

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KISUNLA de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para KISUNLA.

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso
Aprobación Inicial en los EE. UU.: 2024

ADVERTENCIA: ANOMALÍAS EN LAS IMÁGENES RELACIONADAS CON EL AMILOIDE

Consulte la información de prescripción para leer el recuadro de advertencia completo.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide, incluido el KISUNLA, pueden causar anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), como ARIA con edema (ARIA-E) y ARIA con deposición de hemosiderina (ARIA-H). Las ARIA suele ser asintomáticas, aunque rara vez pueden ocurrir eventos graves y potencialmente mortales. Se han producido hemorragias intracerebrales graves >1 cm en pacientes tratados con esta clase de medicamentos. Las ARIA-E pueden causar deficiencias neurológicas focales similares a un accidente cerebrovascular isquémico. (5.1, 6.1)

Homocigotos ApoE ε4

Los pacientes tratados con esta clase de medicamentos, incluido el KISUNLA, que son homocigotos ApoE ε4 tienen una mayor incidencia de ARIA, entre las que se incluyen las ARIA sintomáticas y graves, en comparación con pacientes heterocigotos o no portadores. Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar análisis para detectar el estado del ApoE ε4 para informar el riesgo de desarrollar ARIA. Antes de realizar el análisis, los prescriptores deben discutir con los pacientes el riesgo de desarrollar ARIA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados del análisis genético. (5.1)

Considere los beneficios para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el riesgo de desarrollar ARIA cuando decida tratar con KISUNLA. (5.1, 14)

INDICACIONES Y USO

KISUNLA es un anticuerpo dirigido a la beta amiloide, indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con KISUNLA debe iniciarse en pacientes con deterioro cognitivo leve o estadio de demencia leve de la enfermedad, la población en la que se inició el tratamiento en los estudios clínicos. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Confirme la presencia de la patología beta amiloide antes de iniciar el tratamiento. (2.1)
- La dosis recomendada de KISUNLA es de 700 mg administrados mediante infusión intravenosa, durante aproximadamente 30 minutos cada cuatro semanas para las primeras tres dosis, seguido de 1400 mg cada cuatro semanas. (2.2)
- Considere suspender la dilución de KISUNLA si se observa una reducción de las placas de amiloide a niveles mínimos en las imágenes de TEP de amiloide. (2.2)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: ANOMALÍAS EN LAS IMÁGENES RELACIONADAS CON EL AMILOIDE

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de Pacientes
- 2.2 Instrucciones de Dilución
- 2.3 Monitoreo y Suspensión de la Dilución para Anomalías en las Imágenes Relacionadas con el Amiloide
- 2.4 Instrucciones de Dilución
- 2.5 Instrucciones de Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Anomalías en las Imágenes Relacionadas con el Amiloide
- 5.2 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.3 Reacciones Relacionadas con la Infusión

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso en Pacientes Geriátricos

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt),
para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

- Realizar una IRM cerebral antes de iniciar el tratamiento. (2.3, 5.1)
- Realizar una IRM antes de la segunda, tercera, cuarta y séptima infusión. Si se observa la presencia de ARIA en las radiografías, las recomendaciones de tratamiento se basan en el tipo, la gravedad y la presencia de síntomas. (2.3, 5.1)
- Se requiere diluir hasta obtener una concentración final de 4 mg/mL a 10 mg/mL con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, antes de la administración. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 350 mg/20 mL (17.5 mg/mL) en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

KISUNLA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a donanemab-azbt o a cualquiera de los excipientes del medicamento. (4, 5.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA): Se recomienda una mayor vigilancia clínica para controlar la aparición de ARIA durante las primeras 24 semanas de tratamiento con KISUNLA. El riesgo de desarrollar ARIA, incluidas las ARIA sintomáticas, se incrementó en homocigotos con apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) en comparación con heterocigotos y no portadores. El riesgo de desarrollar ARIA-E y ARIA-H aumenta en pacientes tratados con KISUNLA con microhemorragias pretratamiento y/o siderosis superficial. Si un paciente experimenta síntomas sugestivos de ARIA, se debe realizar una evaluación clínica, incluida una IRM si se indica. (2.3, 5.1)
- Reacciones Relacionadas con la Infusión: La tasa de infusión podría reducirse o interrumpirse, y se podría iniciar el tratamiento adecuado según lo indicado clínicamente. Considere un tratamiento previo con antihistamínicos, acetaminofén o corticosteroides antes de la dilución subsiguiente. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia de al menos el 10 % y superior a la del placebo) son las siguientes: ARIA-E, microhemorragia ARIA-H, siderosis superficial ARIA-H, y dolor de cabeza. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eli Lilly and Company al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o ingrese a www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisión: 7/2024

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16. PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se incluyen las secciones o subsecciones que se omitieron de la información de prescripción completa.

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt),
para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

ADVERTENCIA: ANOMALÍAS EN LAS IMÁGENES RELACIONADAS CON EL AMILOIDE
 Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide, incluido el KISUNLA, pueden causar anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), caracterizadas como ARIA con edema (ARIA-E) y ARIA con deposición de hemosiderina (ARIA-H). La incidencia y el momento de aparición de las ARIA varían entre los tratamientos. Las ARIA suelen ocurrir en etapas tempranas del tratamiento y suelen ser asintomáticas, aunque rara vez pueden ocurrir eventos graves que pongan en riesgo la vida. Se han observado hemorragias intracerebrales graves >1 cm, algunas de las cuales han sido fatales, en pacientes tratados con esta clase de medicamentos. Debido a que las ARIA-E pueden causar deficiencias neurológicas focales similares a un accidente cerebrovascular isquémico, los médicos que prescriben el tratamiento deben considerar si tales síntomas pudieran deberse a las ARIA-E antes de administrar tratamiento trombolítico en un paciente que está recibiendo un tratamiento con KISUNLA [consulte Advertencias y Precauciones (5.1), Reacciones Adversas (6.1)].

Homocigotos ApoE ε4

Los pacientes que son homocigotos con poliproteína E ε4 (ApoE ε4) (aproximadamente el 15 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer) y reciben tratamiento con esta clase de medicamentos, incluido el KISUNLA, tienen una incidencia más alta de ARIA, entre las que se incluyen las ARIA sintomáticas, graves, y radiográficas graves, en comparación con heterocigotos y no portadores [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]. Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar análisis para detectar el estado del ApoE ε4 para informar el riesgo de desarrollar ARIA. Antes de realizar el análisis, los prescriptores deben discutir con los pacientes el riesgo de desarrollar ARIA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados del análisis genético. Los prescriptores deben informar a los pacientes que, si no se realizan un análisis de genotipo, todavía pueden recibir tratamiento con KISUNLA; sin embargo, no se puede determinar si son homocigotos ApoE ε4 y si corren mayor riesgo de desarrollar ARIA [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Considere el beneficio de KISUNLA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el riesgo potencial de eventos adversos graves asociados con ARIA al decidir iniciar el tratamiento con KISUNLA [consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Estudios Clínicos (14)].

1 INDICACIONES Y USO

KISUNLA™ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con KISUNLA debe iniciarse en pacientes con deterioro cognitivo leve o estadio de demencia leve de la enfermedad, la población en la que se inició el tratamiento en los estudios clínicos.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de Pacientes

Confirme la presencia de la patología beta amiloide antes de iniciar el tratamiento [consulte Farmacología Clínica (12.1)].

2.2 Instrucciones de Dilución

La dosis recomendada de KISUNLA es de 700 mg cada cuatro semanas para las primeras tres dosis; luego de 1400 mg cada cuatro semanas (consulte Tabla 1). KISUNLA se administra cada cuatro semanas mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos. KISUNLA debe diluirse antes de su administración (consulte Tabla 4).

