

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kisunla 350 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg donanemabu ve 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab je rekombinantní monoklonální humanizovaná protilátka produkovaná v ovariálních buňkách křeččíka čínského (CHO buňkách).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 11,5 mg sodíku a 4 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý, světle žlutý až světle hnědý s pH 5,5–6,5 a osmolalitou přibližně 300 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Donanemab je indikován k léčbě dospělých pacientů s klinickou diagnózou mírné kognitivní poruchy a mírné demence v důsledku Alzheimerovy choroby (časná symptomatická Alzheimerova choroba), kteří jsou heterozygoty nebo nejsou nositeli genu pro apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) s potvrzenou amyloidovou patologií. (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahajovat lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy choroby (Alzheimer's disease, AD) s možností včasného přístupu k vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Donanemab musí být podáván pod dohledem multidisciplinárního týmu vyškoleného v rozpoznání, sledování a léčbě zobrazovacích abnormalit souvisejících s amyloidem (*Amyloid-Related Imaging Abnormality*: ARIA) a se zkušenostmi s rozpoznáním a léčbou reakcí souvisejících s infuzí.

Pacienti léčení donanemabem musí obdržet kartu pacienta a je nutné je poučit o rizicích donanemabu (viz také příbalová informace).

Vyšetření ApoE ϵ 4

Genotyp ApoE ϵ 4 je třeba vyšetřit diagnostikou *in vitro* (IVD) s certifikací CE s odpovídajícím určením. Pokud IVD diagnostika s certifikací CE není k dispozici, je třeba použít jiný validovaný test (viz bod 5.1).

Vyšetření statusu ApoE ε4 musí být provedeno před zahájením léčby donanemabem, aby bylo možné posoudit riziko rozvoje ARIA (viz body 4.1 a 4.4). Před vyšetřením je pacienty nutné řádně poučit a získat jejich souhlas v souladu s příslušnými národními nebo místními doporučenými postupy.

Dávkování

Průkaz přítomnosti beta-amyloidu odpovídající Alzheimerově chorobě je nutné potvrdit validovaným vyšetřením (např. vyšetřením PET, analýzou mozkomíšního moku nebo jiným odpovídajícím testem).

Donanemab má být podáván každé 4 týdny. Doporučená dávka donanemabu je 350 mg pro první dávku, 700 mg pro druhou dávku, 1 050 mg pro třetí dávku a následně 1 400 mg každé 4 týdny. Léčba má pokračovat do vymizení amyloidních plaků (např. v 6 nebo 12 měsících, viz bod 5.1), potvrzeného validovanou metodou. Maximální doba trvání léčby je 18 měsíců, která nesmí být překročena, i když není potvrzeno odstranění plaků.

Poměr přínosů a rizik léčby je třeba posuzovat v pravidelných intervalech na individuální bázi a brát v úvahu rychlost progresse onemocnění.

Pokud u pacientů dojde k progresi do středně těžké Alzheimerovy choroby, je třeba zvážit ukončení léčby před koncem maximální doby léčby 18 měsíců.

Vynechání dávků

Pokud dojde k vynechání infuze, podávání má být znovu zahájeno co nejdříve ve stejné dávce a pokračovat v intervalu každé 4 týdny

Monitorování, přerušování a ukončení podávání přípravku kvůli zobrazovacím abnormalitám souvisejícím s amyloidem

Donanemab může způsobit zobrazovací abnormality související s amyloidem (ARIA), charakterizované jako ARIA s edémem (ARIA-E), které lze pozorovat na MR jako edém mozku či efuze v oblasti sulků, a ARIA s ukládáním hemosiderinu (ARIA-H), které zahrnují mikrohemoragie a superficiální siderózu. Kromě ARIA se u pacientů léčených donanemabem objevily intracerebrální hemoragie o průměru větším než 1 cm.

Před zahájením léčby donanemabem je nutné mít k dispozici recentní MR mozku (ne starší než 6 měsíců) k vyhodnocení již přítomné ARIA. Vyšetření MR je třeba provést před druhou dávkou (v 1 měsíci), před třetí dávkou (ve 2 měsících), před čtvrtou dávkou (ve 3 měsících) a před sedmou dávkou (v 6 měsících). U pacientů s rizikovými faktory ARIA, jako jsou heterozygoti ApoE ε4, a/nebo u pacientů s předchozími příhodami ARIA v dřívější fázi léčby, je potřeba provést další MR v jednom roce léčby (před dvanáctou dávkou). Pokud se u pacienta kdykoli v průběhu léčby objeví příznaky naznačující ARIA, je třeba provést klinické zhodnocení včetně vyšetření MR (viz bod 4.4).

Doporučení k přerušování podávání nebo ukončení podávání u pacientů s ARIA-E a ARIA-H jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučená dávkování u pacientů s ARIA-E a ARIA-H

Klinické příznaky	Závažnost ^a ARIA-E a ARIA-H na MR		
	Mírné	Středně těžké	Těžké
Asymptomatické	Zvážit pozastavení podávání	Pozastavit podávání	Ukončit podávání
Symptomatické	Pozastavit podávání	Pozastavit podávání	Ukončit podávání

^aRadiologická klasifikační kritéria závažnosti ARIA na MR viz tabulka 2

V případě asymptomatických mírných ARIA zvažte na základě radiologických znaků ARIA, počtu epizod ARIA a klinického stavu pozastavení podávání dávky.

V případě asymptomatických středně těžkých ARIA a symptomatických mírných/středně těžkých ARIA pozastavte podávání dávky, dokud se na MR neprokáže vymizení (ARIA-E) nebo stabilizace (ARIA-H) a příznaky, jsou-li přítomny, odezní. Kontrolní vyšetření MR pro posouzení vymizení (ARIA-E) nebo stabilizace (ARIA-H) je třeba provést 2 až 4 měsíce po původní identifikaci. Opětovné zahájení podávání dávky nebo permanentní vysazení po vymizení ARIA-E a stabilizaci ARIA-H má být založeno na klinickém úsudku včetně opětovného zhodnocení rizikových faktorů (viz bod 4.4). V případě ARIA-E je možné zvážit podpůrnou léčbu včetně kortikosteroidů (viz bod 4.8).

V případě radiologicky těžké nebo klinicky těžké ARIA-E nebo ARIA-H je třeba léčbu donanemabem trvale ukončit.

Po klinicky závažných ARIA-E, závažných ARIA-H nebo intracerebrálním krvácení větším než 1 cm je také třeba podávání donanemabu trvale ukončit.

Při zvažování, zda pokračovat v podávání u pacientů s recidivující ARIA, je třeba použít klinický úsudek. Léčba donanemabem má být ukončena po rekurentních klinicky nebo radiologicky středně těžkých nebo těžkých příhodách ARIA.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin / porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin či jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití donanemabu pro léčbu Alzheimerovy choroby v pediatrické populaci není relevantní.

Způsob podání

Donanemab je pouze pro intravenózní podání. Injekční lahvička je určena pouze pro jednorázové použití. Zředěný roztok je třeba podávat v průběhu nejméně 30 minut. Pacienty je třeba po podání infuze nejméně 30 minut pozorovat. Pokyny pro ředění léčivého přípravku před jeho podáním naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Nálezy na MR před zahájením léčby ukazující předchozí intracerebrální krvácení, více než 4 mikrohemoragie, superficiální siderózu nebo vazogenní edém (ARIA-E) nebo jiné nálezy, které naznačují cerebrální amyloidní angiopatii (CAA) (viz bod 4.4).
- Pacienti s krvácivými poruchami, které nejsou pod dostatečnou kontrolou.
- Zahájení léčby u pacientů užívajících pokračující antikoagulační léčbu (viz bod 4.4).
- Závažné onemocnění bílé hmoty (viz bod 4.4).
- Pacienti se špatně kompenzovanou hypertenzí.
- Stav, který neumožňuje vyšetření MRI, včetně klaustrofobie nebo přítomnosti kovových (feromagnetických) implantátů/kardiostimulátoru

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Program kontrolovaného přístupu

Aby bylo možné donanemab používat bezpečně a efektivně, musí být léčba u všech pacientů zahájena prostřednictvím centrálního registračního systému implementovaného jako součást programu kontrolovaného přístupu.

Edukační materiály

Předepisující lékaři musí být seznámeni s edukačními materiály připravenými pro záchyt a řešení ARIA a prodiskutovat přínosy a rizika léčby donanemabem s pacientem/pečovatelem. S pacientem je také nutné prodiskutovat vyšetření MR a radiologické známky nebo klinické příznaky nežádoucích účinků a to, kdy vyhledat lékařskou pomoc. Pacientovi bude poskytnuta karta pacienta a bude poučen, aby ji měl vždy při sobě.

