer (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* - iADRS) desde o início do estudo até às 76 semanas. A iADRS é uma avaliação integrada da cognição e da função diária composta por itens da subescala cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* - ADAS-Cog₁₃: intervalo de pontuação 0-85) e da escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária do Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living* - ADCS-iADL: intervalo de pontuação 0-59), que mede os principais domínios do *continuum* clínico da DA. A pontuação total varia entre 0 e 144, sendo que as pontuações mais baixas refletem um pior desempenho cognitivo e funcional. Outros objetivos de eficácia incluíram a Escala de Avaliação Clínica da Demência - Soma das caixas (*Clinical Dementia Rating Scale* - *Sum of Boxes* - CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Os resultados importantes do estudo para a população indicada numa análise *post hoc* usando um método conservador para o tratamento de dados ausentes são apresentados na Tabela 4 abaixo.

Para a população global, usando o mesmo método conservador, as diferenças entre donanemab e placebo na alteração desde o início do estudo na iADRS foi de 2,38 (IC 95 %: 0,985; 3,782), e na CDR-SB foi de -0,61 (IC 95 %: -0,850, -0,366). O efeito foi semelhante na população global e na população restrita indicada.

Tabela 4: Resultados da análise da eficácia de donanemab no estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 na semana 76 na população indicada (heterozigóticos e não-portadores ApoE ϵ 4) utilizando um método conservador para o tratamento de dados em falta^a

Objetivo clínico	ApoE ε4 hterozigóticos e não-portadores	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Valor basal médio (DP)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS Alteração média em relação à linha de base	-10,82	-13,47
Diferença em relação ao placebo (IC 95 %)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Valor basal médio (DP)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Alteração média MQ em relação à linha de base	1,73	2,42
Diferença em relação ao placebo (IC 95 %)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Valor basal médio (DP)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Alteração média MQ em relação à linha de base	5,67	7,03
Diferença em relação ao placebo (IC 95 %)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Valor basal médio (DP)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Alteração média MQ em relação à linha de base	-4,91	-6,37
Diferença em relação ao placebo (IC 95 %)	1,46 (0,50; 2,42)	

Abreviaturas: ApoE ε4 = alelo subtipo 4 do gene que codifica a apolipoproteína Classe E; CDR-SB = *Clinical Dementia Rating Scale* – Soma das Caixas; IC = intervalo de confiança; Dona=donanemab; iADRS = Escala integrada de Avaliação da Doença de Alzheimer; MQ = mínimos quadrados; MMRM = modelo misto para medidas repetidas; N = número de participantes; DP = desvio padrão.

^a Análises realizadas na população ITT (*intent-to-treat*) que incluiu todos os participantes aleatorizados; análises de sensibilidade *post hoc* usando métodos conservadores para lidar com dados ausentes (imputação múltipla com *jump-to reference-imputation* e *copy increments in reference*).

População tau baixa-média

Na população de tau baixa-média (588 doentes com donanemab vs 594 doentes com placebo), usando um método conservador para o tratamento de dados ausentes, a diferença média de MQ entre donanemab e placebo foi de 3,15 (32,2 %) (IC 95 %: 1,738; 4,557) na iADRS e -0,61 (32,0 %) (IC 95 %: -0,891; -0,330) na CDR-SB na Semana 76.

População de tau-elevado

Numa análise *post-hoc* na população de tau-elevada, (271 doentes com donanemab vs 281 doentes com placebo), usando um método conservador para o tratamento de dados ausentes, a diferença média de MQ entre donanemab e placebo foi 0,41 (2,1 %) (IC 95 %: -2,518; 3,338) na iADRS e -0,54 (16,0 %) (IC 95 %: -1,014; -0,066) na CDR-SB na Semana 76.

Estudo de Fase III TRAILBLAZER-ALZ 6

O esquema posológico de donanemab de 350/700/1050 mg, seguido de 1400 mg a cada 4 semanas, foi avaliado num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente oco, de Fase IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) em adultos com DA sintomática precoce (DCL devido a doença de Alzheimer ou demência ligeira de DA, pontuação MMSE 20 a 28 inclusive) e evidência de patologia beta amiloide confirmada por PET amiloide.

843 doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1:1 em quatro regimes posológicos de donanemab durante um total de 72 semanas: 700 mg nas três primeiras perfusões, seguido de 1400 mg de 4 em

4 semanas (n = 207), ou um dos três regimes posológicos alternativos de donanemab (incluindo o regime posológico: 350/700/1050 mg, seguido de 1400 mg a cada 4 semanas; n = 212), com o mesmo fármaco total administrado em todos os regimes.