Tabla 1: Esquema de Administración de la Dosis

Infusión Intravenosa (cada 4 semanas)	Dilución de KISUNLA (administrado durante aproximadamente 30 minutos)
Infusiones 1, 2 y 3	700 mg
Infusión 4 y las siguientes	1400 mg

Considere suspender la dilución de KISUNLA si se observa una reducción de las placas de amiloide a niveles mínimos en las imágenes de TEP de amiloide. En el Ensayo 1, se suspendió la dilución de KISUNLA en función de la reducción de placas de amiloide a niveles por debajo de los umbrales predefinidos observada en las imágenes de TEP [consulte Estudios Clínicos (14)].

Si se omite una infusión, reanude la administración cada 4 semanas con la misma dosis tan pronto como sea posible.

2.3 Monitoreo y suspensión de la dilución para anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide

KISUNLA puede causar anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide con edema (ARIA-E) y con deposición de hemosiderina (ARIA-H) [consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)].

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

Monitoreo para Detectar ARIA

Realizar una resonancia magnética cerebral (IRM) reciente de referencia antes de iniciar el tratamiento con KISUNLA. Realizar una IRM antes de la segunda, tercera, cuarta y séptima infusión. Si un paciente experimenta síntomas sugestivos de ARIA, se debe realizar una evaluación clínica, incluida una IRM si es necesario.

Recomendaciones para la Suspensión de la Dilución en Pacientes con ARIA

ARIA-E

Las recomendaciones para la suspensión de la dilución en pacientes con ARIA-E se describen en la Tabla 2.

Tabla 2: Recomendaciones de Dilución para Pacientes con ARIA-E

Gravedad del Síntoma Clínico ^a	Gravedad de las ARIA-E en la IRM		
	Leve	Moderada	Grave
Asintomática	Puede continuar con la dosis y el esquema de administración actuales	Suspender dilución ^b	Suspender dilución ^b
Leve	Puede continuar con la dosis según el juicio clínico	Suspender dilución ^b	
Moderada o Grave	Suspender dilución ^b		

^a Leve: se nota un malestar, pero sin interrupción de la actividad diaria normal.

Moderada: molestias suficientes para reducir o afectar la actividad diaria normal.

Grave: incapacitante, no puede trabajar ni realizar la actividad diaria normal.

^b Suspender hasta que la IRM demuestre resolución radiográfica y que los síntomas, si están presentes, se resuelvan; considere realizar una IRM de seguimiento para evaluar la resolución de 2 a 4 meses después de la identificación inicial. La reanudación de la dilución debe basarse en el juicio clínico.

ARIA-H

Las recomendaciones para suspender la dilución en pacientes con ARIA-H se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones de Dilución para Pacientes con ARIA-H

Gravedad Clínica del Síntoma	Gravedad de las ARIA-H en la IRM		
	Leve	Moderada	Grave
Asintomática	Puede continuar con la dosis y el esquema de administración actuales	Suspender la dilución ^a	Suspender dilución ^b
Sintomática	Suspender la dilución ^a	Suspender la dilución ^a	

^a Suspenda la dilución hasta que la IRM demuestre estabilización radiográfica y que los síntomas, si están presentes, se resuelvan. La reanudación de la dilución debe basarse en el juicio clínico. Considere realizar una IRM de seguimiento para evaluar la estabilización de 2 a 4 meses después de la identificación inicial.

^b Suspenda la dilución hasta que la IRM demuestre estabilización radiográfica y los síntomas, si están presentes, se resuelvan. Utilice el juicio clínico a la hora de considerar si continuar el tratamiento con KISUNLA o suspenderlo de forma permanente.

En pacientes que desarrollen hemorragia intracerebral superior a 1 cm de diámetro durante el tratamiento con KISUNLA, suspenda la dilución hasta que la IRM demuestre estabilización radiográfica y los síntomas, si están presentes, se resuelvan. La reanudación de la dilución debe basarse en el juicio clínico.

2.4 Instrucciones de Dilución

- Antes de la administración, KISUNLA debe diluirse con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 % (consulte Tabla 4).
- Utilice una técnica aséptica cuando prepare la solución diluida de KISUNLA para infusión intravenosa.
- Permita que KISUNLA alcance una temperatura ambiente antes de la preparación.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para observar si hay material particulado y decoloración con anterioridad a la administración, cuando la solución y el envase lo permitan. KISUNLA es una solución de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla a ligeramente marrón. No utilizarlo si observa material particulado o decoloración.
- Extraiga el volumen requerido de KISUNLA y mezcle con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, hasta llegar al volumen total recomendado para una concentración final de 4 mg/mL a 10 mg/mL (consulte Tabla 4). Utilice solo solución de cloruro de sodio al 0.9 % para diluir.

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

Tabla 4: Preparación y Reconstitución de KISUNLA

Dosis de KISUNLA (mg)	Volumen de KISUNLA (mL)	Volumen del Diluyente de Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 % (mL)	Volumen Final de la Solución Diluida que se Debe Administrar mediante Infusión (mL)	Concentración final de la Solución Diluida (mg/mL) ^a
700 mg	40 mL ^b	30 mL a 135 mL	70 mL a 175 mL	700 mg/175 mL (4 mg/mL) a 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1400 mg	80 mL ^c	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 concentración final de 4 mg/mL a 10 mg/mL

^b 2 viales de KISUNLA

^c 4 viales de KISUNLA

- Cada vial se utiliza una sola vez. Deseche la cantidad de medicamento no utilizada que quede en el vial.
- Invierta suavemente la solución diluida de KISUNLA para que se mezcle por completo. No lo agite.
- Se recomienda utilizar la solución de inmediatamente después de diluir [consulte Descripción (1.1)]. Si la solución diluida de KISUNLA no se administra inmediatamente, almacénela refrigerada entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 72 horas o a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C [de 68 °F a 77 °F]) durante un máximo de 12 horas.
- No congele la solución diluida de KISUNLA.
- Los tiempos de almacenamiento incluyen la duración de la infusión.

2.5 Instrucciones de Administración

- Inspeccione visualmente la solución diluida de KISUNLA para verificar que no haya materia en partículas ni decoloraciones antes de la administración. No la utilice si está decolorada, o si se ven partículas opacas o extrañas.
- Antes de la infusión, si la solución diluida estuvo refrigerada para su almacenamiento, deje que la solución diluida de KISUNLA alcance la temperatura ambiente.
- Administre toda la solución diluida por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos.
- Suspnda rápidamente la infusión apenas observe cualquier signo o síntoma consistente con una reacción de hipersensibilidad [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Lave la vía solo con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 % cuando finalice la infusión, según el protocolo de mantenimiento específico de la vía.
- Controle al paciente después de la infusión durante un mínimo de 30 minutos para evaluar si hay reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 350 mg/20 mL (17.5 mg/mL) de solución transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarillenta a ligeramente marrón en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

KISUNLA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a donanemab-azbt o a cualquiera de los excipientes del medicamento. Entre las reacciones se incluye la anafilaxia [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Anomalías en las Imágenes Relacionadas con el Amiloide

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide, incluido el KISUNLA, pueden causar anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), caracterizadas como ARIA con edema (ARIA-E), lo cual puede observarse en una IRM como edema cerebral o derrames subcales, y ARIA con deposición de hemosiderina (ARIA-H), que incluye microhemorragia y siderosis superficial. Las ARIA pueden ocurrir de forma espontánea en pacientes con Alzheimer, especialmente en pacientes cuyas IRM sugieren angiopatía amiloide cerebral, como microhemorragia o siderosis superficial previa al tratamiento. Las ARIA-H relacionadas con anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide generalmente se producen en asociación con un evento de ARIA-E. Las ARIA-H por cualquier causa y las ARIA-E pueden ocurrir en simultáneo.

