

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisunla 350 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 350 mg донанемаб (*donanemab*) в 20 ml (17,5 mg/ml)

Донанемаб е рекомбинантно моноклонално хуманизирано антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон от 20 ml съдържа 11,5 mg натрий и 4 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Разтворът е бистър до опалесциращ, безцветен, от бледожълт до бледокафяв с pH 5,5 – 6,5 и осмоларитет приблизително 300 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Донанемаб е показан за лечение на възрастни пациенти с клинична диагноза леко разстройство на познавателните способности и лека деменция, дължаща се на болест на Алцхаймер (ранна симптоматична болест на Алцхаймер), които не са носители на апополипротеин E ε4 (apolipoprotein E ε4, ApoE ε4) или са хетерозиготи с потвърдена амилоидна патология (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на болест на Алцхаймер със своевременен достъп до образна диагностика с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Донанемаб трябва да се прилага под наблюдението на мултидисциплинарен екип, обучен да открива, наблюдава и предприема действия при отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) и с опит в откриването и лечението на реакции, свързани с инфузията.

На пациентите, лекувани с донанемаб, трябва да се предостави карта на пациента и те трябва да бъдат информирани относно рисковете от употребата на донанемаб (вж. също листовката).

Изследване за АроЕ4 ε4

АроЕ4 ε4 генотипът трябва да се определи чрез *in vitro* диагностичен тест (IVD) с СЕ маркировка със съответното предназначение. Ако няма наличен IVD със СЕ маркировка, трябва да се използва алтернативен валидиран тест (вж. точка 5.1).

Изследването на статуса по отношение на АроЕ ε4 трябва да се направи преди започване на лечението с донанемаб за установяване на риска от развитие на ARIA (вж. точки 4.1 и 5.1). Преди изследването пациентите трябва да бъдат информирани и те трябва да дадат съгласие в съответствие с приложимите национални или местни ръководства.

Дозировка

Данните за наличие на бета-амилоид, съответстващи на болестта на Алцхаймер, трябва да бъдат потвърдени с помощта на валидиран тест (напр. позитронно-емисионна томография [PET], изследване на цереброспинална течност [CSF] или друг подходящ тест).

Донанемаб трябва да се прилага на всеки 4 седмици. Препоръчителната доза донанемаб е 350 mg за първата доза, 700 mg за втората доза, 1050 mg за третата доза, последвана от 1400 mg на всеки 4 седмици. Лечението трябва да продължи, докато амилоидните плаки се изчистят (напр. на всеки 6 или 12 месеца, вж. точка 5.1), потвърдено с валидиран метод. Максималната продължителност на лечението е 18 месеца, която не трябва да се превишава, дори ако изчистването на плаките не е потвърдено.

Съотношението полза-риск от лечението трябва да се преоценява на редовни интервали на индивидуална основа и като се има предвид скоростта на прогресиране на заболяването.

Пропусната доза

Ако се пропусне инфузия, трябва да се възобнови приложението на всеки 4 седмици със същата доза, възможно най-скоро.

Мониторинг, прекъсване на прилагането и прекратяване на лечението при отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид

Донанемаб може да предизвика ARIA, охарактеризирани като ARIA с едем (ARIA-E), които при образно изследване с ЯМР може да се наблюдават като мозъчен едем или изливи в сулкусите, и като ARIA с отлагане на хемосидерин (ARIA-H), които включват микрокръвоизливи и повърхностна сидероза. В допълнение към ARIA при пациентите, лекувани с донанемаб, са наблюдавани вътремозъчни кръвоизливи с диаметър над 1 cm.

Преди започване на лечението с донанемаб трябва да е налично скорошно (в рамките на 6 месеца) образно изследване на мозъка с ЯМР, за оценка на наличието на съществуваща от преди ARIA. Образно изследване с ЯМР трябва да се направи преди втората доза (на 1 месец), преди третата доза (на 2 месеца), преди четвъртата доза (на 3 месеца) и преди седмата доза (на 6 месеца). Допълнително образно изследване с ЯМР трябва да се извърши на една година от лечението (преди дванадесетата доза) при пациенти с рискови фактори за ARIA, като например хетерозиготи АроЕ ε4 и/или пациенти с предишни събития на ARIA по-рано в хода на лечението. Ако пациентът получи симптоми, предполагащи ARIA по което и да е време в хода на лечението, трябва да се направи клинична оценка, включително образно изследване с ЯМР (вж. точка 4.4).

Препоръките за прекъсване на прилагането на дозите или прекратяване на лечението при пациенти с ARIA -E и ARIA-H са посочени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за лечение при пациенти с ARIA -Е и ARIA-Н

Клиничен симптом	Тежест ^a на ARIA-Е и ARIA-Н при образно изследване с ЯМР		
	Лека степен	Умерена степен	Тежка степен
Асимптоматично	Помислете за спиране на прилагането	Спрете прилагането на дозите	Прекратете прилагането на дозите
Симптоматично	Спрете прилагането на дозите	Спрете прилагането на дозите	Прекратете прилагането на дозите

^a Вижте Таблица 2 за критериите за класификация на тежестта по рентгенографски данни на ARIA

В случай на асимптоматични леки ARIA, обмислете спиране на прилагането въз основа на образните характеристики на ARIA, броя на епизодите на ARIA и клиничното състояние.

В случай на асимптоматични умерени ARIA и симптоматични леки/умерени ARIA, спрете прилагането на дозата, докато ЯМР не покаже рентгенографско отзвучаване (ARIA Е) или стабилизиране (ARIA Н) и симптомите, ако има такива, не отшумят. Трябва да се направи образно изследване с ЯМР за проследяване с цел оценка на отзвучаването 2 до 4 месеца след първоначалното идентифициране. Възобновяването на прилагането на дозите или окончателното им прекратяване след отзвучаване на ARIA-Е и стабилизиране на ARIA-Н трябва да се ръководи от клинична преценка, включително повторна оценка на рисковите фактори (вж. точка 4.4). В случай на ARIA-Е може да се обмисли стандартно поддържащо лечение, включително кортикостероиди (вж. точка 4.8).

В случай на рентгенографски данни за или симптоматично тежка ARIA-Е или ARIA-Н, лечението с донанемаб трябва да се прекрати окончателно.

Донанемаб трябва да се прекрати окончателно след клинично сериозна ARIA-Е, сериозна ARIA-Н или интрацеребрален кръвоизлив над 1 cm.

Трябва да се използва клинична преценка при обмисляне дали да се продължи прилагането при пациенти с рецидивираща ARIA. Лечението с донанемаб трябва да се прекрати след рецидивиращи симптоматични или установени рентгенографски умерени или тежки събития на ARIA.

Специални популации

Бъбречно увреждане/чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на донанемаб в педиатричната популация за лечение на болестта на Алцхаймер.

Начин на приложение

Донанемаб е само за интравенозно приложение. Всеки флакон е само за еднократна употреба. Разреденият разтвор трябва да се приложи в продължение на поне 30 минути. След инфузията, пациентите трябва да бъдат наблюдавани минимум 30 минути. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Находки от образно изследване с ЯМР преди лечението за предходен интрацеребрален кръвоизлив, повече от 4 микрокръвоизливи, повърхностна сидероза или вазогенен оток (ARIA-E) или други находки, които предполагат церебрална амилоидна ангиопатия (cerebral amyloid angiopathy, CAA) (вж. точка 4.4).
- Пациенти с нарушения на кръвосъсирването, които не са под достатъчен контрол.
- Започване на лечението с донанемаб при пациенти, получаващи текуща антикоагулационна терапия (вж. точка 4.4).
- Заболяване на бялото вещество, което е в тежка степен (вж. точка 4.4).
- Пациенти с лошо контролирана хипертония.
- Състояния, които не позволяват извършване на образно изследване с ЯМР, включително клаустрофобия или наличие на метални (феромагнитни) импланти/сърдечен пейсмейкър.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Програма за контролиран достъп

С оглед на повишаване на безопасността и ефективността при употребата на донанемаб, започването на лечението при всички пациенти трябва да бъде чрез централна система за регистрация, въведена като част от програма за контролиран достъп.

Обучителни материали

Предписващите лекари трябва да са запознати с обучителните материали, подготвени за откриване и лечение на ARIA и да обсъдят ползите и рисковете от терапията с донанемаб с пациента/лицето, полагащо грижи. Образното изследване с ЯМР и признаците или симптомите на нежелани реакции, както и кога да се потърси помощ от медицински специалист, също трябва да бъдат обсъдени с пациента. На пациента ще бъде предоставена карта на пациента и ще бъде инструктиран да я носи през цялото време.

Патология, свързана с амилоид бета

Преди започване на лечението наличието на патология, свързана с амилоид бета, трябва да се потвърди чрез подходящ тест.

Отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид (Amyloid Related Imaging Abnormalities, ARIA)

ARIA-H обикновено се появява във връзка с появата на ARIA-E.

ARIA е наблюдавана много често в клинични проучвания на донанемаб. ARIA обикновено се появява в началото на лечението и обикновено е асимптоматична. Когато са налични симптоми, свързани с ARIA, те могат да включват главоболие, обърканост, гадене, повръщане, нестабилност, замаяност, тремор, зрителни нарушения, нарушения на говора, влошаване на когнитивната функция, промяна в съзнанието и гърчове. Симптомите, свързани с ARIA, обикновено отшумяват с времето (вж. точка 4.8). След първоначално събитие на ARIA, честотата на повторна поява при възобновяване на лечението с донанемаб е в категория „много чести“; 24,3% при пациенти с ARIA-E и 35,9% при пациенти с ARIA-H (вж. точка 4.8). Наблюдавани са сериозни случаи на ARIA, някои от които са летални (вж. точка 4.8). ARIA

може да бъде установена чрез образна диагностика с ЯМР и докато ARIA-E обикновено отшумява, ARIA-H може да персистира и да се стабилизира.