Beta amyloidová patologie

Před zahájením léčby musí být vhodným vyšetřením potvrzena přítomnost beta amyloidové patologie.

Zobrazovací abnormality související s amyloidem (ARIA)

ARIA-H se obecně vyskytuje v souvislosti s výskytem ARIA-E.

V klinických hodnoceních donanemabu byly velmi často pozorovány ARIA. K ARIA obvykle dochází v časně fázi léčby a bývají asymptomatické. Pokud jsou přítomny, hlášené příznaky spojené s ARIA mohou zahrnovat bolest hlavy, zmatenost, nauzeu, zvracení, poruchy rovnováhy, závrať, třes, poruchy zraku, poruchy řeči, zhoršení kognitivních funkcí, poruchy vědomí a epileptické záchvaty. Příznaky spojené s ARIA obvykle časem vymizí (viz bod 4.8). Po úvodní příhodě ARIA je míra rekurence po opětovném zahájení léčby donanemabem velmi častá, 24,3 % u pacientů s ARIA-E a 35,9 % u pacientů s ARIA-H (viz bod 4.8). Byly pozorovány závažné případy ARIA a některé byly fatální (viz bod 4.8). ARIA je možné detekovat pomocí MR a zatímco u ARIA-E lze při opakovaném zobrazování typicky pozorovat vymizení, ARIA-H může přetrvávat a stabilizovat se.

Většina příhod ARIA byla pozorována v průběhu 24 týdnů po zahájení léčby. K většině závažných ARIA došlo v průběhu 12 týdnů po zahájení léčby. V průběhu období léčby donanemabem musí být k dispozici přístup k MR. Vzhledem k preexistujícím rizikovým faktorům pacienti, kteří jsou vhodní k léčbě amyloidových patologií, jsou také ohroženi spontánními ARIA. ARIA mají být považovány za možnou příčinu neurologických příznaků.

Při rozhodování o zahájení léčby donanemabem má být zvážěn přínos donanemabu pro léčbu Alzheimerovy choroby a potenciální rizika závažných nežádoucích reakcí spojených s ARIA (viz bod 4.8).

Sledování ARIA pomocí MR

Doporučuje se výchozí MR mozku a pravidelné monitorování pomocí vyšetření MR (viz bod 4.2). Během prvních 24 týdnů léčby donanemabem se doporučuje zvýšená klinická vigilance vůči ARIA.

Pokud se u pacienta objeví příznaky naznačující ARIA (viz bod 4.8), je třeba provést klinické vyšetření, včetně dalšího vyšetření MR (viz body 4.2 a 4.4 "Zobrazovací abnormality související s amyloidem – ARIA").

Doporučení pro přerušení podávání a ukončení léčby u pacientů s ARIA

Pokud se objeví příznaky ARIA-H, často jsou v přítomnosti ARIA-E a jsou léčeny stejně jako ARIA-E.

Doporučení k přerušení podávání a ukončení léčby u pacientů s ARIA-E a ARIA-H jsou uvedena v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Podávání donanemabu má být trvale ukončeno, pokud se objeví závažné ARIA-E, závažné ARIA-H, intracerebrální krvácení větší než 1 cm nebo rekurentní klinicky nebo radiograficky středně těžké nebo těžké ARIA.

Radiologická závažnost

Radiologická závažnost ARIA souvisejících s donanemabem byla klasifikována podle kritérií uvedených v tabulce 2.

Tabulka 2: MR klasifikační kritéria ARIA

Typ ARIA	Radiologická závažnost		
	Mírná	Středně těžká	Těžká
ARIA-E	Hyperintenzita v sekvenci FLAIR omezená na sulkus a/nebo kortex/subkortikální bílou hmotu v jedné oblasti <5 cm.	Hyperintenzita v sekvenci FLAIR 5 až 10 cm v jednom největším rozměru, nebo více než 1 oblast postižení, každá měřící <10 cm.	Hyperintenzita v sekvenci FLAIR >10 cm s přidruženým gyrálním otokem a efuzí v oblasti sulků. Lze pozorovat jednu či více oddělených/nezávislých postižených oblastí.
ARIA-H mikrohemoragie	≤4 nové mikrohemoragie	5–9 nových mikrohemoragií	≥10 nových mikrohemoragií
ARIA-H superficiální sideróza	1 nová oblast superficiální siderózy nebo její rozšíření	2 nové oblasti superficiální siderózy nebo jejich rozšíření	> 2 nové i oblasti superficiální siderózy nebo jejich rozšíření

Zkratky: FLAIR = sekvence s potlačením signálu tekutiny inverzním pulzem (Fluid-Attenuated Inversion Recovery); ARIA-E = zobrazovací abnormality související s amyloidem – edém/efuze; ARIA-H = zobrazovací abnormality související s amyloidem – hemoragie / ukládání hemosiderinu

Status nositele ApoE ε4 a riziko ARIA

Nositelé genu pro ApoE ε4 mají vyšší frekvenci (homozygoti vyšší než heterozygoti) ARIA-E a ARIA-H, včetně závažných a symptomatických ARIA, v porovnání s lidmi, kteří nositeli nejsou. Donanemab není indikován u pacientů, kteří jsou ApoE ε4 homozygoti (viz bod 4.1). Vyšetření přítomnosti genotypu ApoE ε4 je třeba provést před zahájením léčby, aby bylo možné posoudit riziko rozvoje ARIA (viz bod 4.2). Před provedením genetického testu musí předepisující lékař s pacientem prodiskutovat rizika vzniku ARIA u jednotlivých genotypů.

Zvýšené riziko intracerebrálního krvácení

Opatrnosti je třeba při zvažování použití donanemabu u pacientů s rizikovými faktory, které naznačují zvýšené riziko intracerebrálního krvácení.

U pacientů léčených donanemabem se objevilo intracerebrální krvácení větší než 1 cm v průměru (viz bod 4.8). Byly pozorovány i fatální případy.

Souběžná antitrombotická léčba

Při vstupu do studie bylo v klinických studiích s donanemabem povoleno použití antitrombotických léčivých přípravků (kyseliny acetylsalicylové, jiných antiagregancií nebo antikoagulancií). Většinu expozic antitrombotickým léčivým přípravkům tvořila kyselina acetylsalicylová.

U pacientů, kteří dostávali donanemab a antitrombotický přípravek (kyselinu acetylsalicylovou, jiná antiagregancia nebo antikoagulancia), se nevyskytla zvýšená frekvence ARIA. Počet příhod a omezená expozice jiným antitrombotickým léčivým přípravkům, než je kyselina acetylsalicylová, limitují definitivní závěry a doporučení o riziku ARIA nebo intracerebrálního krvácení u pacientů užívajících antitrombotické léčivé přípravky.

Vzhledem k tomu, že u pacientů užívajících donanemab a u pacientů užívajících antitrombotické přípravky v průběhu léčby donanemabem bylo pozorováno intracerebrální krvácení větší než 1 cm

v průměru, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při zvažování podání antitrombotik nebo trombolytických přípravků (např. aktivátoru tkáňového plazminogenu) pacientovi, který je již léčen donanemabem:

- Pokud je během léčby donanemabem nutné zahájit antikoagulační léčbu (například při případných arteriálních trombózách, akutní plicní embolii nebo jiných život ohrožujících indikacích), pak je třeba léčbu donanemabem přerušit. Léčba donanemabem může být znovu zahájena, pokud antikoagulace již není lékařsky indikována. Současné podávání kyseliny acetylsalicylové a jiné antiagregační léčby je povoleno.
- I když v klinických studiích byla pouze omezená expozice trombolitikům, existuje pravděpodobné riziko těžkého intrakraniálního krvácení v důsledku současného používání donanemabu s trombolitiky. Je třeba se vyvarovat použití trombolitik s výjimkou bezprostředně život ohrožujících indikací bez alternativní léčby (např. plicní embolie s hemodynamickou nestabilitou), kdy přínosy mohou převážet rizika. Přínosy a rizika léčby mají být individuálně zváženy odborným lékařem a pacientem.

ARIA může způsobit ložiskové neurologické deficity podobné těm, které jsou pozorovány při ischemické cévní mozkové příhodě. Lékaři, kteří léčí ischemickou cévní mozkovou příhodu, musí před podáním trombolytické terapie pacientovi, který je léčen donanemabem, zvážit, zda příznaky mohou být způsobeny ARIA. Vyšetření MR nebo identifikace vaskulární okluze mohou pomoci určit, že etiologií je spíše ischemická cévní mozková příhoda než ARIA, a pomoci učinit informované rozhodnutí o použití trombolitik nebo provedení trombektomie, je-li to vhodné.