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

Las ARIA suelen ocurrir en las etapas tempranas del tratamiento y suelen ser asintomática, aunque rara vez pueden ocurrir eventos graves y potencialmente mortales, como convulsiones y un estado epiléptico. Cuando están presentes, los síntomas informados asociados con las ARIA podrían incluir, entre otros, dolor de cabeza, confusión, cambios en la visión, mareos, náuseas y dificultad para caminar. También podrían ocurrir deficiencias neurológicas focales. Los síntomas asociados con las ARIA generalmente se resuelven con el tiempo. Además de las ARIA, se han producido hemorragias intracerebrales superiores a 1 cm de diámetro en pacientes tratados con KISUNLA.

Considere los beneficios de KISUNLA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y los riesgos potenciales de eventos adversos graves asociados con las ARIA al decidir iniciar el tratamiento con KISUNLA.

Incidencia de ARIA

El 6 % (52/853) de los pacientes tratados con KISUNLA en el Ensayo 1 presentaron ARIA sintomáticas [consulte Reacciones Adversas (6.1)]. Los síntomas clínicos asociados a las ARIA se resolvieron en aproximadamente el 85 % (44/52) de los pacientes.

Se observaron ARIA, incluidos eventos radiográficos asintomáticos, en el 36 % (307/853) de los pacientes tratados con KISUNLA, en comparación con el 14 % (122/874) de los pacientes tratados con placebo en el Ensayo 1. Se observaron ARIA-E en el 24 % (201/853) de los pacientes tratados con KISUNLA en comparación con el 2 % (17/874) de los pacientes tratados con placebo. Se observaron ARIA-H en el 31 % (263/853) de los pacientes tratados con KISUNLA en comparación con el 13 % (111/874) de los pacientes tratados con placebo. No hubo un aumento de ARIA-H aisladas (es decir, ARIA-H en pacientes que no experimentaron también ARIA-E) para KISUNLA en comparación con el placebo.

Incidencia de Hemorragia Intracerebral

Se informó una hemorragia intracerebral superior a 1 cm de diámetro en el 0.5 % (4/853) de los pacientes del Ensayo 1 después del tratamiento con KISUNLA, en comparación con el 0.2 % (2/874) de los pacientes que recibieron placebo. Se han observado eventos fatales de hemorragia intracerebral en pacientes tratados con KISUNLA.

Factores de Riesgo para ARIA y Hemorragia Intracerebral

Estado del Portador de ApoE ε4

El riesgo de desarrollar ARIA, incluidas las ARIA sintomáticas y graves, aumenta en los homocitos con apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4). Aproximadamente el 15 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer homocitos ApoE ε4. En el Ensayo 1, el 17 % (143/850) de los pacientes que recibieron tratamiento con KISUNLA eran homocitos con apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4), el 53 % (452/850) eran heterocitos, y el 30 % (255/850) eran no portadores. La incidencia de ARIA fue mayor en homocitos ApoE ε4 (el 55 % tratados con KISUNLA vs. el 22 % tratados con placebo) en comparación con los heterocitos (el 36 % tratados con KISUNLA vs. el 13 % tratados con placebo) y no portadores (el 25 % tratados con KISUNLA vs. el 12 % tratados con placebo). Entre los pacientes tratados con KISUNLA, el 8 % de los homocitos ApoE ε4 presentó ARIA-E sintomáticas en comparación con el 7 % de heterocitos y el 4 % de no portadores. Los eventos graves de ARIA ocurrieron en el 3 % de los homocitos ApoE ε4, el 2 % de los heterocitos y el 1 % de los no portadores. Las recomendaciones para el manejo de ARIA no difieren entre los portadores de ApoE ε4 y los no portadores [consulte Dosis y Administración (2.3)]. Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar análisis para detectar el estado del ApoE ε4 para informar el riesgo de desarrollar ARIA. Antes de realizar el análisis, los prescriptores deben discutir con los pacientes el riesgo de desarrollar ARIA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados del análisis genético. Los prescriptores deben informar a los pacientes que, si no se realizan un análisis de genotipo, todavía pueden recibir tratamiento con KISUNLA; sin embargo, no se puede determinar si son homocitos ApoE ε4 y si corren mayor riesgo de desarrollar ARIA. Actualmente no existe un análisis autorizado por la FDA para detectar la presencia de alelos de ApoE ε4 para identificar pacientes con riesgo de desarrollar ARIA si reciben tratamiento con KISUNLA. Los análisis disponibles actualmente que se utilizan para identificar alelos de ApoE ε4 podrían variar en precisión y diseño.

Hallazgos de Angiopatía Amiloide Cerebral (CAA) en Radiografías

Entre los hallazgos en estudios de neuroimagen que podrían indicar la presencia de CAA se incluye evidencia de hemorragia intracerebral, microhemorragia cerebral y siderosis superficial cortical previas. La CAA implica un mayor riesgo de desarrollar hemorragia intracerebral. La presencia de un alelo ApoE ε4 también se asocia con la angiopatía amiloide cerebral.

En el Ensayo 1, la presencia al inicio del tratamiento de al menos 2 microhemorragias o la presencia de al menos 1 área de siderosis superficial en la IRM, que podría indicar CAA, se identificaron como factores de riesgo de las ARIA. Se excluyó a los pacientes de la inscripción al Estudio 1 por los siguientes hallazgos en los estudios de neuroimagen: hemorragia intracerebral previa mayor que 1 cm de diámetro, más de 4 microhemorragias, más de 1 área de siderosis superficial, enfermedad grave de la sustancia blanca y edema vasogénico.

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

En el Ensayo 1, se permitió el uso de medicamentos antitrombóticos (aspirina, otros antiplaquetarios o anticoagulantes) al inicio del tratamiento. La mayoría de las exposiciones a medicamentos antitrombóticos fueron a la aspirina. La incidencia de ARIA-H fue del 30 % (106/349) en los pacientes que tomaron KISUNLA con un medicamento antitrombótico concomitante en un plazo de 30 días, en comparación con el 29 % (148/504) que no recibió un antitrombótico en un plazo de 30 días después de un evento de ARIA-H. La incidencia de hemorragia intracerebral superior a 1 cm de diámetro fue del 0.6 % (2/349 pacientes) en los pacientes tratados con KISUNLA con un medicamento antitrombótico concomitante, en comparación con el 0.4 % (2/504) en los que no recibieron un antitrombótico. La cantidad de eventos y la exposición limitada a medicamentos antitrombóticos sin aspirina limitan las conclusiones definitivas sobre el riesgo de ARIA o hemorragia intracerebral en pacientes que toman medicamentos antitrombóticos.

Se produjo una hemorragia intracerebral fatal en un paciente que tomó KISUNLA en el marco de síntomas neurológicos focales de ARIA y el uso de un agente trombolítico. Se debe tener precaución adicional a la hora de considerar administrar antitrombóticos o un agente trombolítico (p. ej., un activador tisular del plasminógeno) a un paciente que ya recibe tratamiento con KISUNLA. Debido a que las ARIA-E pueden causar deficiencias neurológicas focales similares a un accidente cerebrovascular isquémico, los médicos que prescriben el tratamiento deben considerar si tales síntomas pudieran deberse a las ARIA-E antes de administrar tratamiento trombolítico en un paciente que está recibiendo tratamiento con KISUNLA.