Повечето събития на ARIA са наблюдавани за първи път в рамките на 24 седмици от започване на лечението. Повечето сериозни събития на ARIA са настъпили в рамките на 12 седмици от началото на лечението. Трябва да има достъп до ЯМР по време на периода на лечение с донанемаб. Като се имат предвид съществуващите рискови фактори, пациентите, които отговарят на условията за лечение, насочено към амилоид, също са изложени на риск от спонтанна ARIA. ARIA трябва да се разглежда като възможна етиология за неврологични симптоми.

Ползата от донанемаб за лечение на болестта на Алцхаймер и потенциалният риск от сериозни нежелани реакции, свързани с ARIA, трябва да се вземат предвид при вземането на решение за започване на лечение с донанемаб (вж. точка 4.8).

ЯМР проследяване за ARIA

Препоръчва се образно изследване на мозъка с ЯМР на изходното ниво, както и периодично такова (вж. точка 4.2). Препоръчва се повишена клинична бдителност за ARIA през първите 24 седмици от лечението с донанемаб.

Ако пациентът получи симптоми, предполагащи ARIA (вж. точка 4.8), трябва да се направи клинична оценка, включително допълнително образно изследване с ЯМР (вж. точка 4.2.2 и 4.4 „Отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид - ARIA“).

Препоръки за прекъсване на прилагането или прекратяване на лечението при пациенти с ARIA
Ако се появят симптоми на ARIA-H, това често е при наличие на ARIA-E и се лекува както при ARIA E.

Препоръките за прекъсване на приложението и прекратяване на лечението при пациенти с ARIA E и ARIA H са дадени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

Приложението на донанемаб трябва да се прекрати окончателно, ако се появят сериозни ARIA-E, сериозни ARIA-H, интрацеребрален кръвоизлив по-голям от 1 cm или повтарящи се симптоматични или рентгенографски потвърдени умерени или тежки събития на ARIA.

Рентгенографски находки

Определената по рентгенографски данни тежест на ARIA, свързани с донанемаб, е класифицирана по критериите, показани в Таблица 2.

Таблица 2: Критерии за класифициране на ARIA чрез ЯМР

Тип ARIA	Тежест по рентгенографски данни		
	Лека	Умерена	Тежка
ARIA-E	хиперинтензитет при FLAIR, ограничен до сулкусите и/или кортекса/бялото вещество в субкортекса на едно място < 5 cm	FLAIR хиперинтензитет 5 до 10 cm едно място с най-голям размер или или повече от 1 място на засягане, всяко с размери < 10 cm.	FLAIR хиперинтензитет > 10 cm със свързан оток на мозъчните гънки и заличаване на сулкусите. Могат да бъдат наблюдавани едно или повече отделни/независими места на засягане.
ARIA-H, микрокръвоизлив	≤ 4 нови случая на микрохеморагия	5 – 9 нови случая на микрокръвоизлив	≥ 10 нови случая на микрокръвоизлив
ARIA-H, повърхностна сидероза	1 нова или увеличена фокална област на повърхностна сидероза	2 нови или увеличени фокални области на повърхностна сидероза	> 2 нови или увеличени фокални области на повърхностна сидероза

Съкращения: FLAIR = инверсия-възстановяване с потискане на течности; ARIA-E = свързани с амилоид отклонения в образните изследвания - оток/изливи; ARIA-H = свързани с амилоид отклонения в образните изследвания, кръвоизлив/отлагане на хемосидерин

Статус на носителство на ApoE ε4 и риск от ARIA

При носителите на ApoE ε4 е по-голяма честота (хомозиготните носители превъзхождат хетерозиготните) на ARIA-E и ARIA-H, включително сериозни и симптоматични ARIA, в сравнение с тези които не са носители. Донанемаб не е показан при пациенти, които са хомозиготи по ApoE ε4 (вж. точка 4.1). Изследване за статус на носителство на ApoE ε4 трябва да се извърши преди започване на лечението, за да се получи информация за риска от развитие на ARIA (вж. точка 4.2). Преди изследването, предписващите лекари трябва да обсъдят с пациентите риска от ARIA при различните генотипове.

Повишен риск от интрацеребрален кръвоизлив

Трябва да се подходи с повишено внимание, когато се обмисля употребата на донанемаб при пациенти с фактори, които показват повишен риск от интрацеребрален кръвоизлив. При пациенти, лекувани с донанемаб, са наблюдавани интрацеребрални кръвоизливи с диаметър над 1 cm, включително летални събития (вж. точка 4.8).

Съпътстващо антитромботично лечение

В клинични проучвания с донанемаб на изходното ниво е разрешена употребата на антитромботични лекарствени продукти (аспирин, други антитромбоцитни лекарства или антикоагуланти). От антитромботичните средства преобладава експозицията на ацетилсалицилова киселина.

При пациентите, получавали донанемаб и антитромботично лекарство (ацетилсалицилова киселина, други антитромбоцитни лекарства или антикоагуланти), не е имало повишена честота на ARIA. Броят на събитията и ограничената експозиция на антитромботични лекарства, които са различни от ацетилсалицилова киселина, ограничават възможността да се направят окончателни заключения относно риска за развитие на ARIA или интрацеребрален кръвоизлив при пациенти, приемащи антитромботични лекарства.

Тъй като при пациенти, получаващи донанемаб и при пациенти, получаващи антитромботични средства по време на лечение с донанемаб, са наблюдавани интрацеребрални кръвоизливи с диаметър над 1 cm, е необходимо допълнително внимание, когато се обмисля прилагането на антитромботични средства или тромболитично средство (напр. тъканен плазминогенен активатор) на пациент, който вече се лекува с донанемаб:

- Ако е необходимо да се започне антикоагулация по време на терапията с донанемаб (например случаи на артериална тромбоза, остра белодробна емболия или други животозастрашаващи показания), тогава донанемаб трябва да се спре временно. Приложението на донанемаб може да се възобнови, ако антикоагулацията вече не е медицински показана. Разрешена е съпътстващата употребата на аспирин и друга антиагрегантна терапия.
- В клиничните изпитвания експозицията на тромболитични средства е ограничена, но рискът от тежко вътримозъчно кървене поради съпътстващата употреба с тромболитици е възможен. Употребата на тромболитични средства трябва да се избягва с изключение на непосредствено животозастрашаващи показания без алтернативно лечение (напр. белодробна емболия с компрометирана хемодинамика), когато ползите могат да превишават рисковете. Ползите и рисковете от лечението трябва да бъдат преразгледани индивидуално от лекаря специалист и пациента.

ARIA може да е причина за фокални неврологични дефицити, подобни на наблюдаваните при исхемичен инсулт. Клиницистите, лекуващи исхемичен инсулт, трябва да обмислят дали тези симптоми могат да се дължат на ARIA, преди да предложат тромболитична терапия на пациент, лекуван с донанемаб. ЯМР или идентифицирането на съдова оклузия могат да помогнат за

установяване на исхемичния инсулт, а не на ARIA, когато етиологията е налице и да информират за употребата на тромболитици или тромбектомия, когато е необходимо.

Лечение с донанемаб не трябва да се започва при пациенти, получаващи продължителна антикоагулантна терапия (вж. точка 4.3).

Други рискови фактори за ARIA и интрацеребрален кръвоизлив

В клиничните изпитвания на донанемаб не е установена безопасността на донанемаб при пациенти с ЯМР, направен преди лечението, показващ ARIA-E повече от 4 микрохеморагии, повече от 1 област на повърхностна сидероза, заболяване на бялото вещество, което е в тежка степен или интрацеребрален кръвоизлив по-голям от 1 cm (вж. точка 4.3).

По-висока честота на ARIA е наблюдавана при пациенти с церебрална микрохеморагия и/или повърхностна сидероза преди лечението. Лечението с донанемаб е противопоказано при пациенти с повърхностна сидероза в началото на лечението и пациенти с > 4 микрохеморагии в началото на лечението (вж. точка 4.3).

Наличието на алел ApoE ε4 е свързано с САА, при която има повишен риск от интрацеребрален кръвоизлив.

Индивидуална полза/риск въз основа на тау-патология

Съотношението полза/риск може да зависи от нивото на изходния тау-протеин. Числено по-високи нива на ефикасност са наблюдавани при пациенти с ниско до средно ниво на тау-протеин в сравнение с тези с високо ниво на тау протеин (вж. точка 5.1). Клиничната ефикасност при пациенти без или с много ниски нива на тау протеин не е установена. Резултатите от изследването за патология на тау-протеина, ако е извършено, трябва да се вземат предвид при индивидуалните обсъждания на съотношението полза/риск за всеки пациент.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани често при приложение на донанемаб (вж. точка 4.8). Тези реакции рядко могат да бъдат тежки или животозастрашаващи и/или да включват анафилаксия и обикновено се появяват по време на инфузия или в рамките на 30 минути след инфузията. Признаците и симптомите на реакциите свързани с инфузията могат да включват еритема, втрисане, гадене, повръщане, изпотяване, главоболие, стягане в гръдния кош, диспнея и промени в кръвното налягане.

Ако възникнат сериозни реакции, свързани с инфузията или в зависимост от клиничните показания, приложението на донанемаб трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо лечение.

Имуногенност

В плацебо-контролирани клинични проучвания 88,1 % от лекуваните с донанемаб пациенти са развили антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) и всички пациенти с ADA са имали неутрализиращи антитела. Всички пациенти, съобщаващи за реакции, свързани с инфузията, са имали ADA. По-високият титър на ADA се свързва с повишена честота на реакции, свързани с инфузията/реакции на свръхчувствителност от бърз тип.