O objetivo primário do estudo foi a proporção de participantes com qualquer ocorrência de ARIA-E na semana 24. Os resultados mostraram que 14 % dos doentes que receberam 350/700/1050 mg, seguido de 1400 mg a cada 4 semanas, em comparação com 24 % que receberam 700/700/700 mg, seguido de 1400 mg a cada 4 semanas, experienciaram ARIA-E na semana 24, um risco relativo 41 % inferior. Foram observadas reduções semelhantes da placa amiloide às 24 semanas em todos os regimes posológicos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou à obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com donanemab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Alzheimer (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Donanemab é apenas para administração intravenosa.

Distribuição

Após administração intravenosa, donanemab é sujeito a eliminação bifásica. O volume de distribuição central é de 3,36 l com 18,7 % de variabilidade interindividual. O volume de distribuição periférico é de 4,83 l com 93,9 % de variabilidade interindividual. Num estudo de farmacologia clínica, o rácio entre o líquido cefalorraquidiano e a concentração sérica foi observado em aproximadamente 0,2 %.

Biotransformação

Donanemab é um anticorpo monoclonal e é exetável que seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através das vias catabólicas da mesma forma que uma IgG endógena, pelo que não existe inibição metabólica ou indução das vias enzimáticas. Não se espera que donanemab seja metabolizado pelas famílias de enzimas metabolizadoras de fármacos do citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo e eliminação de pequenas moléculas, pelo que não produziria quaisquer metabolitos ativos.

Eliminação

A semivida de donanemab é de aproximadamente 12,1 dias. A depuração de donanemab foi de 0,0255 l/h (24,9 % de variabilidade interindividual).

Linearidade/não linearidade

Donanemab mostrou um aumento proporcional à dose e uma linearidade temporal na exposição sérica no intervalo de doses de 350 mg a 1400 mg.

Outros fatores intrínsecos

A farmacocinética de donanemab não foi afetada pela idade (54-88), sexo (55,0 % do sexo feminino) ou raça (89,9 % caucasianos, 6,3 % asiáticos, 2,9 % negros e 0,3 % nativos americanos ou outros), com base numa análise farmacocinética da população. Embora se tenha verificado que o peso corporal (intervalo de 39 a 157 kg, média de 74 kg) tenha influenciado tanto a depuração como o volume de distribuição, as alterações resultantes não sugerem a necessidade de um ajuste da dose.

Imunogenicidade

A depuração de donanemab aumentou linearmente com o log (título de AAF). Este aumento da depuração com o título resultou numa diminuição de 17 % na $AUC_{\tau,ss}$ e numa diminuição de 31 % na concentração do fármaco antes da dose seguinte ($C_{through, ss}$) (ver secções 4.4 e 5.1). Embora a exposição a donanemab tenha diminuído com o aumento do título de AAF, o desenvolvimento de AAF não foi associado à perda da eficácia clínica de donanemab.

Compromisso renal ou hepático

O compromisso renal e hepático não afetou a farmacocinética de donanemab com base na análise farmacocinética da população. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou hepático.

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

As análises de exposição-resposta baseadas em modelos demonstraram que o tratamento com donanemab foi associado a uma redução no declínio clínico na iADRS e CDR-SB. Foi também observada uma associação entre a redução da placa beta amiloide desde o início do estudo e o declínio clínico na iADRS e CDR-SB.

Além disso, foi demonstrada a associação baseada em modelos entre o tratamento com donanemab e ARIA-E e identificados fatores de risco como o genótipo ApoE $\epsilon 4$, o número de micro-hemorragias basais e a presença de siderose superficial no início do estudo.

Durante um período sem tratamento, os valores da PET amiloide começaram a aumentar com uma taxa mediana de 2,80 Centiloides/ano.

Em doses únicas de 350 a 2800 mg (aproximadamente 2 vezes a dose de 1400 mg para 70 kg de peso corporal estudada no estudo principal) e em doses múltiplas de 350 a 1400 mg, a exposição (C_{max} e AUC) aumentou proporcionalmente. Foi observada uma exposição semelhante para o regime posológico de donanemab de 350/700/1050 mg, seguido de 1400 mg de 4 em 4 semanas, em comparação com o regime posológico de 700 mg nas primeiras três perfusões, seguido de 1400 mg de 4 em 4 semanas, que estabeleceu a eficácia clínica no estudo principal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida. Não foram realizados estudos em animais para testar donanemab quanto ao seu potencial de carcinogenicidade, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva ou compromisso da fertilidade.