Léčba donanemabem nesmí být zahájena u pacientů, kteří pokračují v antikoagulační léčbě (viz bod 4.3).

Další rizikové faktory ARIA a intracerebrálního krvácení

V klinických hodnoceních donanemabu nebyla bezpečnost donanemabu stanovena u pacientů, jejichž vyšetření MR provedené před léčbou ukázalo ARIA-E, více než 4 mikrohemoragie, více než 1 oblast superficiální siderózy, závažné onemocnění bílé hmoty nebo intracerebrální krvácení větší než 1 cm (viz bod 4.3).

Vyšší frekvence ARIA byla také pozorována u pacientů, kteří měli před léčbou cerebrální mikrohemoragie a/nebo superficiální siderózu. Léčba donanemabem je kontraindikována u pacientů s předchozí superficiální siderózou a u pacientů s >4 mikrohemoragiemi před léčbou (viz bod 4.3). Přítomnost alely ApoE ε4 je spojena s CAA, která má zvýšené riziko intracerebrálního krvácení.

Individuální poměr přínosů a rizik na základě patologie tau proteinu

Poměr přínosů a rizik může záviset na výchozí hladině tau proteinu. Numericky vyšší úrovně účinnosti byly pozorovány u pacientů s nízkým až středním tau v porovnání s vysokým tau (viz bod 5.1). Klinická účinnost u pacientů bez přítomnosti tau nebo s velmi nízkým tau nebyla stanovena. Je-li provedeno vyšetření na patologii tau, jeho výsledky je třeba zvážit při diskutování poměru přínosů a rizik jednotlivých pacientů.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly při podávání donanemabu pozorovány často (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být méně často závažné nebo ohrožující na životě a/nebo mohou zahrnovat anafylaxi a typicky k nim dochází v průběhu infuze nebo do 30 minut po podání infuze. Znamky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí mohou zahrnovat erytém, zimnici, nauzeu, zvracení, pocení, bolest hlavy, tlak na hrudi, dušnost a změny krevního tlaku.

V případech závažných reakcí souvisejících s infuzí nebo dle klinické indikace je třeba podávání donanemabu neprodleně ukončit a zahájit vhodnou léčbu.

Imunogenita

V klinických studiích kontrolovaných placebem se u 88,1 % pacientů léčených donanemabem vytvořily lékové protilátky (anti-drug antibodies, ADA) a všichni pacienti s ADA měli neutralizační

protilátky. Všichni pacienti, u nichž došlo k reakcím souvisejícím s infuzí, měli ADA. Vyšší titry ADA byly spojeny s vyšší incidencí reakcí souvisejících s infuzí / příhodami okamžité hypersenzitivity.

Pacienti vyloučení z klinických hodnocení (viz také bod 5.1)

Pacienti s Downovým syndromem mohou být spojeni s vyšší mírou příhod CAA a ARIA. Pacienti s Downovým syndromem nebyli studováni v klinických studiích s donanemabem. Bezpečnost a účinnost donanemabu u těchto pacientů není známa.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sodíku v dávce 1 400 mg, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pokud je připravován s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), množství sodíku obsažené v ředícím roztoku chloridu sodného bude v rozmezí od 53 mg (pro 350mg dávku naředěnou na 10 mg/ml) do 956 mg (pro 1 400mg dávku naředěnou na 4 mg/ml), což odpovídá 3 %–48 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO. Jedná se o množství navíc k množství, které obsahuje léčivý přípravek.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 16 mg polysorbátu 80 v dávce 1 400 mg, což odpovídá přibližně 0,23 mg/kg. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě charakteristik donanemabu se nepředpokládají žádné farmakokinetické lékové interakce.

U pacientů, kterým byl podáván donanemab, byly pozorovány ARIA-H a intracerebrální krvácení o průměru větším než 1 cm. Z tohoto důvodu je při zvažování podání antitrombotik třeba postupovat opatrně, protože riziko intracerebrálního krvácení při podávání s donanemabem může být zvýšeno (viz body 4.3 a 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání donanemabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Zvážení dostupných poznatků nenaznačuje přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je vhodné se podávání donanemabu během těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se donanemab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že se lidský imunoglobulin G (IgG) vylučuje do mateřského mléka v průběhu prvních dní po porodu, brzy poté jeho koncentrace klesají. V průběhu tohoto krátkého období proto nelze vyloučit riziko pro kojené děti. Poté je možné podávání donanemabu v průběhu kojení zvážit pouze v případě klinické potřeby.

Fertilita

O účinku donanemabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by testovaly potenciální účinky donanemabu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Donanemab má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, pokud se objeví neurologické deficit, např. poruchy zraku, změna vědomí a epileptické záchvaty (bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolované pivotalní klinické studii zahrnující pacienty s mírnou kognitivní poruchou v důsledku Alzheimerovy choroby, nebo mírnou demencí v důsledku Alzheimerovy choroby (viz bod 5.1) obdrželo celkem 853 dospělých subjektů nejméně jednu dávku donanemabu. Z těchto účastníků 710 náleželo do populace, u které je léčba schválena (ApoE ε4 heterozygoti nebo nenosiči).

Na základě vyšetření přítomnosti genotypu ApoE ε4 u pacientů léčených donanemabem nebylo 29,9 % (255/853) nositeli, 53,0 % (452/853) byli heterozygoti a 16,8 % (143/853) byli homozygoti. S výjimkou příhod ARIA byl bezpečnostní profil podobný u všech genotypů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) a bolest hlavy (14,6 %). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly: závažné ARIA-E (1,3 %), závažné ARIA-H (0,3 %) a závažná hypersenzitivita včetně reakcí souvisejících s infuzí (0,4 %). Anafylaktická reakce byla hlášena méně často (0,4 %) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení s donanemabem (tabulka 3) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci jednotlivých tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence (nejčastěji se vyskytující účinky jsou první). Dále jsou odpovídající kategorie frekvence pro jednotlivé účinky založeny na následující konvenci: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} mikrohemoragie superficiální sideróza bolest hlavy	intrakraniální hemoragie ^c	
Gastrointestinální poruchy		nauzea zvracení	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		reakce související s infuzí ^d hypersenzitivita	anafylaktické reakce

^a Dle hodnocení na MR.

^b Mezi příznaky patří bolest hlavy, zmatenost, nauzea, zvracení, nestabilita, závrať, třes, poruchy zraku, poruchy řeči, zhoršení kognitivních funkcí, změna vědomí a epileptické záchvaty.

^c Zahrnuje subdurální hematoma, subarachnoidální krvácení, cerebrální krvácení, hemoragické cévní mozkové příhody a cévní mozkové příhody.

^d Mezi známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí a hypersenzitivitou může patřit erytém, zimnice, nauzea, zvracení, pocení, bolest hlavy, tlak na hrudi, dyspnoe a změny krevního tlaku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zobrazovací abnormality související s amyloidem v indikované populaci

V pivotalní, placebem kontrolované studii, kde byl donanemab podáván v dávkovacím režimu 700 mg každé 4 týdny pro první 3 dávky a poté 1 400 mg každé 4 týdny, byly pozorovány ARIA (ARIA-E nebo ARIA-H) u 33 % (234/710) heterozygotů a nenosičů ApoE ϵ 4 léčených donanemabem v porovnání s 13,5 % (98/728) heterozygotů a nenosičů užívajících placebo. Závažné příhody ARIA byly hlášeny u 1,4 % (10/710) pacientů léčených donanemabem. Fatální případy ARIA v důsledku užívání donanemabu se v pivotalním klinickém hodnocení vyskytovaly méně často (0,4 %, tři pacienti). Klinické příznaky související s ARIA-E vymizely u přibližně 80 % pacientů. Příznaky ARIA-E mohou zahrnovat bolest hlavy, zmatenost, nauzeu, zvracení, nestabilitu, závrať, třes, poruchy zraku, poruchy řeči, zhoršení kognitivních funkcí, změnu vědomí a epileptické záchvaty.

ARIA-E byly pozorovány u 20,6 % (146/710) heterozygotů a nenosičů ApoE ϵ 4 léčených donanemabem v porovnání s 1,8 % (13/728) pacientů užívajících placebo. Maximální radiologická závažnost ARIA-E byla mírná u 6,2 % (44/710) pacientů, středně těžká u 12,7 % (90/710) pacientů a těžká u 1,4 % (10/710) pacientů. Symptomatické ARIA-E byly hlášeny u 5,6 % (40/710) pacientů léčených donanemabem v pivotalní studii. Medián doby do vymizení ARIA-E byl přibližně 8,3 týdně. Z pacientů léčených donanemabem, u nichž se vyskytly ARIA-E, se přibližně u 24,3 % (35/144) vyskytly vícenásobné epizody ARIA-E.