Синдром на Даун

Безопасността и ефикасността при пациенти със синдром на Даун свързан с болестта на Алцхаймер, не са установени.

Пациенти, изключени от клинични изпитвания (вж. също точка 5.1)

При пациентите със синдром на Down може да има по-висока честота на събития на САА и ARIA. Не са провеждани клинични изпитвания с донанемаб при пациенти със синдрома на Down. Безопасността и ефикасността при тези пациенти не е установена.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 46 mg натрий на 1 400 mg доза, които са еквивалентни на 2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Когато се приготвя с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, количеството натрий, допринесено от разредителя натриев хлорид, ще варира от 53 mg (за доза от 350 mg, разредена до 10 mg/ml) до 956 mg (за доза от 1 400 mg, разредена до 4 mg/ml), еквивалентно на 3% - 48% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием. Това е в допълнение към количеството, доставено с лекарствения продукт.

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 16 mg полисорбат 80 във всяка доза от 1 400 mg, които са еквивалентни на приблизително 0,23 mg/kg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не се очакват фармакокинетични лекарствени взаимодействия въз основа на характеристиките на донанемаб.

ARIA Н и интрацеребрални кръвоизливи с диаметър над 1 cm са наблюдавани при пациенти, получаващи донанемаб. Поради това е необходимо повишено внимание при обмисляне на прилагането на антитромботици, тъй като рискът от интрацеребрални кръвоизливи при донанемаб може да бъде повишен (вж. точки 4.3 и 4.4)..

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на донанемаб при бременни жени. Подходът, основан на тежестта на доказателствата, не показва преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на донанемаб по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали донанемаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешкият имуноглобулин G (IgG) се екскретира в кърмата през първите дни след раждането, скоро след това намалява до ниски концентрации; следователно не може да се изключи риск за кърмачетата през този кратък период. След това употребата на донанемаб може да се обмисли по време на кърмене само ако е клинично необходимо.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на донанемаб върху човешкия фертилитет. Не са провеждани проучвания при животни за тестване на донанемаб по отношение на потенциално увреждане на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Донанемаб има голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини, ако възникнат неврологични дефицити, например зрителни нарушения, промяна на съзнанието и гърчове (точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В плацебо-контролирано основно проучване, включващо пациенти с леко разстройство на познавателните способности, дължащо се на болестта на Алцхаймер или лека форма на болестта на Алцхаймер (вж. точка 5.1), общо 853 възрастни участници са получили поне една доза донанемаб. От тях 710 участници са от посочената популация (хетерозиготи и не са носители на ApoE ε4).

Въз основа на статуса на носителство на ApoE ε4 на пациентите, лекувани с донанемаб, 29,9% (255/853) не са носители, 53,0% (452/853) са хетерозиготи и 16,8% (143/853) са хомозиготи. С изключение на събитията на ARIA, профилът на безопасност е сходен при всички генотипове.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са ARIA -E (20,6%), ARIA H (27,6%) и главоболие (14,6%). Най-важните сериозни нежелани реакции са: сериозна ARIA -E (1,3%), сериозна ARIA-H (0,3%) и сериозна свръхчувствителност, включително реакции, свързани с инфузията (0,4%). Анафилактична реакция е съобщавана нечесто (0,4%) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания (Таблица 3) са изброени съгласно системно-органичния клас по MedDRA. В рамките на всеки системно-органичен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са на първо място. В допълнение, съответната категория по честота за всяка реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 3. Нежелани реакции

Системо-органичен клас	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на нервната система	ARIA -E ^{a, б} ARIA -H ^{a, б} Микрокръвоизлив Повърхностна сидероза Главоболие	Интракраниален кръвоизлив ^в	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Повръщане	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията ^г Свръхчувствителност	Анафилактична реакция

^a Според образно изследване с ЯМР.

^б Симптомите могат да включват главоболие, обърканост, гадене, повръщане, нестабилност, замаяност, тремор, зрителни нарушения, говорни нарушения, влошаване на когнитивната функция, промяна на съзнанието и гърчове.

^в Включва субдурален хематом, субарахноидален кръвоизлив, мозъчен кръвоизлив, хеморагичен инсулт и мозъчносъдов инцидент.

^г Признаците и симптомите на свързаните с инфузията реакции и свръхчувствителност могат да включват еритема, втрисане, гадене, повръщане, изпотяване, главоболие, стягане в гърдите, диспнея и промени в кръвното налягане.

Описание на избрани нежелани реакции

Отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид в посочената популация

В основното плацебо-контролирано проучване, където донанемаб е прилаган в дозов режим 700 mg на всеки 4 седмици за първите 3 дози, а след това 1400 mg на всеки 4 седмици, ARIA (ARIA -Е или ARIA -Н) са наблюдавани при 33% (234/710) от пациентите, лекувани с донанемаб които не са носители и са хетерозиготи по ApoE ε4, в сравнение с 13,5% (98/728) от пациентите които не са носители и са хетерозиготи, получаващи плацебо. Сериозни събития на ARIA са съобщени при 1,4% (10/710) от пациентите, лекувани с донанемаб. Летални случаи, свързани с ARIA, дължащи се на донанемаб, са настъпвали нечесто в основното проучване (0,4%, трима пациенти). Клиничните симптоми, свързани с ARIA-Е, отшумяват при приблизително 80% от пациентите. Симптомите на ARIA-Е могат да включват главоболие, обърканост, гадене, повръщане, нестабилност, замаяност, тремор, зрителни нарушения, нарушения на говора, влошаване на когнитивната функция, промяна в съзнанието и гърчове.

ARIA-Е са наблюдавани при 20,6% (146/710) от хетерозиготите по ApoE ε4 и при пациентите, които не са носители, лекувани с донанемаб, в сравнение с 1,8% (13/728) от пациентите на плацебо. Максималната рентгенографска тежест за ARIA-Е е лека при 6,2% (44/710) от пациентите, умерена при 12,7% (90/710) от пациентите и тежка при 1,4% (10/710) от пациентите. Симптоматичен ARIA -Е се съобщава при 5,6% (40/710) от пациентите, лекувани с донанемаб в основното проучване. Медианата на времето до отшумяване на ARIA-Е е приблизително 8,3 седмици. От лекуваните с донанемаб пациенти с ARIA-Е, приблизително 24,3% (35/144) са имали множество епизоди на ARIA-Е.

ARIA-Н е наблюдавана при 27,6% (196/710) от пациентите, лекувани с донанемаб, които са хетерозиготи по ApoE ε4 и не са носители, в сравнение с 12,2% (89/728) от пациентите на плацебо. Максималната рентгенографска тежест на ARIA-Н е лека при 14,4% (102/710) от пациентите, умерена при 5,5% (39/710) от пациентите и тежка при 7,6% (54/710) от пациентите. Симптоматична ARIA-Н се съобщава при 1,1% (8/710) от пациентите, лекувани с донанемаб, в сравнение с 0,3% (2/728) от пациентите на плацебо. Изолирана ARIA -Н (т.е. ARIA- Н при пациенти, които не са имали и ARIA- Е) е наблюдавана при 12,4% (88/710) от пациентите, лекувани с донанемаб, в сравнение с 11,5% (84/728) получаващи плацебо. От пациентите, лекувани с донанемаб с ARIA-Н, приблизително 35,9% (70/195) от участниците са имали множество епизоди на ARIA-Н.

По-голямата част от ARIA-Е събитията по данни от образно изследване настъпват рано в хода на лечение (в рамките на 24 седмици от началото на лечението), въпреки че ARIA може да се появи по всяко време и пациентите могат да имат повече от един епизод.

В случай на ARIA-Е може да се има предвид стандартно поддържащо лечение, включително кортикостероиди, но ефективността на лечението не е установена.

Интракраниален кръвоизлив в посочената популация

Интракраниален кръвоизлив се съобщава при 1,4% (10/710) от пациентите след лечение с донанемаб, които са хетерозиготи по ApoE ε4 и не са носители в сравнение с 0,8% (6/728) при пациентите получаващи плацебо. От тях интрацеребрален кръвоизлив по-голям от 1 cm е наблюдаван при 0,4% (3/710) от пациентите, лекувани с донанемаб, и при 0,3% (2/728) от пациентите на плацебо. Освен това, при участник с изходна повърхностна сидероза, лекуван с донанемаб в основното проучване, са съобщени ARIA-Н едновременно с интрацеребрален кръвоизлив, което е завършило с летален изход.

Статус на носителство на AроЕ ε4 и риск от ARIA

В основното проучване общата честота на ARIA е по-ниска при пациенти, които не са носители (24,7% донанемаб спрямо 12,0% плацебо) и тези, които са хетерозиготи (37,6% донанемаб спрямо 14,1% плацебо), отколкото при хомозиготи (55,9% донанемаб спрямо 21,9% плацебо). Сред пациентите на донанемаб, ARIA-E се е появила при 15,7% от пациентите, които не са носители и при 23,2% от хетерозиготите в сравнение с 41,3% при хомозиготите.

Симптоматична ARIA-E се е появила при 3,9% от пациенти, които не са носители и при 6,6% от хетерозиготите в сравнение с 8,4% от хомозиготите. ARIA-H се е появила при 18,8% от пациентите, които не са носители и при 32,5% от хетерозиготите в сравнение с 50,3% от хомозиготите. Симптоматична ARIA-H се наблюдава при 0,4% от пациенти, които не са носители, при 1,5% от хетерозиготите и при 1,4% от хомозиготите. Сериозни ARIA се наблюдават при 0,8% от пациентите, които не са носители и при 1,8% от хетерозиготите в сравнение с 2,8% от хомозиготите.