Uma avaliação da ponderação da suficiência da prova de todos os dados, incluindo avaliação do alvo biológico (que reside apenas nas placas A β depositadas), a natureza do medicamento (a elevada especificidade da molécula do anticorpo monoclonal para o alvo e a composição de aminoácidos e monossacáridos que existem naturalmente), o mecanismo de ação (remoção fagocítica da placa amiloide no SNC) e a ausência de efeitos nos estudos toxicológicos, sugerem um baixo potencial de risco de toxicidade reprodutiva ou carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico (E 330)
Polissorbato 80 (E 433)
Citrato de sódio (E 331)

Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Kisunla contém polissorbato 80. Os polissorbatos são conhecidos por aumentarem a taxa de extração do di-(2-etil-hexilo) ftalato (DEHP) do cloreto polivinílico (PVC). Os materiais utilizados para a preparação e administração da solução de dosagem de donanemab devem ser isentos de DEHP.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis antes da abertura

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C) até ao momento da utilização.
Pode ser conservado sem refrigeração até 3 dias à temperatura ambiente (até 25 °C).
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não congelar nem agitar.

Solução diluída para perfusão

Utilizar imediatamente a solução de administração após preparação.
Se não for utilizada imediatamente, conservar a solução de administração de donanemab num frigorífico (2 °C a 8 °C) até 72 horas ou até 12 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), assumindo que a diluição foi efetuada utilizando técnicas assépticas.
Os tempos de armazenamento incluem a duração da perfusão.
Não congelar a solução de administração de donanemab.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kisunla é fornecido num frasco para injetáveis de dose única de 20 ml, de vidro tipo I transparente, com uma rolha de elastómero de clorobutilo e um selo de alumínio com uma tampa de polipropileno, embalado individualmente numa cartonagem.
Tamanhos de embalagem de 1 frasco para injetáveis e embalagem múltipla de 2 (2 embalagens de 1) frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Kisunla contém polissorbato 80; consequentemente, têm de ser utilizados materiais adequados para a preparação e administração (ver secção 6.2). Donanemab solução para perfusão deve ser preparado e administrado por um profissional de saúde qualificado, utilizando uma técnica asséptica:

Deixe donanemab estabilizar à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes da preparação.

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alteração de cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. Não utilize donanemab se estiver turvo ou se existirem partículas visíveis.

Após diluição e preparação em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) (ver Tabela 5), donanemab é administrado por perfusão intravenosa.

Tabela 5: Preparação de donanemab

Dose de Kisunla (mg)	Volume de Kisunla (ml)	Volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) (ml)	Volume final da solução diluída a ser perfundida (ml)	Concentração final da solução diluída (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)
1050 mg	60 ml ^c	45 ml a 202,5 ml	105 ml a 262,5 ml	1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) a 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1400 mg	80 ml ^d	60 ml a 270 ml	140 ml a 350 ml	1400 mg/350 ml (4 mg/ml) a 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)

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

^b 2 frascos para injetáveis de Kisunla

^c 3 frascos para injetáveis de Kisunla

^d 4 frascos para injetáveis de Kisunla

Inverter suavemente o saco de perfusão para misturar.

Administrar a solução diluída durante um período de pelo menos 30 minutos. Administrar a totalidade da solução para perfusão.

Lavar a linha com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) no final da perfusão.

Observar o doente após a perfusão por um período mínimo de 30 minutos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de setembro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Kisunla em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) tem de acordar com a Autoridade Competente Nacional quanto ao conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição, e

quaisquer outros aspetos. O TAIM deve também acordar os pormenores do programa de acesso controlado (PAC).

O programa de acesso controlado tem como objetivo promover a utilização segura e eficaz do donanemab, confirmando a seleção correta dos doentes com base na indicação ou diagnóstico relevante, no perfil genético e na IRM disponível. Todos os doentes serão registados no sistema de registo PAC antes do início do tratamento com donanemab.

Os materiais educacionais têm como objetivo a educação dos profissionais de saúde e doentes/cuidadores sobre o potencial e os fatores de risco para o desenvolvimento de ARIA (-E/-H) incluindo sinais, sintomas e gestão.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado Membro em que o Kisunla é comercializado, antes do lançamento e após o lançamento, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se prevê que venham a prescrever/receber Kisunla tenham acesso/lhes seja facultado os seguintes materiais educacionais:

- Materiais educacionais para os profissionais de saúde
- Cartão do doente

Materiais educacionais para os profissionais de saúde (PS)

Os materiais educacionais para os prescritores e radiologistas devem conter um guia para PS e uma lista de controlo para o prescritor, incluindo os seguintes elementos:

Guia do PS:

- Informação sobre as condições do PAC de donanemab. O tratamento com donanemab deve ser administrado sob a supervisão de uma equipa multidisciplinar com formação na monitorização e gestão de ARIA e com experiência na deteção e gestão de reações relacionadas com a perfusão, a fim de assegurar um controlo adequado dos doentes tratados com donanemab.
- O uso de donanemab poderá causar ARIA (-E ou -H), e os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico imediatamente se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de ARIA.
- Os sintomas da ARIA poderão incluir, mas não estão limitados a cefaleias, vômitos, instabilidade, tonturas, tremores, confusão, perturbações visuais, perturbações da fala, agravamento da função cognitiva, alteração da consciência e convulsões, e poderão mimetizar um AVC ou sintomas semelhantes a AVC.
- ARIA-E e -H podem ambas ser classificadas como ligeiras, moderadas ou graves com base na IRM, e como sintomáticas ou assintomáticas com base nos sintomas clínicos. As reações ARIA mais graves ocorreram nas 12 semanas seguintes ao início do tratamento. O tratamento de suporte padrão, incluindo corticosteroides, poderá ser considerado no caso de ARIA-E.
- Fatores de risco para ARIA-E ou -H incluem micro-hemorragia cerebral pré-tratamento, siderose superficial e o estatuto de portador de ApoE ϵ 4 (homozigóticos em maior grau do que heterozigóticos) em comparação com não-portadores. Donanemab é indicado em doentes heterozigóticos ou não portadores de ApoE ϵ 4.
- É obrigatório testar o estatuto de portador de ApoE ϵ 4 antes de iniciar o tratamento com donanemab para informar sobre o risco de desenvolver ARIA.
- O tratamento com donanemab deve ser iniciado ou continuado de acordo com a indicação e contra-indicações descritas nas secções 4.1 e 4.3 do RCM, respetivamente.
- As recomendações posológicas e a descontinuação do tratamento para doentes com ARIA-E e ARIA-H devem ser seguidas conforme descrito na secção 4.2 do RCM.
- Acontecimentos de ARIA-H e hemorragia intracerebral superior a 1 cm foram notificados em doentes em tratamento com donanemab. Devem ser adotadas precauções quando se considerar a administração de antitrombóticos ou de um agente trombolítico a um doente a tomar

donanemab, uma vez que tal pode aumentar o risco de hemorragia cerebral como descrito na secção 4.4 do RCM.

- O tratamento com donanemab não deve ser iniciado em doentes a receber terapêutica anticoagulante em curso.
- ARIA devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de doentes que apresentam sintomas semelhantes a um AVC.
- ARIA podem causar défices neurológicos focais semelhantes aos observados num AVC isquémico. Os médicos que tratam o AVC isquémico devem considerar se estes sintomas podem ser devidos a ARIA antes de administrarem terapêutica trombolítica num doente a ser tratado com donanemab. A IRM ou a identificação de oclusão vascular podem ajudar a identificar que o AVC isquémico, em vez de ARIA, é a etiologia e informar o uso de trombolíticos ou trombectomia quando apropriado.
- A finalidade e a utilização do cartão do doente, incluindo a importância de o transportar sempre e de fornecer aos PS em situações de emergência.

Lista de verificação do prescritor:

Antes do início do tratamento:

- O início do tratamento com donanemab em todos os doentes deve ser registado no "Sistema de Registo PAC da UE" implementado como parte de um programa de acesso controlado.
- O teste de estatuto de portador de ApoE $\epsilon 4$ é obrigatório para informar sobre o risco de desenvolver ARIA. A utilização de donanemab em doentes portadores homozigóticos para ApoE $\epsilon 4$ não está indicada (ver secção 4.1 do RCM).
- Os doentes tratados com donanemab têm de receber o cartão do doente e ser informados sobre os riscos deste medicamento.
- A presença de patologia beta amiloide e um diagnóstico clínico de défice cognitivo ligeiro devido a DA ou demência ligeira de DA devem ser confirmados antes do início do tratamento com donanemab.
- A IRM deve ser realizada no início do tratamento (nos últimos 6 meses antes do início do tratamento) para detetar fatores de risco de ARIA, incluindo a presença de micro-hemorragia cerebral e siderose superficial. A utilização de donanemab em doentes com > 4 micro-hemorragias ou siderose superficial está contraindicada.
- O tratamento com donanemab não deve ser iniciado de acordo com as contraindicações descritas na secção 4.3 do RCM.