Se debe tener precaución al considerar el uso de KISUNLA en pacientes con factores que indiquen un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y, en particular, en pacientes que necesitan tratamiento anticoagulante o en pacientes cuyas IRM sugieran angiopatía amiloide cerebral.

Gravedad Radiográfica

La gravedad radiográfica de las ARIA asociada al KISUNLA se clasificó según los criterios detallados en la Tabla 5.

Tabla 5: Criterios de Clasificación de IRM de ARIA

Tipo de ARIA	Gravedad Radiográfica		
	Leve	Moderada	Grave
ARIA-E	Hiperintensidad en FLAIR confinada a surco y/o corteza/subcorteza blanca en un solo lugar <5 cm.	Hiperintensidad en FLAIR de 5 cm a 10 cm en una sola dimensión mayor, o más de 1 sitio de afectación, cada uno de ellos de <10 cm.	Hiperintensidad en FLAIR >10 cm con realce giriforme asociado y derrame sulcal. Cabe señalar uno o más lugares de afectación independientes o separados.
Microhemorragia ARIA-H	Cantidad menor o igual que 4 microhemorragias incidentes nuevas	De 5 a 9 microhemorragias incidentes nuevas	10 o más microhemorragias incidentes nuevas
Siderosis superficial ARIA-H	1 nueva ^a área focal de siderosis superficial	2 nuevas áreas focales de siderosis superficial	Más de 2 nuevas áreas focales de siderosis superficial

^a Incluye siderosis superficial nueva o empeorada.

La mayoría de los eventos radiográficos de ARIA-E en el Ensayo 1 se produjeron temprano en el tratamiento (dentro de las primeras 24 semanas), aunque las ARIA pueden ocurrir en cualquier momento y los pacientes pueden tener más de un episodio. La gravedad radiográfica máxima de ARIA-E en pacientes tratados con KISUNLA fue leve en el 7 % (59/853) de los pacientes, moderada en el 15 % (128/853) y grave en el 2 % (14/853). La resolución en la IRM después del primer evento de ARIA-E se produjo en el 63 % de los pacientes tratados con KISUNLA a las 12 semanas, en el 80 % a las 20 semanas y en el 83 % en general después de la detección. La gravedad radiográfica máxima de la microhemorragia ARIA-H en pacientes tratados con KISUNLA fue leve en el 17 % (143/853) de los pacientes, moderada en el 4 % (34/853) y grave en el 5 % (40/853). La gravedad radiográfica máxima de la siderosis superficial ARIA-H en los pacientes tratados con KISUNLA fue leve en el 6 % (47/853) de los pacientes, moderada en el 4 % (32/853) y grave en el 5 % (46/853). Entre los pacientes tratados con KISUNLA, la tasa de ARIA-E radiográfica grave fue mayor en el 3 % de los homocitos ApoE ε4 (4/143) en comparación con el 2 % de los heterocitos (9/452) o el 0.4 % de los no portadores (1/255). Entre los pacientes tratados con KISUNLA, la tasa de ARIA-H radiográfica grave fue mayor en el 22 % de los homocitos ApoE ε4 (31/143) en comparación con el 8 % de los heterocitos (38/452) o el 4 % los no portadores (9/255).

Pautas de Monitoreo y Administración de Dosis

Las recomendaciones para la dilución en pacientes con ARIA-E dependen de los síntomas clínicos y la gravedad radiográfica [consulte Dosis y Administración (2.3)].

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

Las recomendaciones para la dilución en pacientes con ARIA-H dependen del tipo de ARIA-H y de la gravedad radiográfica [consulte Dosis y Administración (2.3)]. Utilice el juicio clínico para considerar si debe continuar la dilución en pacientes con ARIA-E recidivantes.

Se recomienda realizar una IRM cerebral al inicio del tratamiento y un control de forma periódica con la IRM [consulte Dosis y Administración (2.3)]. Se recomienda una mayor vigilancia clínica para controlar la aparición de ARIA durante las primeras 24 semanas de tratamiento con KISUNLA. Si un paciente experimenta síntomas sugestivos de ARIA, se debe realizar una evaluación clínica, incluida una IRM si se indica. Si se observan ARIA en la IRM, se debe realizar una evaluación clínica cuidadosa antes de continuar con el tratamiento.

La experiencia es limitada en cuanto a pacientes que continuaron la dilución teniendo ARIA-E asintomáticas pero radiográficamente leves a moderadas. Hay datos limitados respecto a la dilución en pacientes que han experimentado episodios recurrentes de ARIA-E.

Los profesionales de la salud deben alentar a los pacientes a participar en la recopilación de datos del mundo real (p. ej., registros) para ayudar a mejorar la comprensión de la enfermedad de Alzheimer y el impacto de los tratamientos de la enfermedad. Los profesionales de la salud y pacientes pueden comunicarse al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) para obtener una lista de programas que actualmente tienen sus inscripciones abiertas.

5.2 Reacciones de Hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen la anafilaxia y el angioedema, en pacientes tratados con KISUNLA. Interrumpa rápidamente la infusión apenas observe cualquier signo o síntoma consistente con una reacción de hipersensibilidad e inicie el tratamiento adecuado. KISUNLA está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a donanemab-azbt o a cualquiera de los excipientes de KISUNLA.

5.3 Reacciones Relacionadas con la Infusión

En el Ensayo 1, se observaron reacciones relacionadas con la infusión en el 9 % (74/853) de los pacientes tratados con KISUNLA en comparación con el 0.5 % (4/874) de los pacientes tratados con placebo; la mayoría (70 %, 52/74) se produjo durante las primeras 4 infusiones. Las reacciones a la infusión suelen ocurrir durante la infusión o dentro de los 30 minutos posteriores a la infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron en su mayoría leves (57 %) o moderadas (39 %) en gravedad. Las reacciones relacionadas con la infusión produjeron la discontinuación del tratamiento en el 4 % (31/853) de los pacientes tratados con KISUNLA. Entre los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión se incluyen los siguientes: escalofríos, eritema, náuseas/vómitos, dificultad para respirar/disnea, sudoración, presión arterial elevada, dolor de cabeza, dolor en el pecho y presión arterial baja.

En el caso de una reacción relacionada con la infusión, la tasa de infusión podría reducirse, o podría suspenderse la infusión, y se podría iniciar el tratamiento adecuado según lo indicado clínicamente. Se podría considerar un tratamiento previo con antihistamínicos, acetaminofén o corticosteroides antes de la dilución subsiguiente.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del etiquetado:

- Anomalías en las Imágenes Relacionadas con el Amiloide [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Reacciones de Hipersensibilidad [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Reacciones relacionadas con la infusión [consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un medicamento no se podrían comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

Se evaluó la seguridad del uso de KISUNLA en 2885 pacientes con enfermedad de Alzheimer que recibieron al menos una dosis de KISUNLA por vía intravenosa. En los estudios clínicos de KISUNLA, 1912 pacientes con enfermedad de Alzheimer recibieron KISUNLA una vez al mes durante al menos 6 meses, 1057 pacientes durante al menos 12 meses y 432 pacientes durante al menos 18 meses, según el esquema de dilución recomendado.

En el Ensayo 1 (NCT04437511), un total de 853 pacientes con enfermedad de Alzheimer recibieron al menos una dosis de KISUNLA [consulte Estudios Clínicos (14)].

Trece por ciento de los pacientes tratados con KISUNLA en comparación con el 4 % de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento del ensayo debido a una reacción adversa. La reacción adversa más frecuente que produjo la suspensión del tratamiento con KISUNLA fue la reacción relacionada con la infusión (el 4 % de los pacientes tratados con KISUNLA en comparación con ningún paciente que recibió placebo).