Реакции, свързани с инфузията в посочената популация

В основното плацебо-контролирано проучване, реакции свързани с инфузията са наблюдавани при 8,3% от пациентите, лекувани с донанемаб, в сравнение с 0,4% при тези на плацебо. Анафилактична реакция е съобщавана рядко (0,4%). Сериозни реакции, свързани с инфузията или реакции на свръхчувствителност са възникнали при 0,4% от пациентите, лекувани с донанемаб, в сравнение с 0,1% при приемащите плацебо.

Всички пациенти, които са съобщили за реакции, свързани с инфузията, са имали ADA. Повисокият титър на ADA се свързва с повишена честота на реакциите, свързани с инфузията/незабавни реакции на свръхчувствителност.

По-голямата част от реакциите, свързани с инфузията и реакциите на свръхчувствителност са настъпили в рамките на първите 4 приложени дози донанемаб, въпреки че могат да възникнат по всяко време. Прекратяването на лечението при пациенти, лекувани с донанемаб, включва реакции, свързани с инфузията (3,5%), свръхчувствителност (0,6%) и анафилактична реакция (0,4%), без прекъсвания поради тези реакции в групата на плацебо.

Възобновяването на приложението води до последващи реакции свързани с инфузията/свръхчувствителност при около 46,9% от пациентите, като тежестта и видът на симптомите обикновено са подобни на тези при първоначалните събития.

Профилактичното приложение на лекарства преди последващи инфузии не предотвратява рецидива на реакции свързани с инфузията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*.

4.9 Предозиране

Прилагани са единични дози до 40 mg/kg (приблизително 2 800 mg на пациент с тегло 70 kg). ARIA -E се появяват при 2 от 4 пациенти, на които е приложена тази доза и те отзвучават. В случай на предозиране може да се направи образно изследване с ЯМР и да се започне поддържаща терапия, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, други лекарства против деменция, АТС код: N06DX05

Механизъм на действие

Донанемаб е имуноглобулин гама 1 (IgG1) моноклонално антитяло, с висок афинитет към модифицираната, N терминално скъсена форма на амилоид бета (N3pE Aβ). N3pE Aβ присъства в мозъчните амилоидни плаки в ниски нива и не се открива в плазмата и цереброспиналната течност. Донанемаб се свързва с N3pE Aβ и подпомага отстраняването на плаката чрез фагоцитоза, медирана от микроглията.

Фармакодинамични ефекти

Процентът на пациентите, лекувани с донанемаб, които са постигнали клирънс на амилоиди (т.е. по-малко от 24,1 Centiloids) в проучване TRAILBLAZER-ALZ 2, е 32,5% на 24-та седмица, 69,5% на 52-ра седмица и 80,8% на 76-та седмица в посочената популация.

В проучване TRAILBLAZER-ALZ 2 разликата между донанемаб и плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на нивата на амилоид на седмица 76 е статистически значима в посочената популация (-89,24 Centiloids).

В проучване TRAILBLAZER-ALZ 6 е наблюдавано подобно намаляване на амилоидни плаки на седмица 24 при режим на дозиране 350/700/1050 mg, след това 1400 mg на всеки 4 седмици, в сравнение с режима на дозиране 700 mg за първите три инфузии, след това 1400 mg на всеки 4 седмици, изследван в основното проучване.

Експозицията на донанемаб намалява с увеличаване на титъра на ADA. Наблюдавано е намаляване на амилоид бета независимо от титъра на ADA. Не е наблюдавана връзка между наличието на ADA и резултатите по интегрираната скала за оценка на болестта на Алцхаймер (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS) и скалата за оценка на клинична деменция - сума от кутии (Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes, CDR-SB) (вж. също точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Клинична ефикасност и безопасност

Фаза III проучване TRAILBLAZER-ALZ 2

Безопасността и ефикасността на донанемаб са оценени в проучване (TRAILBLAZER - ALZ 2) фаза III. Проучването е двойнослепо, плацебо- контролирано, с паралелни групи, при пациенти на възраст от 60 до 85 години с ранна симптоматична болест на Алцхаймер (леко разстройство на познавателните способности (Mild Cognitive Impairment, MCI), дължащо се на болест на Алцхаймер или болест на Алцхаймер с лека деменция, скор 20 до 28 включително по Кратката скала за оценка на когнитивни функции (Mini-Mental State Examination, MMSE)) и данни за бета-амилоидна патология, потвърдена чрез PET за амилоид. Участниците също така имат данни от PET сканиране с флортауципир за патологично отлагане на тау протеин.

В това проучване 1 736 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават 700 mg донанемаб на всеки 4 седмици за първите 3 дози и след това 1 400 mg на всеки 4 седмици чрез интравенозна инфузия (N = 860) или плацебо (N = 876) за общо до 72 седмици. 1 447 (83,4 %) пациенти от посочената популация са рандомизирани. Прилагането на дозите продължава до завършване на проучването или до изчистване на амилоидните плаки, дефинирано като демонстриране на ниво на плаките под 25 сентилоида при две последователни сканирания за PET амилоид или едно PET сканиране, демонстриращо нива на плаките под 11 сентилоида. Освен това, пропускане на доза е разрешено при ARIA, възникнала в хода на лечението. Ако пациентите вече са на симптоматично лечение (с инхибитори на ацетилхолинестеразата (acetylcholinesterase inhibitors, AChEI) и/или инхибитор на N-метил-D-аспартат, мемантин) на

входно ниво в проучването, тези терапии могат да продължат. Симптоматично лечение може да се добави или променени по време на проучването по преценка на изследователя. Проучването изключва пациенти със съществуваща ARIA-E, с повече от 4 микрокръвоизлива, с повече от 1 област на повърхностна сидероза, при наличие на интрацеребрален кръвоизлив > 1 cm или такива с тежко заболяване на бялото вещество.

На изходно ниво средната възраст (стандартно отклонение, (standard deviation, SD)) е 73 (6,2) години, с диапазон от 59 до 86 години, със средно тегло (SD) на изходното ниво 71,7 kg (15,7), с постепенна и прогресивна промяна във функцията на паметта от най-малко 6 месеца и със среден скор (SD) по Кратката-скала за оценка на когнитивни функции (Mini-Mental State Examination, MMSE) 22,29 (3,88) [95 % CI 22,11, 22,48]. На изходното ниво 59,4 % са имали MMSE скор < 24. 57,4 % са жени, 91,5 % са бели, 5,7 % са латиноамериканци, 6,0 % са от азиатски произход и 2,3 % са чернокожи. От общия брой рандомизирани пациенти, 29 % не са носители на ApoE ε4, 54 % (930/1736) са хетерозиготи и 17 % са хомозиготи. 55,6 % от пациентите са били на лечение с AChEI, а 20,3 % на лечение с мемантин. 61,0 % от пациентите са били на лечение с AChEI или мемантин. Средната стойност (SD) на амилоидните центилоиди на изходно ниво е 102,5 (34,5). 68,2 % и 31,8 % са съответно в категориите с ниско до средно ниво на тау протеин и високо ниво на тау протеин. Общо 24,7 % от пациентите са прекратили лечението в проучването. От тях 29,3 % са пациенти в рамото на донанемаб и 20,1 % от пациентите в рамото на плацебо.

Популациите, подложени на първичен анализ са две, базирани на PET изображения на тау протеин при образно изследване с флортауципир: 1) популация с ниско до средно ниво на тау протеин и 2) обща популация (популация с ниско до средно, плюс високо ниво на тау протеин).

Първичната крайна точка за ефикасност е промяна в когнитивните способности и функции, измерени чрез интегрираната скала за оценка на болестта на Алцхаймер (iADRS) от изходното ниво до 76 седмици. iADRS е интегрирана оценка на когнитивните способности и ежедневните функции, съставена от елементи от скалата за оценка на болестта на Алцхаймер-когнитивна подскала (ADAS -Cog₁₃: диапазон на скор 0-85) и Кооперативното проучване на болестта на Алцхаймер - инструментална скала за ежедневни дейности (ADCS -iADL: диапазон на скор 0-59), която измерва основните области в клиничния континуум на болестта на Алцхаймер. Общият скор варира от 0 до 144, като по-ниските скорове отразяват по-лошо когнитивно и функционално представяне. Други крайни точки за ефикасност включват CDR -SB, ADAS -Cog₁₃, ADCS -iADL.

Важните находки от проучването за посочената популация в post hoc анализ, използващ консервативен метод за обработка на липсващи данни, са представени в Таблица 4 по-долу.

За общата популация, използвайки същия консервативен метод, разликата между донанемаб и плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на iADRS е 2,38 (95% CI: 0,985, 3,782), а на CDR-SB е -0,61 (95% CI: -0,850, -0,366). Ефектът е сходен в общата и посочената ограничена популация.

Таблица 4: Резултати от анализа за ефикасност от проучването TRAILBLAZER -A LZ 2 на донанемаб на седмица 76 в посочената популация (хетерозиготи по АроЕ ε4 и тези, които не са носители), използвайки консервативен метод за обработка на липсващите данни^a

Клинични крайни точки	Хетерозиготи по АроЕ ε4 и тези, които не са носители	
	Донанемаб (N = 717)	Плацебо (N = 730)
iADRS (MMRM)		
Средна стойност на изходното ниво	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS средна промяна спрямо изходното ниво	-10,82	-13,47
Разлика спрямо плацебо (95 % CI)	2,65 (1,04, 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Средна стойност на изходното ниво	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS средна промяна от изходното ниво	1,73	2,42
Разлика спрямо плацебо (95 % CI)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Средна стойност на изходното ниво	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS средна промяна от изходното ниво	5,67	7,03
Разлика спрямо плацебо (95 % CI)	-1,35 (-2,19, -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Средна стойност на изходното ниво	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS средна промяна от изходното ниво	-4,91	-6,37
Разлика спрямо плацебо (95 % CI)	1,46 (0,50, 2,42)	

Съкращения: АроЕ ε4 = подтип 4 на алела на гена, кодиращ аполипопротеин клас E; CDR-SB = Клинична скала за оценка на деменция – сума от кутии; CI = доверителен интервал; iADRS = интегрирана скала за оценка на болестта на Алцхаймер; LS = метод на най-малките квадрати; MMRM = смесен модел за повтарящи се измервания; N = брой участници; SD = стандартно отклонение.