Monitorização durante o tratamento:

- O tratamento deve ser mantido até que as placas amiloides sejam eliminadas (por exemplo, aos 6 ou 12 meses, ver secção 5.1 do RCM), conforme confirmado através de um método validado. A duração máxima do tratamento é de 18 meses, que não deve ser excedida mesmo que não se confirme a eliminação da placa.
- Devem ser realizadas IRM antes da segunda dose, antes da terceira dose, antes da quarta dose e antes da sétima dose. Deve ser realizada uma IRM adicional ao fim de um ano de tratamento (antes da décima segunda dose) em doentes com fatores de risco de ARIA, tais como heterozigóticos ApoE $\epsilon 4$, e doentes com acontecimentos prévios de ARIA na fase inicial do tratamento.
- Em caso de ARIA, siga as recomendações de interrupção da administração descritas na secção 4.2 do RCM. É indicada uma IRM adicional se ocorrerem sintomas de ARIA. Uma IRM de acompanhamento para avaliar a resolução (ARIA-E) ou estabilização (ARIA-H) deve ser realizada 2 a 4 meses após a identificação inicial.
- O tratamento de suporte padrão, incluindo corticosteroides, pode ser considerado no caso de ARIA-E.
- O reinício da administração ou a descontinuação permanente após a resolução de ARIA-E e estabilização de ARIA-H devem ser guiados pelo julgamento clínico, incluindo a reavaliação dos fatores de risco.

- Donanemab deve ser descontinuado permanentemente se ocorrerem ARIA-E graves, ARIA-H graves ou hemorragia intracerebral superior a 1 cm ou acontecimentos recorrentes de ARIA sintomáticos ou radiograficamente moderados ou graves.

Cartão do Doente:

Elementos-chave dirigidos ao doente/cuidador:

- O cartão do doente deve ser mantido sempre com o doente/cuidador, e deve ser partilhado com outros prestadores de cuidados de saúde envolvidos no seu tratamento, inclusive em situações de emergência.
- O tratamento com donanemab poderá causar alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide (ARIA).
- Os sintomas de ARIA poderão incluir dores de cabeça, confusão, tonturas, alterações da visão, náuseas, afasia, fraqueza ou convulsões.
- Os doentes devem procurar assistência ou aconselhamento médico se ocorrerem sintomas de ARIA.
- Dados de contacto de emergência de um familiar ou cuidador.
- Dados de contacto do prescriptor.

Elementos-chave dirigidos aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento do doente:

- ARIA (detetadas por IRM) pode causar défices neurológicos focais semelhantes aos observados num AVC isquémico. Como ARIA ocorre mais frequentemente nos primeiros 6 meses de tratamento com donanemab, os médicos que tratam o AVC isquémico devem considerar se estes sintomas podem ser devidos a ARIA antes de administrarem terapêutica trombolítica num doente a ser tratado com donanemab (Para pormenores adicionais, ver secção 4.4 do RCM de Kisunla sobre ARIA).

Programa de Acesso Controlado

O TAIM deve acordar os pormenores de um Programa de Acesso Controlado (PAC) com cada Autoridade Nacional Competente e tem de implementar esse programa a nível nacional para assegurar que um PAC promove a utilização segura e eficaz do donanemab.

O PAC inclui os seguintes princípios-chave que serão incorporados em cada sistema em todos os Estados-Membros. Estes são:

- (1) restringir o acesso de donanemab a centros pré-selecionados e
- (2) implementar um sistema de registo para ajudar os profissionais de saúde a
 - i. avaliar a elegibilidade dos doentes,
 - ii. fornecer uma referência rápida dos materiais educacionais, e
 - iii. confirmar a adesão aos materiais.

O PAC permite a pré-seleção de centros com os critérios exigidos, prescritores capazes de avaliar a elegibilidade para donanemab, acesso a um método validado para avaliar a patologia amiloide cerebral, acesso a perfusões IV, acesso a IRM [programada e não-programada] para monitorizar ARIA, e acesso a testes ApoE ε4). Seguir-se-á a distribuição de medicamentos às farmácias destes centros selecionados com prescritores afiliados, que receberam materiais educacionais do PS sobre o tratamento com donanemab. Antes de um doente receber donanemab, os responsáveis pela prescrição nestes centros utilizarão o sistema de registo para:

- atestar a receção e compreensão do guia educacional do PS exigido,
- confirmar que o doente (anonimizado) cumpre os critérios de elegibilidade exigidos na informação do medicamento,

- e verificar se o doente foi aconselhado sobre os riscos do donanemab e que recebeu o cartão do doente.
- **Obrigação de conduzir medidas pós-autorização**

O TAIM deverá completar, dentro dos prazos definidos, as seguintes medidas:

Descrição	Data prevista
Registo de segurança para caracterizar ARIA em doentes tratados com donanemab O TAIM deve realizar um estudo de registo observacional para fornecer dados de segurança sobre donanemab na prática de rotina, com foco na caracterização da incidência e gravidade de ARIA sintomática (objetivo primário) e de ARIA assintomáticas (objetivo secundário). Os doentes com acontecimentos ARIA serão acompanhados para avaliar as intervenções e os cronogramas de resolução (ARIA-E) ou estabilização (ARIA-H) assim como resultados cognitivos de longo prazo e impacto na progressão da doença. Adicionalmente, será descrita a incidência de acontecimentos de hipersensibilidade e hemorragia intracraniana. A hemorragia intracraniana será também avaliada no subgrupo de doentes a receber terapêutica antitrombótica ou trombolítica concomitante.	Relatório final: 31 de dezembro de 2031
Estudo em base de dados secundária para caracterização de doentes tratados com donanemab O TAIM deve realizar um estudo de coorte observacional utilizando bases de dados secundárias destinadas a fornecer dados sobre donanemab na prática de rotina. O foco deste estudo é caracterizar a incidência de acontecimentos de hipersensibilidade e de hemorragia intracraniana, descrever a utilização de donanemab e avaliar medidas como a realização de IRM, a população de doentes tratada e paradigmas de dosagem para apoiar a avaliação da eficácia das medidas de minimização do risco.	Relatório final: 31 de dezembro de 2030

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR - FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kisunla 350 mg concentrado para solução para perfusão
donanemab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de donanemab em 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico (E 330); polissorbato 80 (E 433); citrato de sódio (E 331); sacarose; água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
350 mg/20 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição.
Apenas para uma utilização única.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1926/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERNA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (com Blue Box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kisunla 350 mg concentrado para solução para perfusão
donanemab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de donanemab em 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico (E 330); polissorbato 80 (E 433); citrato de sódio (E 331); sacarose; água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
350 mg/20 ml
Embalagem múltipla: 2 (2 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição.
Apenas para uma utilização única.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1926/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS (sem Caixa azul)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kisunla 350 mg concentrado para solução para perfusão
donanemab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de donanemab em 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico (E 330); polissorbato 80 (E 433); citrato de sódio (E 331); sacarose; água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis de 20 ml. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição.
Apenas para uma utilização única.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1926/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kisunla 350 mg concentrado estéril
donanemab
Via IV após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

350 mg/20 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kisunla 350 mg concentrado para solução para perfusão donanemab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Kisunla e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Kisunla
3. Como será administrado Kisunla
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kisunla
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kisunla e para que é utilizado

A substância ativa de Kisunla é donanemab. Pertence a um grupo de medicamentos chamados medicamentos antidepressão. Donanemab é um anticorpo monoclonal, que atua como uma proteína que o seu corpo produz naturalmente. Donanemab reconhece e liga-se especificamente a uma proteína chamada beta amiloide, que está envolvida na doença de Alzheimer. Ao ligar-se às proteínas beta amiloides, o sistema imunitário do corpo é estimulado e irá removê-las.

Kisunla é utilizado para atrasar a progressão da doença de Alzheimer em adultos com uma acumulação anormal de proteínas beta amiloides no cérebro, que têm défice cognitivo ligeiro (dificuldade em pensar, recordar e tomar decisões) ou demência ligeira (perda de função intelectual) devido à doença de Alzheimer, e que são portadores de uma cópia de um gene denominado apolipoproteína E4, também conhecido como ApoE ε4, ou em adultos que não são portadores deste gene. O seu médico irá realizar exames para se certificar que Kisunla é adequado para si.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Kisunla

Não utilize Kisunla

- se tem alergia a donanemab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve anteriormente hemorragias no cérebro ou se a imagiologia por ressonância magnética (IRM) mostrar pequenos pontos de hemorragia ou líquido no cérebro.
- se tiver um problema de hemorragia não-controlado.
- se está a tomar medicamentos (anticoagulantes) para prevenir a formação de coágulos sanguíneos.
- se tiver alterações e danos na substância branca do seu cérebro, o tecido pálido contendo fibras nervosas (estruturas como fios).
- se tiver tensão arterial elevada não-controlada

- se não puder ser submetido a uma IRM porque tem medo de espaços fechados (claustrofobia), se tiver implantes metálicos ou se tiver sido implantado com um dispositivo metálico de controlo do ritmo cardíaco (*pacemaker*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Kisunla.

Reações relacionadas com a perfusão

Informe imediatamente o profissional de saúde que lhe administra Kisunla se tiver uma reação alérgica durante ou pouco depois de receber a perfusão (gota-a-gota) de Kisunla. Estes sintomas incluem vermelhidão, arrepios, sentir-se maldisposto, vômitos, suores, dor de cabeça, aperto no peito, falta de ar e alterações na tensão arterial (ver também secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis).

Alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide (*Amyloid Related Imaging Abnormalities* -ARIA)

Kisunla pode causar um efeito indesejável chamado alterações imagiológicas relacionadas com a amiloide (ARIA). Existem dois tipos de ARIA:

- Acumulação de líquido em uma ou mais áreas do cérebro (ARIA-E).
- Pontos de hemorragia no cérebro, ou na superfície do cérebro (ARIA-H).