ARIA-H byly pozorovány u 27,6 % (196/710) heterozygotů a nenosičů ApoE ϵ 4 léčených donanemabem v porovnání s 12,2 % (89/728) pacientů užívajících placebo. Maximální radiologická závažnost ARIA-H byla mírná u 14,4 % (102/710) pacientů, středně těžká u 5,5 % (39/710) pacientů a těžká u 7,6 % (54/710) pacientů. Symptomatické ARIA-H byly hlášeny u 1,1 % (8/710) pacientů léčených donanemabem v porovnání s 0,3 % (2/728) pacientů užívajících placebo. Izolované ARIA-H (tj. ARIA-H u pacientů, u nichž se zároveň nevyskytovaly ARIA-E) byly pozorovány u 12,4 % (88/710) pacientů léčených donanemabem v porovnání s 11,5 % (84/728) pacientů užívajících placebo. Z pacientů léčených donanemabem, u nichž se vyskytly ARIA-H, se přibližně u 35,9 % (70/195) účastníků vyskytly vícenásobné epizody ARIA-H.

Většina prvních radiologických příhod ARIA v placebem kontrolovaných klinických studiích se vyskytla v časném průběhu léčby (do 24 týdnů od zahájení léčby), ačkoli k ARIA může dojít kdykoli a u pacientů se může vyskytnout více než jedna příhoda.

V případě ARIA-E lze zvážit podpůrnou léčbu včetně kortikosteroidů, nicméně účinnost léčby nebyla stanovena.

Intrakraniální krvácení v indikované populaci

Intrakraniální krvácení bylo po léčbě donanemabem hlášeno u 1,4 % (10/710) heterozygotů a nenosičů ApoE ϵ 4, v porovnání s 0,8 % (6/728) pacientů užívajících placebo. Z toho intracerebrální krvácení větší než 1 cm bylo pozorováno u 0,4 % (3/710) pacientů léčených donanemabem a u 0,3 % (2/728) u pacientů léčených placebem. Dále byla u účastníka, který vstupoval do pivotalní studie se superficiální siderózou, léčeného donanemabem hlášena fatální ARIA-H se souběžným intracerebrálním krvácením.

Status nositele ApoE ϵ 4 a riziko ARIA

V pivotalní studii byla celková incidence ARIA nižší u nenosičů (24,7 % donanemab vs. 12,0 % placebo) a u heterozygotů (37,6 % donanemab vs. 14,1 % placebo) než u homozygotů (55,9 % donanemab vs. 21,9 % placebo). Mezi pacienty, kteří dostávali donanemab se ARIA-E vyskytly u 15,7 % nenosičů ve srovnání s 23,2 % heterozygotů a 41,3 % homozygotů. Symptomatické ARIA-E se vyskytly u 3,9 % nenosičů a 6,6 % heterozygotů a ve srovnání s 8,4 % homozygotů. ARIA-H se vyskytly u 18,8 % nenosičů a 32,5 % heterozygotů ve srovnání s 50,3 % homozygotů. Symptomatické ARIA-H se vyskytly u 0,4 % nenosičů, u 1,5 % heterozygotů a u 1,4 % homozygotů. Závažné ARIA se vyskytly u 0,8 % nenosičů a 1,8 % heterozygotů ve srovnání s 2,8 % homozygotů.

Reakce související s infuzí v indikované populaci

Infuzní reakce byly pozorovány u 8,3 % pacientů léčených donanemabem v porovnání s 0,4 % pacientů užívajících placebo. Anafylaktická reakce byla hlášena méně často (0,4 %). Závažné infuzní reakce nebo hypersenzitivita se vyskytly u 0,4 % pacientů léčených donanemabem v porovnání s 0,1 % užívajících placebo.

Všichni pacienti, u nichž došlo k reakcím souvisejícím s infuzí, měli ADA. Vyšší titry ADA byly spojeny s vyšší incidencí reakcí souvisejících s infuzí / příhodami okamžité hypersenzitivity.

Většina infuzních a hypersenzitivních reakcí se vyskytla v průběhu prvních 4 dávek donanemabu, ačkoli k nim může dojít kdykoli. Mezi důvody ukončení léčby u pacientů léčených donanemabem patřily reakce související s infuzí (3,5 %), hypersenzitivita (0,6 %) a anafylaktická reakce (0,4 %). Ve skupině s placebem k žádnému ukončení léčby z důvodu těchto příhod nedošlo.

Opětovné zahájení podávání vedlo k následným příhodám reakcí souvisejících s infuzí / hypersenzitivity u přibližně 46,9 % pacientů a závažnost a typ příznaků byly obvykle podobné jako u počátečních příhod.

Profylaktická léčba před podáním následných infuzí rekurenci reakcí souvisejících s infuzemi nezabránila.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Byly podávány jednorázové dávky do až 40 mg/kg (přibližně 2 800 mg u osoby s tělesnou hmotností 70 kg).

ARIA-E se vyskytly u 2 ze 4 pacientů, jimž byla podána tato dávka, a vymizely. Při předávkování je možné v případě potřeby zahájit sledování pomocí MR a podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, léčiva proti demenci, ATC kód: N06DX05

Mechanismus účinku

Donanemab je monoklonální protilátka imunoglobulinu gama 1 (IgG1) s vysokou afinitou k modifikované N-terminální zkrácené formě beta-amyloidu (N3pE A β). N3pE A β se nachází v amyloidních placích v mozku v nízkých koncentracích a v plazmě ani mozkomíšním moku není detekován. Donanemab se váže na N3pE A β a pomáhá plaky odstraňovat fagocytózou zprostředkovanou mikroglíí.

Farmakodynamické účinky

Procentuální podíl pacientů léčených donanemabem, kteří dosáhli clearance amyloidu (tj. méně než 24,1 Centiloid) ve studii TRAILBLAZER-ALZ 2, bylo 32,5 % ve 24. týdnu, 69,5 % v 52. týdnu a 80,8 % v 76. týdnu v indikované populaci.

Ve studii TRAILBLAZER ALZ 2 byl rozdíl mezi donanemabem a placebem ve změně od výchozí hladiny amyloidu v 76. týdnu v indikované populaci statisticky významný (- 89,24 Centiloid).

Ve studii TRAILBLAZER-ALZ 6 bylo pozorováno podobné snížení amyloidního plaku ve 24. týdnu při dávkovacím režimu 350/700/1 050 mg a poté v dávce 1 400 mg každé 4 týdny ve srovnání s dávkovacím režimem 700 mg pro první tři infuze a poté 1 400 mg každé 4 týdny, které byly studovány v pilotní studii.

Expozice donanemabu se snižovala se zvyšujícím se titrem ADA. Redukce beta-amyloidu byla pozorována nezávisle na titru ADA. Nebyla pozorována žádná souvislost mezi přítomností ADA a výsledky léčby v rámci skóre iADRS a CDR-SB (viz také bod 4.4, 4.8 a 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze 3 TRAILBLAZER-ALZ 2

Bezpečnost a účinnost donanemabu byla hodnocena ve studii fáze 3 (TRAILBLAZER-ALZ 2). Jednalo se o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii s paralelním uspořádáním u pacientů ve věku od 60 do 85 let s časnou symptomatickou Alzheimerovou chorobou (mírná kognitivní porucha (*mild cognitive impairment*: MCI) v důsledku Alzheimerovy choroby nebo mírná demence při Alzheimerově chorobě, MMSE skóre 20 až 28 včetně) a průkazem přítomnosti patologie beta-amyloidu při vyšetření PET na přítomnost amyloidu. U účastníků bylo také prokázáno patologické ukládání tau při vyšetření PET za použití flortaucipiru.

V této studii bylo 1 736 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podávání 700 mg donanemabu každé 4 týdny pro první 3 dávky a poté 1 400 mg každé 4 týdny formou intravenózní infuze (n = 860), nebo placebo (n = 876) po celkovou dobu až 72 týdnů. Bylo randomizováno 1 447 (83,4 %) pacientů v indikované populaci. Podávání dávky pokračovalo až do dokončení studie nebo do vymizení amyloidových plaků, definovaného jako prokázání úrovně nižší než 25 Centiloid po dvě po sobě následující vyšetření PET na přítomnost amyloidu nebo jedno vyšetření PET, prokazující úroveň plaku nižší než 11 Centiloid. Dále bylo povoleno pozastavení podávání dávky, pokud došlo k ARIA vznikajícím při léčbě. Pokud pacienti při vstupu do studie již užívali symptomatickou léčbu (inhibitory acetylcholinesterázy (AChEI) a/nebo inhibitor N-methyl-D-aspartátu, memantin), mohly tyto typy léčby pokračovat. Symptomatickou léčbu bylo možné přidat nebo změnit v průběhu studie podle uvážení zkoušejícího. Ze studie byli vyloučeni pacienti s preexistujícími ARIA-E, více než 4 mikrohemoragiemi, více než 1 oblastí superficiální siderózy, jakýmkoli intracerebrálním krvácením >1 cm nebo závažným onemocněním bílé hmoty.