^a Анализи, проведени в ИТТ (intent-to-treat) популацията, включваща всички рандомизирани участници; post hoc анализи на чувствителност, използвайки консервативни методи за обработка на липсващи данни (множествена импутация с преход към референция и копиране на стъпки в референцията).

Популация с ниско до средно ниво на тау протеин

В популацията с ниско до средно ниво на тау протеин (588 пациенти на донанемаб спрямо 594 пациенти на плацебо), използвайки консервативен метод за обработка на липсващи данни, е получена средна разлика по метода на най-малките квадрати между донанемаб и плацебо 3,15 (32,2%) (95% CI: 1,738, 4,557) по iADRS и 0,61 (32,0%) (95% CI: 0,891, 0,330) по CDR-SB на седмица 76.

Популация с високо ниво на тау протеин

В post-hoc анализ на популацията с висок тау протеин (271 пациенти на донанемаб спрямо 281 пациенти на плацебо), използвайки консервативен метод за обработка на липсващи данни, е получена средна разлика по метода на най-малките квадрати между донанемаб и плацебо 0,41 (2,1%) (95% CI: -2,518, 3,338) при iADRS и -0,54 (16,0%) (95% CI: -1,014, -0,066) при CDR-SB на седмица 76.

Проучване TRAILBLAZER-ALZ 6 Фаза III

Дозовият режим на донанемаб 350/700/1050 mg, последван от 1400 mg на всеки 4 седмици, е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване фаза IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) при възрастни с ранна симптоматична болест на Алцхаймер (MCI поради болест на Алцхаймер или лека деменция, вследствие на болестта на Алцхаймер, MMSE скор от 20 до 28 включително) и данни за амилоид бета патология, потвърдени чрез PET за амилоид.

843 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 в четири дозови режима за общо 72 седмици: 700 mg при първите три инфузии, след това по 1400 mg на всеки 4 седмици (n=207) или един от трите алтернативни дозови режима на донанемаб (включително дозовия режим: 350/700/1050 mg, последван от 1400 mg на всеки 4 седмици; n=212), като във всички режими е приложено едно и също общо количество лекарство.

Първичната крайна точка на проучването е делът на участниците с поява на ARIA-E до 24-та седмица. Резултатите показват, че 14% от пациентите, получаващи 350/700/1050 mg, последвани от 1 400 mg на всеки 4 седмици, в сравнение с 24 %, получаващи 700/700/700 mg, последвани от 1 400 mg на всеки 4 седмици, са получили ARIA-E до 24-та седмица, което е с 41% по-нисък относителен риск. Подобно намаляване на амилоидни плаки е наблюдавано на 24-та седмица при всички дозови режими.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с донанемаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на болестта на Алцхаймер (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Донанемаб е само за интравенозно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение, донанемаб се подлага на двуфазно елиминиране. Централният обем на разпределение е 3,36 l с 18,7 % интериндивидуална вариабилност. Периферният обем на разпределение е 4,83 l, с 93,9 % интериндивидуална вариабилност. В клинично фармакологично проучване съотношението между цереброспиналната течност и серумната концентрация е приблизително 0,2 %.

Биотрансформация

Донанемаб е моноклонално антитяло и се очаква да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин като ендогенния IgG, следователно няма метаболитно инхибиране или индукция на ензимни пътища. Не се очаква донанемаб да се метаболизира от лекарство-метаболизиращите ензими, принадлежащи към фамилията на цитохром P450, отговорни за метаболизма и елиминирането на малки молекули и следователно не би образувал активни метаболити.

Елиминиране

Полуживотът на донанемаб е приблизително 12,1 дни. Клирънсът на донанемаб е 0,0255 l/h (24,9 % интериндивидуална вариабилност).

Линейност/нелинейност

Донанемаб показва пропорционално на дозата увеличение и времева линейност на серумната експозиция в дозовия диапазон от 350 mg до 1 400 mg.

Други присъщи фактори

ФК на донанемаб не се повлиява от възраст (54 -88 години), пол (55,0 % жени) или раса (89,9 % бели, 6,3 % от азиатски произход, 2,9 % чернокожи и 0,3 % американски индианци или други), въз основа на популяционен ФК анализ. Въпреки че е установено, че телесното тегло (диапазон 39 до 157 kg, средно 74 kg) влияе както на клирънса, така и на обема на разпределение, получените промени не предполагат необходимост от коригиране на дозата.

Имуногенност

Клирънсът на донанемаб се увеличава линейно с промяна на логаритъма на титъра на ADA. Това увеличение на клирънса спрямо титъра на ADA води до 17 % намаление на $AUC_{\tau,ss}$ и 31 % намаление на лекарствената концентрация преди следващата доза ($C_{trough,ss}$) (вж. точки 4.4 и 5.1). Въпреки че експозицията на донанемаб намалява с увеличаване на титъра на ADA, развитието на ADA не е свързано със загуба на клинична ефикасност на донанемаб.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Бъбречното и чернодробното увреждане не повлиява ФК на донанемаб въз основа на популяционния ФК анализ. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Базираните на модел анализи на експозиция-отговор показват, че лечението с донанемаб се свързва с намаляване на клиничния спад по iADRS и CDR -SB. Наблюдавана е също връзка между намаляването на амилоидните бета плаки спрямо изходното ниво и клиничния спад по iADRS и CDR SB.

В допълнение е демонстрирана базирана на модел връзка между лечението с донанемаб и ARIA-E и са идентифицирани рискови фактори като ApoE ε4 генотип, брой изходни микрокръвоизливи и наличие на повърхностна сидероза на изходното ниво.

По време на периода на прекъсване на лечението, стойностите при PET за амилоид започват да се увеличават със средна скорост от 2,80 сентилюида/година.

При единични дози от 350 до 2 800 mg (приблизително 2 пъти дозата от 1400 mg за 70 kg телесно тегло, изследвана в основното проучване) и при многократно приложение на дози от 350 до 1400 mg, експозициите (C_{max} и AUC) се увеличават пропорционално. Подобна експозиция е наблюдавана при режима на прилагане на донанемаб 350/700/1 050 mg, след това 1400 mg на всеки 4 седмици, в сравнение с режима на прилагане от 700 mg за първите три инфузии, след това 1400 mg на всеки 4 седмици, при който е установена клиничната ефикасност в основното проучване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане. Не са провеждани проучвания върху животни за тестване на донанемаб за канцерогенен потенциал, генотоксичност или увреждане на фертилитета.

Оценката на тежестта на доказателствата за всички данни, включително задълбочено разглеждане на биологичната мишена (намираща се само в отложената бета-амилоидна плака), естеството на продукта (висока специфичност на молекулата на моноклоналното антитяло спрямо мишената, съставът на естествено присъстващите аминокиселини и монозахариди), механизма на действие (фагоцитно отстраняване на амилоидна плака в ЦНС) и липсата на ефекти в токсикологичните и клиничните проучвания показват нисък потенциал за риск от репродуктивна токсичност или канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина (Е 330)

Полисорбат 80 (Е 433)

Натриев цитрат (Е 331)

Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Kisunla съдържа полисорбат 80. Известно е, че полисорбатите повишават скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил) фталат (di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP) от поливинилхлорид (PVC). Материалите, използвани за приготвянето и прилагането на разтвора на донанемаб, не трябва да съдържат DEHP.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Съхранявайте в хладилник (2 °C до 8 °C) до момента на употреба.

Може да се съхранява извън хладилника до 3 дни при стайна температура (до 25 °C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не замразявайте и не разклащайте.

Разреден инфузионен разтвор

Незабавно използвайте приготвения разтвор.

Ако не се използва незабавно, съхранявайте приготвения разтвор на донанемаб в хладилник (2 °C до 8 °C) до 72 часа или до 12 часа при стайна температура (до 25 °C), като се приеме, че разреждането е извършено с помощта на асептични техники.

Времето за съхранение включва продължителността на инфузията.

Не замразявайте приготвения разтвор на донанемаб.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Kisunla се предлага в еднодозов флакон 20 ml, от прозрачно стъкло тип I, със запушалка от хлорбутилов еластомер и алуминиева обкатка с полипропиленово капаче, индивидуално опакован в картонена кутия.

Опаковки с 1 флакон и групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки по 1) флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Kisunla съдържа полисорбат 80; следователно трябва да се използват подходящи материали за приготвяне и приложение (вж. точка 6.2). Инфузионният разтвор на донанемаб трябва да се приготвя и прилага от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

Оставете донанемаб да се темперира до стайна температура за приблизително 30 минути преди приготвяне.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и опаковката позволяват това. Не използвайте донанемаб, ако е мътен или има видими частици.

След разреждане и приготвяне, като се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор (вж. таблица 6), донанемаб се прилага чрез интравенозна инфузия.