La Tabla 6 muestra reacciones adversas que se informaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con KISUNLA y con al menos un 2 % más de frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en el Ensayo 1.

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

Tabla 6: Reacciones Adversas Informadas en al Menos el 5 % de los Pacientes Tratados con KISUNLA y con al Menos un 2 % Más de Frecuencia que los Pacientes Tratados con Placebo en el Ensayo 1

Reacciones Adversas	KISUNLA N = 853 %	Placebo N = 874 %
Microhemorragia ARIA-H ^a	25	11
ARIA-E	24	2
Siderosis superficial ARIA-H ^a	15	3
Dolor de cabeza	13	10
Reacción relacionada con la infusión	9	0.5

^a Según lo analizado en la IRM. Un participante podría tener microhemorragia y siderosis superficial.

Reacciones Adversas Menos Comunes

Reacciones de Hipersensibilidad

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en el 3 % de los pacientes tratados con KISUNLA en comparación con el 0.7 % de los pacientes tratados con placebo [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

Obstrucción Intestinal y Perforación Intestinal

Tres pacientes (el 0.4 %) tratados con KISUNLA presentaron reacciones adversas graves de obstrucción intestinal en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo. Dos pacientes (el 0.2 %) tratados con KISUNLA presentaron reacciones adversas graves de perforación intestinal en comparación con un paciente (el 0.1 %) que recibió placebo.

Inmunogenicidad: Reacciones Adversas Asociadas a Anticuerpos Antifármaco

En el Ensayo 1, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con KISUNLA que desarrollaron anticuerpos antifármaco (ADA) informaron reacciones relacionadas con la infusión en comparación con el 2 % de los pacientes que no desarrollaron ADA [consulte Advertencias y Precauciones (5.2) y Farmacología Clínica (12.6)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

No existen datos suficientes sobre la administración de KISUNLA en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos graves, abortos espontáneos o resultados adversos maternos o fetales asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar la posible toxicidad del KISUNLA para la reproducción o el desarrollo.

En la población general de los EE. UU., el trasfondo de riesgo estimado de defectos graves de nacimiento y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 % respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población señalada.

8.2 Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos que respalden la presencia de donanemab-azbt en la leche humana, sus efectos en el bebé lactante o en la producción de leche. Los datos publicados de otros anticuerpos monoclonales generalmente indican una baja transferencia de anticuerpos monoclonales a la leche humana y una exposición sistémica limitada en los niños lactantes. Los efectos de esta exposición limitada son desconocidos. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de tratar a la madre con KISUNLA y cualquier efecto potencial adverso en el niño lactante a causa del KISUNLA o de la condición materna subyacente.

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad del medicamento en pacientes pediátricos.

8.5 Uso en Pacientes Geriátricos

En el Ensayo 1, la edad de los pacientes expuestos a KISUNLA varió entre 59 y 86 años, con una edad media de 73 años; el 90 % tenía 65 años o más y el 41 % tenía 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la seguridad o la eficacia del uso de KISUNLA entre pacientes de 65 años y más y pacientes adultos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Donanemab-azbt es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) humanizado dirigido contra el beta amiloide insoluble truncado con piroglutamato en

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt),
para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

su extremo N-terminal, y se expresa en una línea celular del ovario de hámster chino. Donanemab-azbt tiene un peso molecular aproximado de 145 kDa.

KISUNLA (donanemab-azbt) inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla a ligeramente marrón para infusión intravenosa después de diluida. KISUNLA se suministra en viales de dosis única disponibles en una concentración de 350 mg/20 mL (17.5 mg/mL).

Cada mL de solución contiene 17.5 mg de donanemab-azbt, ácido cítrico anhidro (0.32 mg), polisorbato 80 (0.20 mg), citrato de sodio (2.15 mg), sacarosa (80 mg) y Agua para Inyección, USP, a un pH de 5.5 a 6.5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Donanemab-azbt es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) humanizado dirigido contra el beta amiloide insoluble truncado con piroglutamato en su extremo N-terminal. La acumulación de placas beta amiloides en el cerebro es una característica fisiopatológica definitoria de la enfermedad de Alzheimer. Donanemab-azbt reduce las placas beta amiloides, como se evaluó en el Ensayo 1 [consulte Estudios Clínicos (14)].

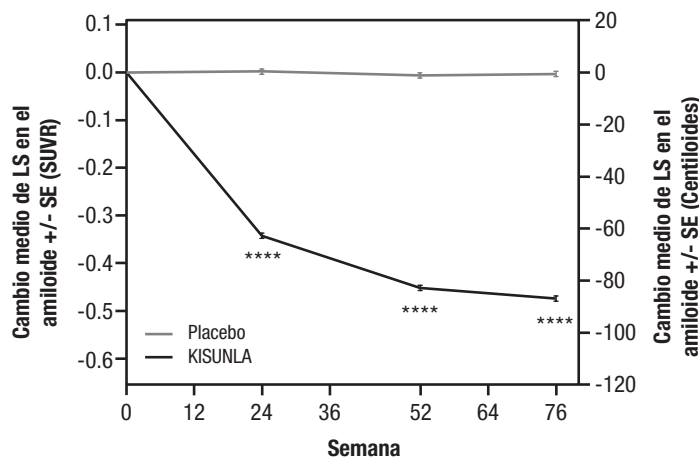
12.2 Farmacodinámica

Efecto de KISUNLA en Patología Beta Amiloidea

El efecto de KISUNLA sobre los niveles de placa beta amiloide en el cerebro se evaluó mediante imágenes de la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) de Amiloide (trazador de ¹⁸F-florbetapir). La señal de TEP se cuantificó utilizando el método de relación de valor de absorción estándar (SUVR) para estimar los niveles cerebrales de placa beta amiloide en compuestos de áreas cerebrales que se espera estén ampliamente afectadas por la patología de la enfermedad de Alzheimer (la precuña y las cortezas frontal, cingulada anterior, cingulada posterior, parietal y temporal), en comparación con una región cerebral que se espera que se salve de dicha patología (cerebelo). Los resultados de la TEP de amiloide también se expresaron en la escala de Centiloides.

En el Ensayo 1 [consulte Estudios Clínicos (14)], KISUNLA redujo los niveles de placa beta amiloide en el cerebro de forma progresiva, a partir de la Semana 24, y continuando hasta la Semana 76 (p<0.0001), en comparación con el placebo (consulte la Figura 1 y la Tabla 7). En estudios clínicos de farmacología, KISUNLA demostró una reducción progresiva de la placa beta amiloide y en función de la dosis, con la disminución observada a partir de la Semana 12.

Figura 1: Reducción de la Placa Beta Amiloide Cerebral (Cambio desde el Inicio del Tratamiento) en el Compuesto de Imágenes de TEP de Beta Amiloide (SUVR y Centiloides) en el Ensayo 1^A



Cantidad de participantes

Placebo	754	740	680	642
KISUNLA	712	702	627	571

^a ****p<0.0001.

Durante un período de sin tratamiento, los valores de TEP de amiloide comenzaron a aumentar con una tasa mediana de 2.80 Centiloides/año.

Efecto de KISUNLA en la Fisiopatología de Tau

Se observó una reducción de plasma p-tau217 mediante el tratamiento con KISUNLA en comparación con el tratamiento con placebo en el Ensayo 1 (consulte Tabla 7).