Na počátku studie byl průměrný věk (SD) 73 (6,2) let v rozmezí 59 až 86 let, průměrná hmotnost (SD) 71,7 kg (15,7), postupná a progresivní změna paměti po dobu nejméně 6 měsíců s průměrným skóre (SD) MMSE (Mini-Mental State Examination) 22,29 (3,88). Na počátku studie mělo 59,4 % účastníků MMSE skóre <24. Celkem 57,4 % účastníků byly ženy, 91,5 % byli běloši, 5,7 % byli hispánského nebo latinskoamerického etnického původu, 6,0 % byli Asijci a 2,3 % byli černoši. Z celkového počtu randomizovaných pacientů 29 % nebylo nositeli ApoE ε4, 54 % byli heterozygoti a 17 % byli homozygoti. Celkem 55,6 % pacientů užívalo AChEI a 20,3 % memantin. Celkem 61,0 % pacientů užívalo buď AChEI nebo memantin. Průměrná úroveň (SD) amyloidu v Centiloid na počátku klinického hodnocení byla 102,5 (34,5). Celkem 68,2 % účastníků bylo v kategorii nízkého až středního tau a 31,8 % bylo v kategorii vysokého tau. Celkem 24,7 % pacientů léčbu ve studii ukončilo. Z nich bylo 29,3 % pacientů v rameni s donanemabem a 20,1 % pacientů s rameni s placebem.

Na základě screeningového vyšetření PET za použití flortaucipiru byly ve studii dvě populace pro primární analýzu: 1) populace s nízkou až střední úrovní tau a 2) celková populace (populace s nízkou až střední úrovní tau plus populace s vysokou úrovní tau).

Primární cílový parametr účinnosti byla změna v kognici a fungování, měřená pomocí skóre na integrované stupnici hodnocení Alzheimerovy choroby; (iADRS – integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) od počátku studie do 76. týdne. Škála iADRS je integrované hodnocení kognice

a každodenního fungování sestávající z dvou položek, z podškály Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog₁₃: rozmezí skóre 0–85) a skóre Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living (ADCS iADL: rozmezí skóre 0–59), které měří hlavní výkonnostní domény napříč klinickým kontinuem Alzheimerovy choroby. Celkové skóre má rozmezí 0 až 144, kdy nižší skóre odráží horší kognitivní funkce a každodenní fungování. Další cílové parametry účinnosti zahrnovaly skóre Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Důležitá zjištění ze studie pro indikovanou populaci v post hoc analýze s použitím konzervativní metody pro zpracování chybějících údajů jsou uvedena v tabulce 4 níže.

U celkové populace, při použití stejné konzervativní metody, rozdíl mezi donanemabem a placebem ve změně oproti výchozí hodnotě v iADRS byl 2,38 (95% CI: 0,985, 3,782) a v CDR-SB byl -0,61 (95% CI: -0,850, -0,366). Účinek byl podobný v celkové i indikované omezené populaci.

Tabulka 4: Výsledky analýzy účinnosti ve studii donanemabu TRAILBLAZER-ALZ 2 v 76. týdnu v indikované populaci (heterozygoti a nenosiči ApoE ε4) za použití konzervativní metody pro práci s chybějícími daty^a

Klinický cílový parametr	Heterozygoti a nenosiči ApoE ε4	
	Dona n = 717	Placebo n = 730
iADRS (MMRM)		
Průměrná výchozí hodnota (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS-Průměrná změna od výchozí hodnoty	-10,82	-13,47
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	2,65 (1,04, 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Průměrná výchozí hodnota (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS-Průměrná změna od výchozí hodnoty	1,73	2,42
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Průměrná výchozí hodnota (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS-Průměrná změna od výchozí hodnoty	5,67	7,03
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Průměrná výchozí hodnota (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS-Průměrná změna od výchozí hodnoty	-4,91	-6,37
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Zkratky: ApoE ε4 = subtyp alely 4 genu kódujícího apolipoprotein třídy E; CDR-SB = hodnotící škála demence Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; CI = interval spolehlivosti; Dona = donanemab; iADRS = integrovaná škála pro hodnocení Alzheimerovy choroby (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale); LS = metoda nejmenších čtverců (least squares), MMRM = smíšený model pro opakovaná měření (mixed model for repeated measures); n = počet účastníků; SD = standardní odchylka (standard deviation)

^a Analýzy provedené v ITT populaci (populaci se záměrem léčit, *intent-to-treat*), která zahrnuje všechny randomizované účastníky; Post hoc analýzy citlivosti pomocí konzervativních metod pro práci s chybějícími

daty (vícenásobná imputace počítající v případě chybějících dat s daty kontrolního ramene - multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference).

Populace s nízkým až středním tau

V populaci s nízkým až středním tau (588 pacientů užívajících donanemab vs. 594 pacientů užívajících placebo) při použití konzervativní metody pro práci s chybějícími daty byl průměrný rozdíl získaný metodou nejmenších čtverců (LS) mezi donanemabem a placebem 3,15 (32,2 %) (95 % CI: 1,738; 4,557) v rámci iADRS a -0,61 (32,0 %) (95% CI, -0,891; -0,330) v rámci CDR-SB v 76. týdnu.

Populace s vysokým tau

V post-hoc analýze v populaci s vysokým tau (271 pacientů užívajících donanemab vs. 281 pacientů užívajících placebo) při použití konzervativní metody pro zpracování chybějících údajů byl průměrný rozdíl LS mezi donanemabem a placebem 0,41 (2,1 %) (95 % CI: 2,518; 3,338) v rámci iADRS a -0,54 (16,0 %) (95 % CI: 1,014; 0,066) v rámci CDR-SB v 76. týdnu.

Studie fáze 3 TRAILBLAZER-ALZ 6

Dávkovací režim donanemabu 350/700/1 050 mg, následovaný 1 400 mg každé 4 týdny, byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii fáze IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) u dospělých s časnou symptomatickou AD (MCI v důsledku AD nebo mírné demence AD, skóre MMSE 20 až 28 včetně) a důkazem patologie amyloidu beta potvrzeným amyloid PET vyšetřením.

Bylo randomizováno 843 pacientů v poměru 1:1:1:1 do čtyř dávkovacích režimů donanemabu po dobu celkem 72 týdnů: 700 mg pro první tři infuze, poté 1 400 mg každé 4 týdny (n=207), nebo jeden ze tří alternativních dávkovacích režimů donanemabu (včetně dávkovacího režimu: 350/700/1 050 mg, následovaný 1 400 mg každé 4 týdny; n=212), se stejným celkovým množstvím léčiva podaným ve všech režimech.

Primárním cílovým parametrem studie byl podíl účastníků s jakýmkoli výskytem ARIA-E do 24. týdne. Výsledky ukázaly, že u 14 % pacientů užívajících 350/700/1 050 mg, následovaných 1 400 mg každé 4 týdny, v porovnání s 24 % užívajícími 700/700/700 mg a následně 1 400 mg každé 4 týdny, se ARIA-E vyskytla do 24. týdne, což je o 41 % nižší relativní riziko. Podobné snížení amyloidních plaků bylo pozorováno ve 24 týdnech ve všech dávkovacích režimech.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s donanemabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě Alzheimerovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Donanemab je pouze pro intravenózní podání.

Distribuce

Po intravenózním podání je donanemab eliminován bifazicky. Centrální distribuční objem je 3,36 l s interindividuální variabilitou 18,7 %. Periferní distribuční objem je 4,83 l s interindividuální variabilitou 93,9 %. V klinické farmakologické studii byl pozorovaný poměr koncentrace v mozkomíšním moku a séru přibližně 0,2 %.

Biotransformace

Donanemab je monoklonální protilátka a předpokládá se, že je v katabolických drahách degradován na malé peptidy a aminokyseliny stejně jako endogenní IgG. Není zde proto žádná metabolická inhibice nebo indukce enzymatických drah. Neočekává se, že by donanemab byl metabolizován skupinou léky

metabolizujících enzymů cytochromu P450, zodpovědnou za metabolismus a eliminaci malých molekul, a neočekává se tedy vznik aktivních metabolitů.