Таблица 5: Приготвяне на донанемаб

Kisunla доза (mg)	Kisunla обем (ml)	Обем на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) (ml)	Краен обем на разределения разтвор за инфузия (ml)	Крайна концентрация на разределения разтвор (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml до 67,5 ml	35 mL to 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) до 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml до 135 ml	70 ml до 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) до 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^b	45 ml до 202,5 ml	105 ml до 262,5 ml	1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) до 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1400 mg	80 ml ^c	60 ml до 270 ml	140 ml до 350 ml	1400 mg/350 ml (4 mg/ml) до 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a концентрация от 4 mg/ml до 10 mg/ml

^b 2 флакона Kisunla

^c 3 флакона Kisunla

^d 4 флакона Kisunla

Внимателно обърнете инфузионния сак, за да се смеси.

Прилагайте разределения разтвор в продължение на поне 30 минути. Приложете целия инфузионен разтвор.

Промийте системата с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в края на инфузията.

Наблюдавайте пациента след инфузията за минимум 30 минути.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1926/001
EU/1/25/1926/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на Kisunla на пазара във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти. ПРУ също така трябва да съгласува подробностите за програмата за контролиран достъп (ПКД).

Програмата с контролиран достъп е насочена към насърчаване на безопасната и ефективна употреба на донанемаб чрез потвърждаване на правилния подбор на пациенти въз основа на съответното показание или диагнози, генетичния профил и наличните образни изследвания с ЯМР. Всички пациенти ще бъдат регистрирани в системата за регистрация на ПКД преди започване на лечение с донанемаб.

Обучителните материали са насочени за обучение на медицинските специалисти и пациентите/лицата, полагащи грижи, относно потенциалните и рисковите фактори за развитие на ARIA (-E/-H), включително признаци, симптоми и контрол.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Kisunla е пуснат на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/лица, полагащи грижи, които се очаква да предписват/получават Kisunla, имат достъп до/са им предоставени следните обучителни материали преди и след пускането на пазара:

- обучителните материали за медицинските специалисти
- карта на пациента

Обучителните материали за медицински специалисти:

Обучителните материали за предписващите лекари и рентгенолозите трябва да съдържат ръководство за медицински специалисти и контролен списък за предписващи лекари, включително следните ключови елементи:

Ръководство за медицински специалисти:

- Информация, в която се посочва, че е въведена програма за контролиран достъп на донанемаб. Лечението с донанемаб трябва да се прилага под наблюдението на мултидисциплинарен екип, обучен за наблюдение и контрол на ARIA и с опит в откриването и лечението на реакции, свързани с инфузията, за да се гарантира адекватна грижа на пациентите, лекувани с донанемаб.
- Употребата на донанемаб може да причини ARIA (-E/-H) и пациентите трябва да бъдат информирани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи ARIA.
- Симптомите на ARIA могат да включват, но не се ограничават до главоболие, повръщане, нестабилност, замаяност, тремор, обърканост, зрителни смущения, нарушения на говора, влошаване на когнитивната функция, промяна на съзнанието, гърчове и могат да имитират инсулт или подобни на инсулт симптоми.
- ARIA-E и ARIA-H могат да бъдат класифицирани като леки, умерено тежки или тежки въз основа на образно изследване с ЯМР и като симптоматични или асимптоматични въз основа на клиничните симптоми. Повечето сериозни реакции, свързани с ARIA настъпват в рамките на 12 седмици след началото на лечението. В случай на ARIA-E може да се обмисли стандартно поддържащо лечение, включително кортикостероиди.
- Рисковите фактори за ARIA-E или -H включват -мозъчен микрокръвоизлив преди лечението, повърхностна сидероза и статус на носителство на ApoE ε4 (по-висок при хомозиготните носители, отколкото при хетерозиготните) в сравнение с тези, които не са носители. Донанемаб е показан при пациенти, които са хетерозиготи по ApoE ε4 или не са носители.
- Тестването за статус на носителство на ApoE ε4 е задължително преди започване на лечението с донанемаб, за да се получи информация за риска от развитие на ARIA.
- Лечението с донанемаб трябва да се започне или продължи съгласно показанията и противопоказанията, описани съответно в точки 4.1 и 4.3 от КХП.
- Препоръките за прилагане и преустановяване на лечението при пациенти с ARIA-E и ARIA-H трябва да се следват, както е описано в точка 4.2 от КХП.
- При пациенти на лечение с донанемаб са съобщени случаи на ARIA-H и интрацеребрален кръвоизлив над 1 cm. Необходимо е да се подхожда с повишено

внимание, когато се обмисля прилагането на антитромботици или тромболитични средства на пациент на лечение с донанемаб, тъй като това може да повиши риска от мозъчен кръвоизлив, както е описано в точка 4.4 на КХП.

- Лечение с донанемаб не трябва да се започва при пациенти, получаващи продължителна антикоагулантна терапия.
- ARIA трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на пациенти със симптоми, подобни на инсулт.
- ARIA може да причини фокални неврологични дефицити, подобни на тези, наблюдавани при исхемичен инсулт. Клиницистите, лекуващи исхемичен инсулт, трябва да обмислят дали тези симптоми могат да се дължат на ARIA, преди да приложат тромболитична терапия на пациент, лекуван с донанемаб. Образно изследване с ЯМР или идентифицирането на съдова оклузия може да помогне да се установи, че се касае за исхемичен инсулт, а не ARIA, и да даде информация за употребата на тромболитици или тромбектомия, когато е подходящо.
- Предназначението и използването на картата на пациента, включително значението на носенето на картата по всяко време и предоставянето ѝ на медицинските специалисти в спешни ситуации.

Контролен списък на предписващия лекар:

Преди започване на лечението:

- Започването на лечение с донанемаб при всички пациенти трябва да бъде отразено в „Системата за регистрация на ПКД в ЕС“, въведена като част от програмата за контролиран достъп.
- Тестването за статус на носителство на APOE ε4 е задължително, за да се получи информация относно риска от развитие на ARIA. Употребата на донанемаб при пациенти с хомозиготен APOE ε4 генотип е противопоказана (вж. точка 4.1 от КХП).
- Пациентите на терапия с донанемаб, трябва да получат картата на пациента и да бъдат информирани за рисковете, свързани с този лекарствен продукт.
- Наличието на патология за бета-амилоид и клинична диагноза на леко разстройство на познавателните способности, дължащо се на болест на Алцхаймер, или на лека деменция при болест на Алцхаймер, трябва да бъдат потвърдени преди започване на лечение с донанемаб.
- Първоначално трябва да се направи образно изследване с ЯМР (в рамките на 6 месеца до започване на лечението) относно рисковите фактори за ARIA, включително наличие на церебрален микрокръвоизлив и повърхностна сидероза. Употребата на донанемаб при пациенти с > 4 микрокръвоизливи или повърхностна сидероза е противопоказана.
- При наличие на описаните в точка 4.3 от КХП противопоказания, лечението с донанемаб не трябва да се започва.

Мониторинг по време на лечението:

- Лечението трябва да продължи, докато амилоидните плаки бъдат изчистени, (напр. на 6 или 12 месеца, вж. точка 5.1 от КХП), като това се потвърждава с помощта на валидиран метод. Максималната продължителност на лечението е 18 месеца, която не трябва да се превишава, дори ако изчистването на плаките не е потвърдено.
- Образно изследване с ЯМР трябва да се извърши преди втората доза, преди третата, преди четвъртата и преди седмата доза. При пациенти с рискови фактори за ARIA, като например хетерозиготи по ApoE ε4, и пациенти с предишни събития на ARIA по-рано в хода на лечението, трябва да се извърши допълнително образно изследване с ЯМР на една година от лечението (преди дванадесетата доза).
- В случай на ARIA, моля, следвайте препоръките за прекъсване на прилагането на дозите, описани в точка 4.2 от КХП. Допълнително образно изследване с ЯМР е показано, ако се появят симптоми на ARIA. Последващо образно изследване с ЯМР за оценка на отзвучаването (ARIA-E) или стабилизирането (ARIA-H) трябва да се извърши 2 до 4 месеца след като е първоначално идентифицирана.

- В случай на ARIA-E може да се има предвид стандартно поддържащо лечение, включително кортикостероиди.
- Възобновяването на прилагането на дозите или окончателното им спиране след отзвучаване на ARIA-E и стабилизиране на ARIA-H трябва да се ръководи от клиничната преценка, включително преценка на рисковите фактори.
- Донанемаб трябва да се преустанови окончателно, ако възникне сериозна ARIA-E, сериозна ARIA-H, интрацеребрален кръвоизлив над 1 cm или повтарящи се симптоматични или рентгенографски умерени или тежки събития на ARIA.

Карта на пациента:

Ключови елементи, насочени към пациента/лицето полагащо, грижи:

- Картата на пациента трябва винаги да се съхранява при пациента/лицето, полагащо грижи и трябва да се споделя с други медицински специалисти, участващи в лечението му, включително при спешни ситуации..
- Лечението с донанемаб може да причини отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид (ARIA).
- Симптомите на ARIA могат да включват главоболие, обърканост, замаяност, промени в зрението, гадене, афазия, слабост или гърчове.
- Пациентите трябва да потърсят медицинска помощ или съвет, ако се появят симптоми на ARIA.
- Данни за контакт при спешни случаи на член на семейството или лицето, полагащо грижи.
- Данни за контакт на предписващия лекар.

Ключови елементи, насочени към медицинските специалисти, участващи в лечението на пациента:

- ARIA (открита чрез ЯМР) може да причини фокални неврологични дефицити, подобни на наблюдаваните при исхемичен инсулт. Тъй като ARIA се среща по-често през първите 6 месеца от лечението с донанемаб, лекарите, лекуващи исхемичен инсулт, трябва да обмислят дали тези симптоми могат да се дължат на ARIA, преди да приложат тромболитична терапия на пациент, лекуван с донанемаб (за допълнителна информация вж. точка 4.4 от КХП на Kisunla, ARIA и едновременно антитромботично лечение).