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt),
para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

Tabla 7: Resultados del Biomarcador de KISUNLA en el Ensayo 1 (AACI)

Criterio de valoración del biomarcador en la Semana 76	KISUNLA	Placebo
SUVR de la TEP de Beta Amiloide	N = 712	N = 754
Promedio al inicio	1.53	1.52
Promedio de cambio ajustado desde el período inicial	-0.47	-0.00
Diferencia respecto del placebo	-0.47, p<0.0001	
Centiloide de TEP de Beta Amiloide	N = 765	N = 812
Promedio al inicio	104.0	101.8
Promedio de cambio ajustado desde el período inicial	-87.0	-0.7
Diferencia respecto del placebo	-86.4, p<0.0001	
Plasma p-tau217 (log10 transformado)^a	N = 758	N = 786
Promedio al inicio	0.67	0.66
Promedio de cambio ajustado desde el período inicial	-0.19	0.03
Diferencia respecto del placebo	-0.22, p<0.0001	

N es la cantidad de pacientes que presentaron valores al inicio del tratamiento.

^a Los resultados deben interpretarse con precaución debido a las incertidumbres del bioanálisis.

Relaciones Exposición-Respuesta

Los análisis de exposición-respuesta basados en modelos del Ensayo 1 demostraron que las exposiciones a donanemab-azbt se asociaron con una reducción en el deterioro clínico en la iADRS y la CDR-SB. También se observó una asociación entre la reducción de la placa beta amiloide desde el inicio y el deterioro clínico en la iADRS y la CDR-SB.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (FC) de KISUNLA se caracterizó mediante un análisis de FC poblacional con datos de concentración recogidos de 2131 pacientes con enfermedad de Alzheimer que recibieron KISUNLA en dosis únicas o múltiples. La acumulación de <1.3 veces la dosis se produce con la dilución cada 4 semanas; las exposiciones en estado estacionario se logran después de una dosis única. En dosis únicas de 10 a 40 mg/kg (~2 veces la dosis recomendada aprobada de 1400 mg para 70 kg de peso corporal) y múltiples dosis de 10 y 20 mg/kg, las exposiciones (C_{max} y AUC) aumentaron proporcionalmente.

Distribución

El volumen central de distribución es de 3.36 L.

Eliminación

Se espera que el KISUNLA sea degradado por enzimas proteolíticas de la misma forma que el IgG endógeno. La media de la semivida terminal de donanemab-azbt es de aproximadamente 12.1 días. La eliminación de donanemab-azbt es de 0.0255 L/h.

Poblaciones Específicas

No se descubrió que la edad, el sexo o la raza afectaran la farmacocinética de donanemab-azbt. Si bien se descubrió que el peso corporal influía tanto en la eliminación como en el volumen de distribución, los cambios resultantes no fueron clínicamente significativos.

Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática

No se realizaron estudios clínicos para evaluar la farmacocinética de donanemab-azbt en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Donanemab-azbt es degradado por enzimas proteolíticas y no se espera que se elimine por vía renal o se metabolice por vía hepática.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos aquellos del donanemab-azbt o de productos de donanemab-azbt.

En hasta 18 meses de tratamiento en el Ensayo 1, el 87 % (691/792) de los pacientes que recibían KISUNLA una vez al mes desarrollaron anticuerpos anti-donanemab-azbt, y de estos, el 100 % (691/691) presentó anticuerpos neutralizantes.

La formación de anticuerpos anti-donanemab-azbt se asoció con una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión en comparación con el placebo [consulte Reacciones Adversas (6.1)].

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

Efectos de Anticuerpos Antifármaco sobre la Farmacocinética y la Farmacodinámica

La presencia de anticuerpos anti-donanemab-azbt aumentó la eliminación de donanemab-azbt. Entre los pacientes tratados con KISUNLA que desarrollaron anticuerpos anti-donanemab-azbt en los estudios controlados con placebo, las concentraciones promedio del suero de donanemab-azbt en varios momentos fueron menores en comparación con los pacientes que no habían desarrollado anticuerpos anti-donanemab-azbt. Los pacientes con títulos altos de ADA mostraron menos reducción en la placa amiloide en comparación con los pacientes con títulos bajos de ADA. Sin embargo, no se identificó ningún efecto clínicamente significativo de anticuerpos anti-donanemab-azbt en la efectividad del KISUNLA durante el tratamiento de 18 meses.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis.

Mutagénesis

No se han realizado estudios de mutagénesis.

Disminución de la fecundidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos del donanemab-azbt en la fertilidad masculina o femenina.

14 Estudios CLÍNICOS

La eficacia de KISUNLA se evaluó en un ensayo doble ciego controlado con placebo en grupos paralelos (Ensayo 1, NCT04437511) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (pacientes con presencia confirmada de patología amiloide y deterioro cognitivo leve o estadio de demencia leve de la enfermedad, consistente con la enfermedad de Alzheimer en estadio 3 y estadio 4). Se inscribió a los pacientes con un puntaje en el Miniexamen del Estado Mental (MMSE) de ≥ 20 y ≤ 28 y presentaron un cambio progresivo en la función de la memoria durante al menos 6 meses. Se incluyó a los pacientes en el ensayo basándose en la evaluación visual de las imágenes de TEP de tau con flortaucipir y la relación de valor de absorción estándar (SUVR). Se inscribió a pacientes con o sin tratamientos concomitantes aprobados (inhibidores de la colinesterasa y memantina antagonista del N-metil-D-aspartato) para la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes podían inscribirse en una extensión opcional a largo plazo.

En el Ensayo 1, se aleatorizó a 1736 pacientes, con una proporción de 1:1, para recibir 700 mg de KISUNLA cada 4 semanas durante las primeras 3 dosis, y luego 1400 mg cada 4 semanas (N = 860) o placebo (N = 876) durante un total de hasta 72 semanas. El tratamiento se cambió a placebo con base en los niveles de TEP de amiloide medidos en la Semana 24, la Semana 52 y la Semana 76. Si el nivel de la placa amiloide era <11 Centiloides en una sola TEP o de 11 a <25 Centiloides en 2 TEP consecutivas, el paciente reunía los requisitos para comenzar a recibir placebo.

Además, se permitieron ajustes de dosis para síntomas o ARIA emergentes del tratamiento que luego mostraron ARIA-E o ARIA-H en la IRM.

Al inicio del tratamiento, la edad media era de 73 años, con un rango de 59 a 86 años. De la cantidad de pacientes aleatorizados, el 68 % tenía un nivel de tau bajo o medio y el 32 % tenía un nivel de tau alto; el 71 % eran portadores de ApoE $\epsilon 4$ y el 29 % eran no portadores ApoE $\epsilon 4$. El 57 % de los pacientes eran mujeres, el 91 % eran blancos, el 6 % eran asiáticos, el 4 % eran hispanos o latinos y el 2 % eran negros o afroamericanos.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el cambio en el puntaje en la Escala integrada de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (iADRS) desde el inicio hasta las 76 semanas. La iADRS es una combinación de dos puntajes: La Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog₁₃) y el Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer-Actividades de la Vida Diaria (ADCS-iADL). El puntaje total oscila entre 0 y 144, con puntajes más bajos que reflejan un peor rendimiento cognitivo y funcional. Otros criterios de valoración de la eficacia fueron la Escala de Valoración de Demencia Clínica-Suma de cajas (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, y el ADCS-iADL.

Hubo dos poblaciones de análisis primario basadas en imágenes de TEP de tau con flortaucipir: 1) Población con nivel de tau bajo o medio (definida mediante evaluación visual y SUVR ≥ 1.10 y ≤ 1.46), y 2) población combinada con un nivel de tau bajo o medio y alto (definida mediante evaluación visual y SUVR >1.46).