Eliminace

Poločas donanemabu je přibližně 12,1 dní. Clearance donanemabu je 0,0255 l/h (interindividuální variabilita 24,9 %).

Linearita/nelinearita

U donanemabu bylo prokázáno zvýšení sérové expozice úměrné dávce a časová linearita v rozmezí dávky 350 mg až 1 400 mg.

Další vnitřní faktory

Farmakokinetika donanemabu nebyla ovlivněna věkem (54–88 let), pohlavím (55,0 % ženy) nebo rasou (89,9 % běloši, 6,3 % Asijci, 2,9 % černoši a 0,3 % američtí Indiáni nebo jiná). Ačkoli se ukázalo, že tělesná hmotnost (v rozmezí 39 až 157 kg, průměr 74 kg) má vliv jak na clearance, tak distribuční objem, výsledky nenaznačují, že by byla nutná úprava dávky.

Imunogenita

Clearance donanemabu se zvyšovala lineárně s logaritmem (titru ADA). Toto zvýšení clearance s titrem vedlo k 17% poklesu $AUC_{\tau,ss}$ a 31% poklesu koncentrace léku před další dávkou ($C_{trough,ss}$, minimální koncentrace v ustáleném stavu) (viz body 4.4 a 5.1). Ačkoli expozice donanemabu klesala se zvyšujícím se titrem ADA, rozvoj ADA nebyl spojen se ztrátou klinické účinnosti donanemabu.

Porucha funkce ledvin a jater

Na základě populační FK analýzy porucha funkce ledvin a jater neovlivňovala farmakokinetiku donanemabu. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná žádná úprava dávky.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Analýza modelu založeného na expozici-odpovědi prokázala, že léčba donanemabem byla spojena se zpomalením klinické progresy na škále iADRS a CDR-SB. Dále byla pozorována souvislost mezi redukcí beta-amyloidních plaků oproti výchozímu stavu a klinickou změnou na škále iADRS a CDR-SB.

Dále byla na základě modelu prokázána souvislost mezi léčbou donanemabem a ARIA-E a byly identifikovány rizikové faktory, jako je genotyp ApoE $\epsilon 4$, počet vstupních mikrohemoragií a přítomnost superficiální siderózy před léčbou.

V průběhu období bez léčby se hodnoty amyloidu při vyšetření PET začaly zvyšovat s mediánem rychlosti 2,80 Centiloid/rok.

Při jednotlivých dávkách od 350 do 2 800 mg (přibližně dvojnásobek dávky 1 400 mg pro 70 kg tělesné hmotnosti studované v pilotní studii) a vícenásobných dávkách 350 až 1 400 mg se expozice (C_{max} a AUC) úměrně zvyšovaly. Podobná expozice byla pozorována u dávkovacího režimu donanemabu 350/700/1 050 mg a poté 1 400 mg každé 4 týdny ve srovnání s dávkovacím režimem 700 mg pro první tři infuze a poté 1 400 mg každé 4 týdny, který stanovil klinickou účinnost v pilotní studii.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly provedeny žádné studie

na zvířatech, které by testovaly potenciál donanemabu z hlediska kancerogenity, genotoxicity, reprodukční toxicity nebo fertility.

Zvážením všech dostupných poznatků, včetně vyhodnocení biologických vlastností cíle (ulpívání pouze v depozitech beta-amyloidních plaků), povahy přípravku (vysoká specifita molekuly monoklonální protilátky pro cíl a složení z přirozeně se vyskytujících aminokyselin a monosacharidů), mechanismu účinku (odstranění amyloidního plaku v CNS fagocytozou) a neexistence účinků v toxikologických studiích, naznačují nízké potenciální riziko pro reprodukční toxicitu nebo kancerogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina citronová (E 330)
polysorbát 80 (E 433)
natrium-citrát (E 331)
sacharóza
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Kisunla obsahuje polysorbát 80. Je známo, že polysorbáty zvyšují rychlost extrakce di-(2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Materiály použité při přípravě a podání roztoku donanemabu mají být bez obsahu DEHP.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C) do doby použití.
Přípravek může být uchováván mimo chladničku až 3 dny při pokojové teplotě (do 25 °C).
Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem, neprotřepávejte.

Náředěný infuzní roztok

Roztok připravený k podání dávky ihned použijte.
Pokud není roztok donanemabu použit okamžitě, a ředění proběhlo za použití aseptických technik, uchovávejte jej v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 72 hodin nebo při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 12 hodin.
Doba uchovávání zahrnuje i trvání infuze.
Roztok donanemabu k podání dávky chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Kisunla je dodáván v injekční lahvičce obsahující 20 ml, z čírého skla třídy I s chlorbutylovou elastomerní zátkou a hliníkovým těsněním s polypropylenovým víčkem, jednotlivě balené v krabici.

Velikost balení: 1 injekční lahvička a vícečetná balení obsahující 2 (2 balení po 1) injekční lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Kisunla obsahuje polysorbát 80. Při přípravě a podání se proto musí používat vhodné materiály (viz bod 6.2). Infuzní roztok donanemabu musí připravit a podat kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky:

Před přípravou nechte donanemab vyrovnat na pokojovou teplotu po dobu přibližně 30 minut.

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice či nedošlo ke změně barvy, pokud to roztok a nádobka dovolí. Pokud je donanemab zakalený nebo obsahuje viditelné částice, nepoužívejte jej.

Po naředění a přípravě v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)(viz tabulka 6) se donanemab podává jako intravenózní infuze.

Tabulka 5: Příprava donanemabu

Dávka přípravku Kisunla (mg)	Objem přípravku Kisunla (ml)	Objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (ml)	Finální objem zředěného roztoku k podání infuze (ml)	Finální koncentrace zředěného roztoku (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml až 67,5 ml	35 ml až 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) až 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml až 135 ml	70 ml až 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) až 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1 050 mg	60 ml ^c	45 ml až 202,5 ml	105 ml až 262,5 ml	1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) až 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1 400 mg	80 ml ^d	60 ml až 270 ml	140 ml až 350 ml	1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) až 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a Finální koncentrace 4 mg/ml až 10 mg/ml

^b 2 injekční lahvičky přípravku Kisunla

^c 3 injekční lahvičky přípravku Kisunla

^d 4 injekční lahvičky přípravku Kisunla

Infuzní vak jemně obraťte, aby se obsah promíchal.

Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně 30 minut. Podejte celý infuzní roztok.

Na konci infuze linku propláchněte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pacienta je třeba po podání infuze pozorovat nejméně 30 minut.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Kisunla na trh v jednotlivých členských státech se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) s národní regulační autoritou dohodnout o obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních prostředků, způsobů distribuce a veškerých jiných aspektů. MAH musí také dohodnout podrobnosti programu kontrolovaného přístupu (CAP, controlled access program).

Program kontrolovaného přístupu je zaměřen na podporu bezpečného a účinného použití donanemabu potvrzením správného výběru pacientů na základě relevantní indikace nebo diagnózy, genetického

profilu a dostupného vyšetření MR. Všichni pacienti budou před zahájením léčby donanemabem registrováni v registračním systému CAP.

Edukační materiály jsou určeny ke vzdělávání zdravotnických pracovníků a pacientů/pečovatelů o potenciálu a rizikových faktorech rozvoje ARIA-E a ARIA-H včetně známek, příznaků a jejich zvládání.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby ve všech členských státech, v nichž je přípravek Kisunla uváděn na trh, měli před uvedením i po uvedení na trh všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat/používat přípravek Kisunla, přístup k následujícím edukačním materiálům:

- edukační materiály pro zdravotnické pracovníky,
- karta pacienta.