As ARIA são um efeito indesejável que ocorre geralmente no início do tratamento, normalmente nas primeiras 24 semanas de tratamento. A maioria das pessoas não apresenta sintomas. No entanto, durante o tratamento com Kisunla ocorreram casos de ARIA que resultaram em sintomas graves, alguns dos quais foram fatais. Estes casos ocorreram geralmente durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Os sintomas de ARIA incluem dor de cabeça, confusão, sentir-se maldisposto, vômitos, perda de equilíbrio, tonturas, tremores, alterações da visão, perturbações da fala, convulsões (ataques).

Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas que possam ser sinais de ARIA.

ARIA são visíveis num exame ao cérebro por IRM. O seu médico irá agendar exames de IRM nos últimos 6 meses antes de iniciar o tratamento, antes da segunda dose, antes da terceira dose, antes da quarta dose e antes da sétima dose. Deve ser realizada uma IRM antes da décima segunda dose (com um ano de tratamento) se for portador de uma cópia do gene ApoE ϵ 4 ou se teve ARIA durante o tratamento. Podem ser realizados exames adicionais em qualquer altura durante o tratamento se tiver sintomas de ARIA.

Dependendo dos resultados da IRM, o seu médico pode parar o tratamento com Kisunla. Isto pode ser temporário ou permanente.

Fatores de risco genéticos para ARIA

Algumas pessoas são portadoras de um determinado gene chamado apolipoproteína E4 (ApoE ϵ 4). Estas pessoas podem estar em maior risco de desenvolver ARIA. O seu médico irá testar se é portador de ApoE ϵ 4 antes de iniciar o tratamento com Kisunla.

Outros fatores de risco para ARIA

As pessoas que tiveram uma hemorragia prévia no cérebro podem estar em maior risco de desenvolver ARIA. O seu médico irá realizar uma IRM para verificar isto antes de poder iniciar o tratamento com Kisunla.

Testes para tau

O seu médico pode realizar um teste para tau se considerar necessário. Tau é uma determinada proteína no cérebro que também está envolvida na doença de Alzheimer, e a partir de um determinado nível desta proteína, Kisunla poderá funcionar melhor.

Crianças e adolescentes

Kisunla não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização não foi investigada neste grupo etário.

Síndrome de Down

Kisunla não deve ser utilizado em doentes com síndrome de Down com doença de Alzheimer associada. A sua utilização não foi investigada nestes doentes.

Outros medicamentos e Kisunla

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar quaisquer outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Kisunla se estiver a tomar medicamentos (chamados anticoagulantes) para prevenir a formação de coágulos sanguíneos. O Kisunla não pode ser utilizado com estes medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de receber este medicamento. Os efeitos de Kisunla nas mulheres grávidas não são conhecidos. A utilização de Kisunla durante a gravidez deve ser evitada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns efeitos indesejáveis de Kisunla, tais como os sintomas de ARIA (por exemplo alterações visuais, alterações na consciência e convulsões), podem afetar a capacidade do doente para conduzir e utilizar máquinas.

Kisunla contém sódio

Este medicamento contém 46 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/mesa) em cada dose de 1400 mg. Isto é o equivalente a 2 % da dose diária máxima recomendada de sódio para um adulto. Antes de Kisunla lhe ser administrado, este é misturado com uma solução que pode conter sódio. Fale com o seu médico se está a seguir uma dieta com baixo teor de sal.

Kisunla contém polissorbato 80

Este medicamento contém 16 mg de polissorbato 80 em cada dose de 1400 mg de medicamento, o que é equivalente a aproximadamente 0,23 mg/kg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

Cartão do Doente

O seu médico irá dar-lhe um cartão do doente com informações de segurança importantes. É importante que mantenha sempre consigo este cartão do doente e o mostre ao seu parceiro ou cuidadores. O cartão do doente deve ser partilhado com outros profissionais de saúde envolvidos no seu tratamento, incluindo em situações de emergência.

3. Como será administrado Kisunla

Kisunla ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um profissional de saúde. Antes de iniciar o tratamento com Kisunla, deve ter efetuado uma IRM ao cérebro nos últimos 6 meses e será testado se é portador de ApoE ε4 (ver secção 2 Advertências e Precauções).

Dose

Quando iniciar o tratamento com Kisunla, irá receber uma dose de 350 mg, para a primeira perfusão, 700 mg para a segunda perfusão e 1050 mg para a terceira perfusão, uma vez a cada quatro semanas. A dose é então aumentada para 1400 mg, que é administrada uma vez a cada quatro semanas. Kisunla é administrado gota-a-gota na veia do seu braço (perfusão intravenosa) durante pelo menos 30 minutos. Após cada perfusão, será monitorizado para reações alérgicas durante um mínimo de 30 minutos.