Los pacientes tratados con KISUNLA demostraron una reducción estadísticamente significativa en el deterioro clínico en la iADRS en comparación con aquellos tratados con placebo, en la Semana 76 en la población combinada (2.92, p<0.0001) y la población con nivel de tau bajo o medio (3.25, p<0.0001).

Los pacientes tratados con KISUNLA demostraron una reducción estadísticamente significativa en el deterioro clínico en la CDR-SB en comparación con aquellos tratados con

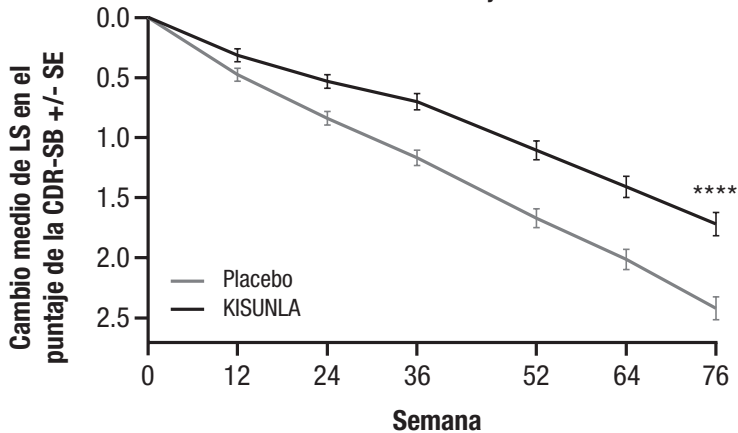
Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-USPI-20240702

placebo, en la Semana 76 en la población combinada (-0.70, $p < 0.0001$) (consulte la Figura 2 y la Tabla 8). También hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre los grupos del tratamiento según lo medido mediante la ADAS-Cog₁₃ y la ADCS-iADL en la Semana 76 (consulte la Tabla 8).

La dilución se continuó o se suspendió en respuesta a los efectos observados en las imágenes de amiloide. Los porcentajes de pacientes elegibles para el cambio a placebo basados en los niveles de TEP de amiloide en la Semana 24, la Semana 52 y los plazos de la Semana 76 fueron del 17 %, 47 % y 69 %, respectivamente. Los valores de TEP de amiloide podrían aumentar después de suspender el tratamiento con donanemab [consulte *Farmacología Clínica* (12.2)]. No hay datos más allá de la duración de 76 semanas del Ensayo 1 para informar si la dilución adicional con KISUNLA podría ser necesaria para el beneficio clínico a largo plazo.

Figura 2: CDR-SB Cambios desde el Inicio del Tratamiento en la Población Combinada hasta las 76 semanas en el Ensayo 1^a



Cantidad de participantes

Placebo	838	825	784	752	713	678	672
KISUNLA	794	774	731	682	650	603	598

^a **** $p < 0.0001$ vs. placebo.

Tabla 8: Resultados del Análisis de Eficacia en la Población Combinada en la Semana 76^a

Criterios de valoración clínica	KISUNLA (N = 860)	Placebo (N = 876)
CDR-SB^b		
Promedio al inicio	3.92	3.89
Promedio de cambio ajustado desde el período inicial	1.72	2.42
Diferencia respecto del placebo (%) ^d	-0.70 (29 %) $p \leq 0.0001$	--
ADAS-Cog₁₃^c		
Promedio al inicio	28.53	29.16
Promedio de cambio ajustado desde el período inicial	5.46	6.79
Diferencia respecto del placebo (%) ^d	-1.33 (20%) $p = 0.0006$	--
ADCS-iADL^c		
Promedio al inicio	47.96	47.98
Promedio de cambio ajustado desde el período inicial	-4.42	-6.13
Diferencia respecto del placebo (%) ^d	1.70 (28%) $p = 0.0001$	--

^a Abreviaturas: ADAS-Cog₁₃ = Subescala Cognitiva 13 de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer; ADCS-iADL = Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer-Actividades de la Vida Diaria; CDR-SB = Escala de Valoración de Demencia Clínica-Suma de cajas; NCS2 = spline cúbico natural con 2 grados de libertad; MMRM = modelo mixto para medidas repetidas.

^b Evaluado mediante el análisis MMRM.

^c Evaluado mediante el análisis NCS2.

^d Porcentaje de ralentización del deterioro en relación con el placebo: diferencia del cambio medio ajustado respecto del valor inicial entre los grupos del tratamiento dividido por el cambio medio ajustado respecto del valor inicial del grupo de placebo en la Semana 76.

16. PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

KISUNLA (donanemab-azbt) inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla a ligeramente marrón. KISUNLA se suministra en un vial por envase de la siguiente manera:

350 mg/20 mL (17.5 mg/mL) en un vial de dosis única: NDC 0002-9401-01.

16.2 Almacenamiento y Manipulación

Vial sin Abrir

- Almacénelo refrigerado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Mantenga el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.
- No lo congele ni lo agite.
- Si no se puede refrigerar, se podría almacenar a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C [entre 68 °F y 77 °F]) durante un máximo de 3 días.

Solución Diluida

Para el almacenamiento de la solución de infusión diluida consulte *Dosis y Administración* (2.4).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la ficha técnica para el paciente, aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Anomalías en las Imágenes Relacionadas con el Amiloide

Informe a los pacientes que KISUNLA podría causar Anomalías en las Imágenes Relacionadas con el Amiloide o "ARIA". Las ARIA se presentan con mayor frecuencia como una inflamación temporal en un área del cerebro, la cual generalmente desaparece con el tiempo. Algunas personas también podrían presentar manchas de sangre pequeñas dentro del cerebro afectado por la hinchazón o en la superficie de este. Informe a los pacientes que la mayoría de las personas con hinchazón en áreas del cerebro no experimentan síntomas; sin embargo, algunas personas podrían experimentar síntomas como dolor de cabeza, confusión, mareos, cambios en la visión, náuseas, afasia, debilidad o convulsiones. Indique a los pacientes que le informen al profesional de la salud si se presentan estos síntomas. Informe a los pacientes que se han informado, con poca frecuencia, casos de hemorragia intracerebral superior a 1 cm de diámetro en pacientes que toman KISUNLA, y que el uso de medicamentos antitrombóticos o trombolíticos mientras reciben tratamiento con KISUNLA podría aumentar el riesgo de hemorragia en el cerebro. Informe a los pacientes que el profesional de la salud realizará escaneos de IRM para detectar la aparición de ARIA [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.1)].

Informe a los pacientes que, aunque cualquier paciente tratado con KISUNLA puede experimentar ARIA, existe un mayor riesgo en pacientes que son homococitos ApoE ε4, y que se debe realizar un análisis del estado de ApoE ε4 antes de comenzar con el tratamiento para informar el riesgo de desarrollar ARIA. Antes de realizar el análisis, hable con los pacientes sobre el riesgo de desarrollar ARIA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados del análisis genético. Informe a los pacientes que, si no se realizan el análisis, no se puede determinar si son homococitos ApoE ε4 y si corren mayor riesgo de desarrollar ARIA.

Informe a los pacientes que algunos síntomas de ARIA pueden ser similares a un accidente cerebrovascular isquémico y que los profesionales de salud podrían necesitar realizar análisis adicionales para determinar cómo tratar esos síntomas en pacientes que toman KISUNLA. Aconseje a los pacientes que lleven consigo un documento que indique que están recibiendo tratamiento con KISUNLA.