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky:

Edukační materiály pro předepisující lékaře a radiology musí obsahovat příručku pro zdravotnické pracovníky a kontrolní seznam předepisujícího lékaře, včetně následujících klíčových prvků:

Příručka pro zdravotnické pracovníky:

- Informace o podmínkách CAP pro donanemab. Léčba donanemabem má být podávána pod dohledem multidisciplinárního týmu vyškoleného v monitorování a léčbě ARIA a se zkušenostmi s detekcí a zvládáním reakcí souvisejících s infuzí, aby byla zajištěna odpovídající péče o pacienty léčené donanemabem.
- Používání donanemabu může způsobit rozvoj ARIA (typy – E nebo – H) a pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky naznačující ARIA.
- Příznaky ARIA mohou zahrnovat mimo jiné bolest hlavy, zvracení, poruchy rovnováhy, závrať, třes, zmatenost, poruchy zraku, poruchy řeči, zhoršení kognitivních funkcí, změnu vědomí a epileptické záchvaty, a mohou napodobovat cévní mozkovou příhodu nebo její příznaky.
- Reakce ARIA typu-E i-H lze klasifikovat jako mírné, středně těžké nebo těžké v závislosti na vyšetření MR, a jako symptomatické nebo asymptomatické podle klinických příznaků. Většina závažných reakcí ARIA se objevila do 12 týdnů od zahájení léčby. V případě ARIA-E je možné zvážit podpůrnou léčbu, včetně použití kortikosteroidů.
- Rizikové faktory pro vznik ARIA-E nebo – H zahrnují cerebrální mikrohemoragie před léčbou, superficiální siderózu a přítomnost alely ApoE ϵ 4 (riziko je vyšší u homozygotů než u heterozygotů) v porovnání s těmi, kteří nejsou nositeli této alely. Donanemab je indikován pro pacienty, kteří jsou heterozygoti nebo nejsou nositeli alely ApoE ϵ 4.
- Vyšetření přítomnosti alely ApoE ϵ 4 je před zahájením léčby donanemabem povinné, aby byla dostupná informace o riziku rozvoje ARIA.
- Léčba donanemabem má být zahájena nebo se v ní má pokračovat dle indikací a kontraindikací popsanych v bodech 4.1 a 4.3 SmPC.
- Doporučení ohledně dávkování a ukončení léčby u pacientů s ARIA-E a ARIA-H je třeba dodržovat tak, jak je popsáno v bodě 4.2 SmPC.
- U pacientů léčených donanemabem byly hlášeny případy ARIA-H a intracerebrálního krvácení většího než 1 cm. Při zvažování podání antitrombotik nebo trombolytických přípravků pacientovi léčenému donanemabem je třeba postupovat opatrně, protože to může zvýšit riziko krvácení do mozku, jak je popsáno v bodě 4.4 SmPC.
- Léčba donanemabem nesmí být zahájena u pacientů aktuálně užívajících antikoagulační léčbu.
- Při diferenciální diagnostice pacientů s příznaky podobnými cévní mozkové příhodě je nutné zvážit možnost ARIA.
- ARIA může způsobit fokální neurologické deficity podobné těm, které se vyskytují při ischemické cévní mozkové příhodě. Lékaři léčící ischemickou cévní mozkovou příhodu mají před podáním trombolytické terapie zvážit, zda symptomy u pacienta léčeného donanemabem

nejdou důsledkem ARIA. Vyšetření MR nebo identifikace vaskulární okluze mohou pomoci určit, že etiologií je spíše ischemická cévní mozková příhoda než ARIA, a následně usnadnit rozhodnutí o použití trombolitik nebo provedení trombektomie, je-li to vhodné.

- Účel a použití karty pacienta, včetně důležitosti mít kartu stále při sobě a poskytovat ji zdravotnickým pracovníkům v naléhavých situacích.

Kontrolní seznam předepisujícího lékaře:

Před zahájením léčby:

- Léčba donanemabem musí být u všech pacientů zahájena prostřednictvím registračního systému EU CAP zavedeného jako součást programu kontrolovaného přístupu.
- Testování přítomnosti alely ApoE ε4 je povinné za účelem posouzení rizika rozvoje ARIA. Použití donanemabu u pacientů, kteří jsou homozygoty pro ApoE ε4, není indikováno (viz bod 4.1 SmPC).
- Pacienti léčení donanemabem musí obdržet kartu pacienta a být informováni o rizicích tohoto léčivého přípravku.
- Před zahájením léčby donanemabem je nutné potvrdit přítomnost patologie beta-amyloidu a klinickou diagnózu mírné kognitivní poruchy nebo mírné demence v důsledku Alzheimerovy choroby.
- Před zahájením léčby (v průběhu 6 měsíců před zahájením léčby) je nutné provést vyšetření MR pro posouzení rizikových faktorů pro ARIA, včetně přítomnosti cerebrálních mikrohemoragií a superficiální siderózy. Použití donanemabu u pacientů s více než 4 mikrohemoragiemi nebo se superficiální siderózou je kontraindikováno.
- Léčba donanemabem nesmí být zahájena v případech kontraindikací popsaných v bodě 4.3 SmPC.

Monitorování v průběhu léčby:

- Léčba má pokračovat do vymizení amyloidních plaků (např. po 6 nebo 12 měsících, viz bod 5.1 SmPC), potvrzeného validovanou metodou. Maximální doba trvání léčby je 18 měsíců. Tato doba nesmí být překročena, i když není potvrzeno odstranění plaků.
- Vyšetření MR je třeba provést před podáním druhé, třetí, čtvrté a sedmé dávky. U pacientů s rizikovými faktory pro ARIA, jako jsou heterozygoti ApoE ε4, a u pacientů s předchozími příhodami ARIA v dřívější fázi léčby, je třeba provést další vyšetření MR po jednom roce léčby (před dvanáctou dávkou).
- V případě ARIA dodržujte doporučení pro přerušování podávání popsaná v bodě 4.2 SmPC. Pokud se objeví příznaky ARIA, je indikováno dodatečné vyšetření MR. Kontrolní vyšetření MR pro posouzení vymizení (ARIA-E) nebo stabilizace (ARIA-H) je třeba provést 2 až 4 měsíce po prvotním zjištění.
- V případě ARIA-E je možné zvážit podpůrnou léčbu včetně kortikosteroidů.
- Opětovné zahájení podávání nebo trvalé ukončení léčby po vymizení ARIA-E a stabilizaci ARIA-H má být vedeno klinickým úsudkem, včetně opětovného zhodnocení rizikových faktorů.
- Podávání donanemabu musí být trvale ukončeno, pokud se objeví závažná ARIA-E, závažná ARIA-H, intracerebrální krvácení větší než 1 cm nebo rekurentní symptomatické nebo radiograficky středně těžké až těžké příhody ARIA.

Karta pacienta:

Klíčové prvky určené pro pacienta/pečovatele:

- Kartu pacienta musí mít pacient/pečovatel stále při sobě a sdílet ji se všemi zdravotnickými pracovníky, kteří se podílejí na léčbě, včetně naléhavých situací.
- Léčba donanemabem může způsobit zobrazovací abnormality související s amyloidem (ARIA).
- Příznaky ARIA mohou zahrnovat bolest hlavy, zmatenost, závrať, změny vidění, nauzeu, afázii, slabost nebo epileptický záchvat.
- Pokud se objeví příznaky ARIA, pacienti mají vyhledat lékařskou pomoc či radu.

- Kontaktní údaje na rodinného příslušníka nebo pečovatele pro urgentní situace.
- Kontaktní údaje předpisujícího lékaře.

Klíčové prvky určené pro zdravotnické pracovníky zapojené do léčby pacienta:

- ARIA (detekovaná při vyšetření MR) může způsobit fokální neurologické příznaky podobné těm pozorovaným při ischemické cévní mozkové příhodě. Vzhledem k tomu, že ARIA se vyskytuje častěji během prvních 6 měsíců léčby donanemabem, měli by lékaři léčící ischemickou cévní mozkovou příhodu zvážit, zda příznaky nemohou být způsobeny ARIA, než přistoupí k podání trombolytické terapie u pacienta léčeného donanemabem (další podrobnosti viz SmPC přípravku Kisunla bod 4.4 ARIA a souběžná antitrombotická léčba).

Program kontrolovaného přístupu (CAP)

Držitel rozhodnutí o registraci si musí nechat schválit podrobnosti CAP příslušnou národní regulační autoritou a musí tento program implementovat na národní úrovni, aby bylo zajištěno, že program kontrolovaného přístupu (CAP) zvýší bezpečné a účinné používání donanemabu.

CAP zahrnuje následující klíčové principy, které budou začleněny do každého systému ve všech členských státech. Jedná se o:

- (1) omezení přístupu k donanemabu na předem vybraná centra, a
- (2) zavedení registračního systému na pomoc zdravotnickým pracovníkům při
 - i. posouzení způsobilosti pacienta,
 - ii. poskytnutí rychlého přístupu k edukačním materiálům, a
 - iii. potvrzení dodržování těchto materiálů.