Quando parar de utilizar Kisunla

O seu médico irá decidir durante quanto tempo irá ser tratado com Kisunla; no entanto, a duração total do tratamento com Kisunla não deve exceder 18 meses.

Se lhe for administrado mais Kisunla do que deveria

Este medicamento será administrado por um profissional de saúde. Se pensa que lhe foi acidentalmente administrado demasiado Kisunla, deve contactar o seu médico.

Caso se tenha esquecido ou tenha falhado a toma de uma dose de Kisunla

Se se esquecer ou faltar a uma consulta para receber Kisunla, marque outra consulta assim que possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se sentir os seguintes efeitos indesejáveis:

Mais de 1 em 10 pessoas pode ter o seguinte efeito indesejável:

Casos de ARIA que resultaram em sintomas graves; alguns destes casos foram fatais. Sintomas incluem dor de cabeça, confusão, sentir-se maldisposto, vômitos, perda de equilíbrio, tonturas, tremores, alterações da visão, perturbações da fala, sensação de desmaio, alterações da consciência, convulsões.

Até 1 em 100 pessoas pode ter o seguinte efeito indesejável:

Uma reação alérgica durante ou pouco tempo depois de lhe ser administrado este medicamento. Sintomas incluem rubor, arrepios, sentir-se maldisposto, suores, dor de cabeça, aperto no peito, dificuldade em respirar, dores musculares, alterações na tensão arterial.

Se ocorrer algum destes sintomas durante a perfusão, a perfusão deve ser interrompida imediatamente.

Efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Inchaço ou acumulação de líquido no cérebro (ARIA-E)
- Hemorragia ou acumulação de ferro no cérebro (ARIA-H)
- Dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hemorragia no cérebro
- Sentir-se maldisposto
- Vômitos
- Reações alérgicas e outras reações devidas à perfusão.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica súbita e grave com dificuldade respiratória, inchaço, sensação de desmaio, batimento cardíaco acelerado, suores e perda de consciência (reação anafilática).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kisunla

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar nem agitar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Kisunla poderá ser conservado sem refrigeração até 3 dias à temperatura ambiente até 25 °C.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo ou que tem partículas visíveis.

Kisunla não deve ser deitado fora na canalização ou no lixo doméstico. O seu profissional de saúde é responsável pela eliminação correta de qualquer produto não utilizado. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kisunla

- A substância ativa é donanemab.
Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de donanemab em 20 ml (17,5 mg/ml)
- Os outros componentes são ácido cítrico (E 330); polissorbato 80 (E 433); citrato de sódio (E 331); sacarose; água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kisunla e conteúdo da embalagem

Kisunla concentrado para solução para perfusão é uma solução num frasco para injetáveis de vidro transparente. A sua cor poderá variar de incolor a ligeiramente amarelado a ligeiramente castanho. Tamanhos de embalagem de 1 frasco para injetáveis e embalagem múltipla de 2 (2 embalagens de 1) frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Diluição antes da perfusão intravenosa

1. Preparar a solução para perfusão utilizando uma técnica asséptica para assegurar a esterilidade da solução preparada.
2. Permitir que o donanemab estabilize à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes da preparação.
3. Inspeccionar o conteúdo do frasco para injetáveis. O concentrado deve ser límpido, incolor a ligeiramente amarelado a ligeiramente castanho e isento de partículas visíveis. Caso contrário, deve ser eliminado.
4. Retirar o volume necessário de donanemab utilizando uma agulha de tamanho adequado e transferir para o saco de perfusão.
 - Para 350 mg de donanemab: 20 ml
 - Para 700 mg de donanemab: 40 ml
 - Para 1050 mg de donanemab: 60 ml
 - Para 1400 mg de donanemab: 80 ml

O concentrado deve ser diluído apenas em sacos para perfusão contendo a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). A concentração final após diluição é aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. Utilizar apenas solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para a diluição.

5. Inverter suavemente o saco de perfusão para misturar.

Administração da solução diluída

6. O conjunto de administração intravenosa (linha de perfusão) deve ser ligado ao saco intravenoso preparado e a linha deve ser preparada. A perfusão deve ser administrada durante pelo menos 30 minutos.
7. No final da perfusão, para assegurar que foi administrada uma dose completa, a linha de perfusão deve ser lavada com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). A solução de lavagem deve ser administrada à mesma velocidade que a usada para a administração de Kisunla. O tempo necessário para lavagem da solução de Kisunla da linha de perfusão é uma adição ao tempo de perfusão mínimo de 30 minutos.
8. Observar o doente após a perfusão durante um período mínimo de 30 minutos.