Registro del Paciente

Los profesionales de la salud deben alentar a los pacientes a participar en la recopilación de datos del mundo real (p. ej., registros) para ayudar a mejorar la comprensión de la enfermedad de Alzheimer y el impacto de los tratamientos de la enfermedad. Los profesionales de la salud y pacientes pueden comunicarse al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) para obtener una lista de programas que actualmente tienen sus inscripciones abiertas.

Reacciones de Hipersensibilidad

Informe a los pacientes que el KISUNLA podría causar reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen la anafilaxia y el angioedema, y que deben comunicarse con su profesional de la salud si se producen reacciones de hipersensibilidad [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Informe a los pacientes que el KISUNLA podría causar reacciones relacionadas con la infusión, entre las que se incluyen escalofríos, eritema, náuseas, vómitos, dificultad para respirar, sudoración, dolor de cabeza, dolor en el pecho y presión arterial alta o baja, y que deben comunicarse con su profesional de la salud si se producen reacciones relacionadas con la infusión [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.3)].



Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, USA

N.º de Licencia en EE. UU. 1891

Copyright © 2024, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

KIS-0001-USPI-20240702

GUÍA DEL MEDICAMENTO

KISUNLA™ (kih-SUHN-lah)

(donanemab-azbt)

inyección para uso intravenoso

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KISUNLA?

KISUNLA puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen los siguientes:

Anomalías en las Imágenes Relacionadas con el Amiloide o “ARIA”. Las ARIA son un efecto secundario frecuente que generalmente no causa ningún síntoma. Sin embargo, pueden presentarse síntomas graves. Las ARIA pueden ser mortales. Se observan con mayor frecuencia como una inflamación temporal en áreas del cerebro, la cual generalmente desaparece con el tiempo. Algunas personas también podrían presentar pequeñas manchas de sangre dentro o en la superficie del cerebro, y con poca frecuencia, pueden presentarse áreas más grandes de sangrado en el cerebro. La mayoría de las personas que desarrollan ARIA no presentan síntomas; sin embargo, algunas personas podrían tener síntomas como los siguientes:

- dolor de cabeza
- mareos
- náuseas
- dificultad para caminar
- confusión
- cambios en la visión
- convulsiones

Algunas personas tienen un factor de riesgo genético (homocigoto portador del gen de apolipoproteína E ε4) que podría provocar un mayor riesgo de desarrollar ARIA. Hable con su profesional de la salud sobre las análisis para ver si tiene este factor de riesgo.

Podría correr mayor riesgo de desarrollar sangrado en el cerebro si toma medicinas para reducir la formación de coágulos de sangre (medicinas antitrombóticos) mientras recibe KISUNLA.

Su profesional de la salud le realizará escaneos de imagen por resonancia magnética (IRM) antes y durante su tratamiento con KISUNLA para verificar si tiene ARIA.

Debería llevar una identificación que diga que está recibiendo KISUNLA, el cual puede causar ARIA, y que los síntomas de ARIA pueden parecerse a los síntomas de un accidente cerebrovascular.

Llame a su profesional de la salud o diríjase de inmediato a la sala de urgencias más cercana si presenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente.

Hay registros que recopilan información sobre los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer. Su profesional de la salud puede ayudarlo a inscribirse en estos registros. Para obtener más información, ingrese a www.kisunla.com o llame al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979).

¿Qué es el KISUNLA?

- KISUNLA es una medicina recetada que se usa para tratar a personas con la enfermedad de Alzheimer.

Se desconoce si el uso de KISUNLA es seguro y efectivo en niños.

No use KISUNLA en los siguientes casos:

- Si ha tenido reacciones alérgicas graves al donanemab-azbt o a cualquiera de los ingredientes de KISUNLA. Consulte en el final de la Guía del Medicamento la lista completa de los ingredientes de KISUNLA.

Antes de empezar a recibir tratamiento con KISUNLA, informe a su profesional de la salud sobre sus afecciones, incluso si sucede lo siguiente:

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si el KISUNLA es dañino para un bebé en gestación. Informe al profesional de la salud si queda embarazada mientras recibe tratamiento con KISUNLA.
- Está amamantando o planea hacerlo. No se sabe si el donanemab-azbt (el ingrediente activo de KISUNLA) se transfiere a la leche materna. Hable con su profesional de la salud acerca de cuál es la mejor manera de alimentar a su bebé mientras recibe tratamiento con KISUNLA.

Informe a su profesional de la salud sobre todas las medicinas que toma, incluidas las medicinas con prescripción y las medicinas sin receta, las vitaminas y los suplementos herbales. Sobre todo, informe al profesional de la salud si toma medicinas para reducir la formación de coágulos sanguíneos (medicinas antitrombóticas, incluida la aspirina). Pídale a su profesional de la salud una lista de estas medicinas si no está seguro. Conozca las medicinas que toma. Tenga una lista de ellas para mostrarla al profesional de la salud y al farmacéutico cuando reciba una medicina nueva.

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-MG-20240702

¿Cómo recibiré KISUNLA?

- El profesional de la salud administra KISUNLA mediante una aguja colocada en una vena (infusión intravenosa [IV]) en el brazo.
- KISUNLA se administra cada 4 semanas. Cada infusión tardará aproximadamente 30 minutos en completarse.
- Si olvida administrar una infusión de KISUNLA, debe recibir su próxima dosis lo antes posible.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del KISUNLA?

KISUNLA puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen los siguientes:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KISUNLA?”
- **Reacciones alérgicas graves.** Se han presentado reacciones como hinchazón de la cara, los labios, la boca o los párpados, dificultad para respirar y urticaria durante una infusión de KISUNLA. Informe al profesional de la salud si presenta síntomas de una reacción alérgica grave durante o después de la infusión de KISUNLA.
- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Se han producido reacciones relacionadas con la infusión que pueden ser graves. Si presenta una reacción relacionada con la infusión, se podría reducir o suspender su infusión. Informe a su profesional de la salud inmediatamente si presenta los siguientes síntomas durante una infusión de KISUNLA:
 - escalofríos
 - irritación de la piel
 - náuseas
 - vómitos
 - hinchazón
 - dolor de cabeza
 - dolor de pecho
 - dificultad para respirar

Si alguna vez ha tenido una reacción relacionada con la infusión mientras recibía tratamiento con KISUNLA, su profesional de la salud podría darle medicinas antes de las infusiones de KISUNLA para disminuir su probabilidad de tener una reacción a la infusión. Estas medicinas podrían incluir un antihistamínico, acetaminofén o un esteroide.

Entre los efectos secundarios más frecuentes del KISUNLA se incluyen los siguientes:

- inflamación en áreas del cerebro con o sin pequeñas manchas de sangre dentro o en la superficie del cerebro (ARIA).
- dolor de cabeza.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios del KISUNLA. Para obtener más información, consulte con su profesional de la salud o farmacéutico. Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de KISUNLA

Hay ocasiones en que las medicinas se recetan para otros fines distintos a los enumerados en esta Guía del Medicamento. Puede solicitar a su farmacéutico o profesional de la salud que le brinde más información sobre KISUNLA, la cual se les proporciona a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de KISUNLA?

Ingrediente activo: donanemab-azbt

Ingredientes inactivos: ácido cítrico anhidro, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio y Agua para Inyección, USP

KISUNLA es una marca comercial de Eli Lilly and Company.

Para obtener más información, ingrese a www.kisunla.com o llame al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979).

Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, USA

N.º de Licencia en EE. UU. 1891

Copyright © 2024, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

Esta Guía del Medicamento fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU.

Fecha de emisión: 7/2024

KIS-0001-MG-20240702

PP-DN-US-0313

Inyección de KISUNLA (donanemab-azbt), para uso intravenoso

KIS-0001-MG-20240702