Програма за контролиран достъп

ПРУ трябва да съгласува детайлите на Програмата за контролиран достъп с всеки национален компетентен орган и трябва да въведе такава програма на национално ниво, за да гарантира, че чрез нея се насърчава безопасната и ефективна употреба на донанемаб.

Програмата за контролиран достъп съдържа следните основни принципи, които ще бъдат включени във всяка система във всички държави членки. Тези принципи са:

- (1) ограничаване на достъпа на донанемаб до предварително избрани центрове и
- (2) въвеждане на система за регистрация, която да помогне на здравните специалисти при
 - 2.1. оценка на допустимостта на пациентите,
 - 2.2. предоставяне на бърза справка чрез обучителните материали и
 - 2.3. потвърждаване на спазването на указанията в обучителните материали.

ПКД позволява предварителен подбор на центровете според необходимите критерии, на предписващите лекари, които могат да оценят съответните критерии за допустимост до лечение с донанемаб, достъп до валидиран метод за оценка на мозъчната амилоидна патология, достъп

до интравенозни инфузии, достъп до ЯМР [планиран и непланиран] за наблюдение на ARIA и достъп до тестове за ApoE ε4. Това ще бъде последвано от разпространение на лекарства до аптеките на тези избрани центрове и свързани с тях предписващи лекари, които са получили обучителни материали за медицински специалисти относно лечението с донанемаб.

Предписващите лекари в тези центрове, преди пациентът да получи донанемаб, ще използват системата за регистрация, за да:

- потвърдят, че им е предоставено и разбират необходимото ръководство за обучение на медицински специалисти,
 - потвърдят, че (анонимизираният) пациент отговаря на необходимите критерии за допустимост съгласно продуктовата информация,
 - проверят, че пациентът е консултиран относно рисковете от лечението с донанемаб и му е предоставена картата на пациента
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Регистър за безопасност за охарактеризиране на ARIA при пациенти, лекувани с донанемаб ПРУ ще проведе обсервационно проучване по регистър , за да предостави данни за безопасност на донанемаб в рутинната практика, с фокус върху охарактеризирането на честотата и тежестта на симптоматична ARIA (първична цел) и асимптоматична ARIA (вторична цел). Пациентите със събития на ARIA ще бъдат проследявани, за да се оценят интервенциите, времевите рамки на отзвучаване (ARIA-E) или стабилизиране (ARIA-H), както и дългосрочните когнитивни резултати и влиянието върху прогресията на заболяването. Освен това ще бъде описана честотата на събитията на свръхчувствителност и интракраниален кръвоизлив. Интракраниалният кръвоизлив ще бъде оценен и в подгрупата пациенти, получаващи съпътстваща антитромботична или тромболитична терапия.	Окончателен доклад: 31 декември 2031
Вторично проучване на базата данни за охарактеризиране на пациенти, лекувани с донанемаб ПРУ ще проведе обсервационно кохортно проучване, използвайки вторични бази данни, насочено към предоставяне на данни за донанемаб в рутинната практика. Фокусът на това проучване е върху охарактеризирането на честотата на събитията на свръхчувствителност и на събитията на интракраниални кръвоизливи, описвайки употребата на донанемаб и оценявайки показатели, като извършване на образно изследване с ЯМР, лекувана популация пациенти и парадигми на прилагане, за да се подпомогне оценката на ефективността на мерките за свеждане на риска до минимум.	Окончателен доклад: 31 декември 2030

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ - ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisunla 350 mg концентрат за инфузионен разтвор
донанемаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 350 mg донанемаб в 20 ml (17,5 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина (E 330); полисорбат 80 (E 433) ; натриев цитрат (E 331); захароза; вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
350 mg/20 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1926/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (с Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisunla 350 mg концентрат за инфузионен разтвор
донанемаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 350 mg донанемаб в 20 ml (17,5 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина (E 330); полисорбат 80 (E 433) ; натриев цитрат (E 331); захароза; вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
350 mg/20 ml
групова опаковка: 2 (2 опаковки по 1) флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1926/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (без Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisunla 350 mg концентрат за инфузионен разтвор
донанемаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 350 mg донанемаб в 20 ml (17,5 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина (E 330); полисорбат 80 (E 433) ; натриев цитрат (E 331); захароза; вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 20 ml. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.

Само за еднократна употреба.

Не разклащайте.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА.**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1926/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kisunla 350 mg стерилен концентрат
донанемаб
За i.v. приложение след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

350 mg/20 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Kisunla 350 mg концентрат за инфузионен разтвор донанемаб (donanemab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kisunla и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Kisunla
3. Как ще се прилага Kisunla
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kisunla
6. Съдържание на опаковката и друга информация

1. Какво представлява Kisunla и за какво се използва

Активното вещество на Kisunla, донанемаб, е моноклонално антитяло. То принадлежи към група лекарства, наречена лекарства против деменция. Донанемаб е моноклонално антитяло, което действа като протеин, произвеждан от тялото Ви по естествен път. Донанемаб разпознава и се свързва специфично с протеин, наречен амилоид бета, който е свързан с болестта на Алцхаймер. Чрез свързването с амилоид бета протеините, имунната система на организма се стимулира и ги отстранява.

Kisunla се използва за забавяне на прогресията на болестта на Алцхаймер при възрастни, които имат необичайно натрупване на амилоид бета протеини в мозъка, които имат или леко разстройство на познавателните способности (затруднено мислене, запомняне и вземане на решения), или лека деменция (загуба на интелектуална функция) вследствие болестта на Алцхаймер, и които носят едно копие на ген, наречен апополипротеин E4, известен също като ApoE ε4, или при възрастни, които не са носители на този ген. Вашият лекар ще назначи изследвания, за да се увери, че Kisunla е подходящ за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Kisunla

Не използвайте Kisunla

- ако сте алергични към донанемаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако преди това сте имали кръвоизлив в мозъка или ако магнитно-резонансната томография (ЯМР) показва малки петна от кръвене или течност в мозъка
- ако имате проблем, свързан с неконтролирано кръвене.
- ако получавате лекарства (наречени антикоагуланти) за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци

- ако имате промени и увреждане на бялото вещество на мозъка, белезникава тъкан, съдържаща нервни влакна (структури, подобни на нишки).
- ако имате неконтролирано високо кръвно налягане
- ако не можете да се подложите на ЯМР, защото живеете със страх от затворени пространства (клаустрофобия), имате метални импланти или Ви е имплантирано метално устройство за регулиране на сърдечния ритъм (пейсмейкър).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Kisunla.

Реакции, свързани с инфузията

Незабавно уведомете медицинския специалист, който Ви прилага Kisunla, ако получите алергична реакция по време на или скоро след получаване на инфузията (вливането) на Kisunla. Тези симптоми включват зачервяване, втрисане, гадене, повръщане, изпотяване, главоболие, стягане в гръдния кош, задух и промени в кръвното налягане (вижте също точка 4, Възможни нежелани реакции).

Отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид (ARIA)

Kisunla може да предизвика нежелана реакция, наречена „отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид“ или ARIA. Има два основни вида ARIA:

- натрупване на течност в една или повече области на мозъка (наречена ARIA-E);
- петна поради кръвене в мозъка или по повърхността на мозъка (това се нарича ARIA-H).

ARIA е нежелана реакция, която обикновено се появява в началото на лечението, обикновено през първите 24 седмици от лечението. Повечето хора нямат симптоми. Обаче по време на лечението с Kisunla са възникнали случаи на ARIA, които са довели до сериозни симптоми, като някои от тези случаи са завършили със смърт. Тези случаи обикновено се появяват през първите 12 седмици от лечението.

Симптомите на ARIA включват главоболие, обърканост, гадене, повръщане, загуба на равновесие, замаяност, треперене, промени в зрението, нарушения на говора, гърчове (припадъци).

Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако развиете симптоми, които могат да бъдат признаци на ARIA:

ARIA се вижда при образно изследване на мозъка с ЯМР.

Вашият лекар ще назначи образно изследване с ЯМР в рамките на 6 месеца преди започване на лечението, преди втората доза, преди третата доза, преди четвъртата доза и преди седмата доза. ЯМР преди дванадесетата доза (на една година лечение) трябва да се направи, ако сте носител едно копие на гена ApoE ε4 или ако сте имали ARIA по време на лечението. Допълнително сканиране може да се направи по всяко време в хода на лечението, ако получите симптоми на ARIA.

В зависимост от резултатите от ЯМР, Вашият лекар може да спре лечението с Kisunla. Това може да бъде временно или постоянно.

Генетични рискови фактори за ARIA

Някои хора са носители на ген, наречен аполипопротеин E4, известен също като ApoE4. Това означава, че те може да са по-висок риск от ARIA. Вашият лекар може да назначи генетично изследване за ApoE4, за да провери дали сте носител и дали имате по-висок риск от ARIA, преди лечението с Kisunla.

Други рискови фактори за ARIA

Хората, които са имали предишен кръвоизлив в мозъка, може да са изложени на по-висок риск от развитие на ARIA. Вашият лекар ще назначи образно изследване с ЯМР, за да провери това, преди да може да започне лечение с Kisunla.

Изследване за тау протеин

Вашият лекар може да Ви направи тест за тау протеин , ако сметне за необходимо. Тау е специфичен протеин в мозъка, който е свързан и с болестта на Алцхаймер и при определено ниво на този протеин, Kisunla може да действа по-добре.

Деца и юноши

Kisunla не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата му не е проучена в тази възрастова група.

Синдром на Даун

Kisunla не трябва да се прилага при пациенти със синдром на Даун, съпътстващ болестта на Алцхаймер. Употребата му не е проучена при тези пациенти.

Други лекарства и Kisunla

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде приложена Kisunla, ако приемате лекарства (наречени антикоагуланти) за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци. Kisunla не трябва да се използва с тези лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да Ви бъде приложено това лекарство. Ефектите на Kisunla при бременни жени не са известни. Използването на Kisunla по време на бременност трябва да се избягва.

Шофиране и работа с машини

Някои нежелани реакции на Kisunla, като симптоми на ARIA (например зрителни промени, промени в съзнанието и припадъци), могат да повлияят способността на пациента да шофира и работи с машини.

Kisunla съдържа натрий

Това лекарство съдържа 46 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза от 1 400 mg. Това количество е еквивалентно на 2% препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Преди да Ви бъде приложена Kisunla , тя се смесва с разтвор, който може да съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

Kisunla съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 16 mg полисорбат 80 във всяка доза от 1 400 mg от лекарството, които са еквивалентни на приблизително 0,23 mg/kg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

Карта на пациента

Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност. Важно е да носите тази карта на пациента през цялото време и да я покажете на Вашия партньор или лицето, полагащо грижи. Картата на пациента трябва да се предоставя на други медицински специалисти, участващи във Вашето лечение, включително в спешни ситуации.

3. Как ще се прилага Kisunla

Kisunla ще Ви бъде приложена под наблюдението на медицински специалист. Преди да започнете лечение с Kisunla, трябва да Ви е направено образно изследване с ЯМР на мозъка

през последните 6 месеца, както и ще Ви бъде направено изследване дали сте носител на АроЕ е4 (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Доза

Когато започвате лечение с Kisunla, ще получите доза 350 mg при първата инфузия, доза 700 mg при втората инфузия и доза 1050 mg при третата инфузия, веднъж на всеки четири седмици. След това дозата се увеличава до 1400 mg, която се прилага веднъж на всеки четири седмици.

Kisunla се прилага чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия) в продължение на поне 30 минути. След всяка инфузия ще бъдете наблюдавани за алергични реакции в продължение на минимум 30 минути.

Кога да спрете използването на Kisunla

Вашият лекар ще реши колко дълго ще бъдете лекувани с Kisunla; общата продължителност на лечението с Kisunla обаче не трябва да надвишава 18 месеца.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Kisunla

Това лекарство ще Ви бъде приложено от медицински специалист. Ако смятате, че случайно сте получили твърде голяма доза Kisunla, моля уведомете Вашия лекар.

Ако сте забравили или пропуснете доза Kisunla

Ако забравите или пропуснете час за прилагане на Kisunla, уговорете си друг час възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите следните нежелани реакции:

До 1 на 10 души може да получат следната нежелана реакция:

Случаи на ARIA, довели до сериозни симптоми, някои от тези случаи са приключили със смърт. Симптомите включват главоболие, обърканост, гадене, повръщане, загуба на равновесие, замаяност, треперене, промени в зрението, нарушения на говора, световъртеж, промени в съзнанието, гърчове.

До 1 на 100 души може да получат следната нежелана реакция:

Алергична реакция по време на или скоро след прилагането на това лекарство. Симптомите включват зачервяване, втрисане, гадене, изпотяване, главоболие, стягане в гърдите, затруднено дишане, мускулни болки, промени в кръвното налягане.

Ако някой от тези симптоми се появи по време на инфузия, инфузията трябва да се спре незабавно.

Нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- оток или натрупване на течност в мозъка (ARIA-E)
- кръвоизлив или натрупване на желязо в мозъка (ARIA-H)
- главоболие

Чести с (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кръвоизлив в мозъка
- гадене
- повръщане
- алергични реакции и други реакции, дължащи се на инфузията.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- внезапна, тежка алергична реакция със затруднено дишане, подуване, замаяност, учестен пулс, изпотяване и загуба на съзнание (анафилактична реакция).

Докладване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да помогнете за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kisunla

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност се отнася до последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Не замразявайте и не разклащайте.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Kisunla може да се съхранява без охлаждане до 3 дни при стайна температура до 25 °C.

Това лекарство не трябва да се използва, ако е мътно или има видими частици.

Kisunla не трябва да се изхвърля в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист е отговорен за правилното изхвърляне на всеки неизползван продукт. Тази мярка ще помогне за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и друга информация

Какво съдържа Kisunla

- Активното вещество е донанемаб.
Всеки флакон съдържа 350 mg донанемаб в 20 ml (17,5 mg/ml)
- Другите съставки са: лимонена киселина (E 330); полисорбат 80 (E 433); натриев цитрат (E 331); захароза; вода за инжекции.

Как изглежда Kisunla и какво съдържа опаковката

Kisunla концентрат за инфузионен разтвор е разтвор в прозрачен стъклен флакон. Цветът му може да варира от безцветен, до светло жълт, до светло кафяв. Предлага се в опаковки с 1 флакон и груповая опаковка с 2 (2 опаковки по 1) флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland B.V
Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht
Нидерландия.

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Нидерланд" 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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Разреждане преди интравенозна инфузия

1. Пригответе инфузионния разтвор, като използвате асептична техника, за да гарантирате стерилността на приготвения разтвор.
2. Оставете донанемаб да се темперира до стайна температура за приблизително 30 минути преди приготвяне.
3. Проверете съдържанието на флакона. Концентратът трябва да е бистър, безцветен до бледо жълт, до бледо кафяв и без видими частици. В противен случай трябва да се изхвърли.
4. Изтеглете необходимото количество донанемаб с помощта на игла с подходящ размер и прехвърлете в инфузионния сак.
 - За 350 mg донанемаб: 20 ml
 - За 700 mg донанемаб: 40 ml
 - За 1 050 mg донанемаб: 60 ml
 - За 1 400 mg донанемаб: 80 ml

Концентратът трябва да се разрежда само в инфузионни сакове, съдържащи натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Крайната концентрация след разреждане е приблизително 4 mg/ml до приблизително 10 mg/ml. За разреждане използвайте само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор .

5. Внимателно обърнете инфузионния сак, за да се смеси.

Приложение на разрежения разтвор

6. Комплектът за интравенозно приложение (система за инфузия) трябва да се свърже с подготвения интравенозен сак и системата трябва да се обезвъздуши. Инфузията трябва да се прилага в продължение на най-малко 30 минути.
7. В края на инфузията, за да се гарантира, че е приложена цялата доза, системата за инфузия трябва да се промие с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Промиването трябва да се прави със същата скорост, както при приложението на Kisunla. Времето, необходимо за промиване на разтвора на Kisunla от система за инфузия, е в допълнение към минималното време за инфузия от 30 минути.
8. Наблюдавайте пациента след инфузията за минимум 30 минути.

Моля, отстранете тази част от листовката и я запазете при себе си.

КАРТА НА ПАЦИЕНТА KISUNLA (донанемаб) 350 mg концентрат за инфузионен разтвор Важна информация за безопасност Отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид (ARIA) Моля, носете тази карта със себе си през цялото време Този документ съдържа важна информация, която трябва да знаете преди, по време и след спиране на лечението с Kisunla. • Носете тази карта на пациента винаги със себе си и я предоставяйте на другите лица, предоставящи здравни грижи, участващи във Вашето медицинско обслужване или лечение, включително при спешни ситуации. • Кажете на всеки лекар, който Ви лекува, че сте били лекувани с Kisunla (донанемаб). Вашият лекар трябва да Ви е предоставил листовката с информация за пациента (ЛП). Ако не, моля, поискайте я. Моля, прочетете внимателно листовката, запазете я за бъдещи справки и я покажете на Вашето семейство/лицето, което се грижи за Вас. Важна информация за контакт Вашето име:	Kisunla и риск от мозъчен оток и кървене (ARIA) • Kisunla може да причини нежелани реакции, наречени отклонения в образните изследвания, свързани с амилоид (ARIA). • Симптомите на ARIA могат да включват: — главоболие — обърканост — замаяност — промени в зрението — гадене — затруднения в говора — слабост — припадъци (гърчове) Вашият лекар ще Ви назначи образно изследване с ЯМР в рамките на 6 месеца преди започване на лечението, преди втората, преди третата, преди четвъртата и преди седмата доза донанемаб. ЯМР преди 12-тата доза трябва да се направи, ако сте носител на едно копие на гена ApoE ε4 или ако по време на лечението сте имали ARIA. Това е рутинно наблюдение за безопасност, за да се провери дали имате ARIA, така че, моля, явявайте се на назначените Ви образни изследвания с ЯМР. Допълнителни изследвания могат да се извършват и по друго време по време на лечението, ако Вашият лекар прецени, че са Ви необходими. Ако след лечение получите някой от гореспоменатите симптоми или нови неврологични симптоми (като слабост, изтръпване, внезапна промяна в личността, лоша координация или проблеми с говора и езика), потърсете спешна медицинска помощ и не се
---	---

Името на лекаря (който е назначил Kisunla): Телефон на лекаря: Име на член на семейството или лице, което се грижи за него (за спешни случаи): Телефонен номер на член на семейството или лице, което се грижи за него:	опитвайте сами да се справяте със симптомите. За лекарите, участващи във Вашето лечение • ARIA (открита чрез ЯМР) може да причини фокални неврологични дефицити, подобни на наблюдаваните при исхемичен инсулт. • ARIA се появява по-често през първите 6 месеца от лечението с донанемаб, клиницистите, лекуващи исхемичен инсулт, трябва да преценят дали тези симптоми могат да се дължат на ARIA, преди да приложат тромболитична терапия на пациента, лекуван с Kisunla (за допълнителна информация вижте КХП на Kisunla)
---	---