CAP umožňuje předvýběr center, která splňují požadovaná kritéria, včetně předepisujících lékařů schopných posoudit vhodnost donanemabu, přístupu k validované metodě pro posouzení patologie amyloidu v mozku, přístupu k intravenózním infuzím, plánovaným i neplánovaným vyšetřením MR pro monitorování ARIA a testování ApoE ε4. Poté bude následovat distribuce léků do lékáren těchto vybraných center s přidruženými předepisujícími lékaři, kteří obdrželi edukační materiály pro zdravotnické pracovníky týkající se léčby donanemabem. Tito lékaři před podáním donanemabu pacientovi použijí registrační systém k

- potvrzení, že obdrželi požadovaný edukační materiál pro zdravotnické pracovníky a porozuměli mu,
 - potvrzení, že (anonymizovaný) pacient splňuje požadovaná kritéria způsobilosti podle informací o přípravku,
 - a k ověření, že byl pacient poučen o rizicích donanemabu a byla mu vydána karta pacienta.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Bezpečnostní registr pro charakterizaci ARIA u pacientů léčených donanemabem Držitel rozhodnutí o registraci provede observační studii s cílem poskytnout údaje o bezpečnosti donanemabu v běžné praxi, se zaměřením na charakterizaci výskytu a závažnosti symptomatické ARIA (primární cíl) a asymptomatické ARIA (sekundární cíl). Pacienti s výskytem ARIA budou sledováni za účelem posouzení léčebných postupů a vymizení (ARIA-E) nebo stabilizace (ARIA-H) v čase, a dále dopadu na dlouhodobé kognitivní výsledky a na progresi onemocnění. Dále bude popsán výskyt hypersenzitivních reakcí a intrakraniálního krvácení. Intrakraniální krvácení bude hodnoceno také v	Závěrečná zpráva: 31. prosince 2031

podskupině pacientů léčených současně antitrombotickou nebo trombolytickou léčbou.	
Sekundární databázová studie k charakterizaci pacientů léčených donanemabem Držitel rozhodnutí o registraci provede observační kohortovou studii s využitím sekundárních databází s cílem získat údaje o používání donanemabu v běžné praxi. Tato studie se zaměřuje na charakterizaci výskytu hypersenzitivních reakcí a příhod intrakraniálního krvácení, popis využití donanemabu a posouzení opatření, jako jsou výsledky vyšetření MR, charakteristika léčené populace a dávkovací schémata, za účelem podpory hodnocení účinnosti opatření k minimalizaci rizik.	Závěrečná zpráva: 31. prosince 2030

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisunla 350 mg koncentrát pro infuzní roztok
donanemab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg donanemabu ve 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina citronová (E 330), polysorbát 80 (E 433), natrium-citrát (E 331), sacharóza, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

350 mg/20 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.

Pouze pro jednorázové podání.

Neprotřepávejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/1926/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (s Blue Boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisunla 350 mg koncentrát pro infuzní roztok
donanemab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg donanemabu ve 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina citronová (E 330), polysorbát 80 (E 433), natrium-citrát (E 331), sacharóza, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
350 mg/20 ml
Vícečetné balení: 2 (2 balení po 1) injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Pouze pro jednorázové podání.
Neprotřepávejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/1926/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (bez Blue Boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kisunla 350 mg koncentrát pro infuzní roztok
donanemab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg donanemabu ve 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina citronová (E 330), polysorbát 80 (E 433), natrium-citrát (E 331), sacharóza, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička s 20 ml. Součást vícečetného balení, nesmí se prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.

Pouze pro jednorázové podání.

Neprotřepávejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/1926/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kisunla 350 mg sterilní koncentrát
donanemab
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

350 mg/20 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Kisunla 350 mg koncentrát pro infuzní roztok donanemab

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kisunla a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Kisunla podán
3. Jak se přípravek Kisunla podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kisunla uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kisunla a k čemu se používá

Léčivou látkou v přípravku Kisunla je donanemab. Patří do skupiny léků označovaných jako přípravky k léčbě demence. Donanemab je monoklonální protilátka, která má stejné účinky jako bílkovina, kterou si Vaše tělo přirozeně vytváří. Donanemab rozpoznává a váže se na konkrétní bílkovinu zvanou beta-amyloid, který se podílí na Alzheimerově chorobě. Vazbou na bílkovinu beta-amyloid je stimulován obranný (imunitní) systém těla, který bílkovinu odstraní.

Přípravek Kisunla se používá ke zpomalení progresu Alzheimerovy choroby u dospělých, u nichž dochází k abnormálnímu hromadění bílkoviny beta-amyloidu v mozku a mají buď mírnou poruchu kognitivních funkcí (potíže s myšlením, zapamatováním a rozhodováním), nebo mírnou demenci (ztrátu intelektuálních funkcí) v důsledku Alzheimerovy choroby, a kteří jsou nositeli jedné kopie genu pro apolipoprotein E4, zvaného také ApoE ε4, nebo nejsou nositeli tohoto genu. Lékař Vám provede vyšetření, aby bylo jisté, že je přípravek Kisunla pro Vás vhodný.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Kisunla podán

Nepoužívejte přípravek Kisunla

- jestliže jste alergický(á) na donanemab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste dříve měl(a) krvácení v mozku nebo pokud vyšetření magnetickou rezonancí (MR) prokáže malé tečky krvácení nebo tekutinu v mozku.
- jestliže máte problém s nekontrolovatelným krvácením.
- jestliže užíváte léky (antikoagulanty) k prevenci krevních sraženin.
- jestliže máte změny a poškození bílé hmoty mozku, což je světlá hmota obsahující nervová vlákna.
- jestliže máte nekontrolovaný vysoký krevní tlak.

- jestliže nemůžete podstoupit vyšetření MR, protože máte strach z uzavřených prostor (klaustrofobie), máte kovové implantáty nebo Vám bylo voperováno kovové zařízení pro řízení srdečního rytmu (kardiostimulátor).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Kisunla se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Reakce související s infuzí

Pokud u Vás dojde k alergické reakci v průběhu infuze (kapačky) přípravku Kisunla nebo krátce po ní, neprodleně to sdělte zdravotnickému pracovníku, který Vám přípravek Kisunla podává. Mezi příznaky patří zarudnutí, zimnice, pocit na zvracení, zvracení, pocení, bolest hlavy, tlak na hrudi, dušnost a změny krevního tlaku (viz také bod 4 Možné nežádoucí účinky).

Zobrazovací abnormality související s amyloidem (ARIA)

Přípravek Kisunla může vyvolat nežádoucí účinek označovaný jako zobrazovací abnormality související s amyloidem (ARIA). Jsou dva druhy ARIA:

- Ukládání tekutiny v jedné nebo více oblastech mozku (ARIA-E).
- Skvrny způsobené krvácením v mozku nebo na povrchu mozku (ARIA-H).

ARIA je nežádoucí účinek, k němuž obvykle dochází v časném průběhu léčby, obvykle v prvních 24 týdnech léčby. U většiny osob se příznaky neobjeví. V průběhu léčby přípravkem Kisunla se ale vyskytly případy ARIA, které vedly k závažným příznakům. Některé z těchto případů vedly k úmrtí. Obvykle se objevily v průběhu prvních 12 týdnů léčby.

Mezi příznaky ARIA patří bolest hlavy, zmatenost, pocit na zvracení, zvracení, poruchy rovnováhy, závrať, třes, změny vidění, poruchy řeči, epileptické záchvaty (křeče).

Pokud se u Vás objeví příznaky, které mohou být známkami ARIA, neprodleně to sdělte svému lékaři.

ARIA je viditelná na magnetické rezonanci (MR) mozku. Lékař Vám zajistí vyšetření MR v průběhu 6 měsíců před zahájením léčby, před druhou dávkou, před třetí dávkou před čtvrtou dávkou a před sedmou dávkou. Další vyšetření MR před dvanáctou dávkou (v jednom roce léčby) má být provedeno, pokud jste nositelem jedné kopie genu pro ApoE $\epsilon 4$, nebo pokud jste během léčby měl(a) ARIA. Další MR je možné provést kdykoli v průběhu léčby, pokud se u Vás objeví příznaky ARIA.

V závislosti na výsledcích vyšetření MR může lékař léčbu přípravkem Kisunla zastavit. Zastavení může být dočasné nebo trvalé.

Genetické rizikové faktory ARIA

Někteří lidé jsou nositeli určitého genu, zvaného apolipoprotein E4 (ApoE $\epsilon 4$). U těchto osob může být riziko rozvoje ARIA vyšší. Lékař Vás před zahájením léčby přípravkem Kisunla vyšetří, zda jste nositelem genu ApoE $\epsilon 4$.

Další rizikové faktory ARIA

U osob, které v minulosti prodělaly krvácení do mozku, může být riziko rozvoje ARIA vyšší. Lékař před tím, než bude možné léčbu přípravkem Kisunla zahájit, toto zkontroluje provedením vyšetření MR.

Vyšetření na tau

Jestliže to lékař bude považovat za nutné, může provést test na tau. Tau je určitá bílkovina v mozku, která se také podílí na Alzheimerově chorobě. U určité hladiny této bílkoviny by přípravek Kisunla mohl účinkovat lépe.

Děti a dospívající

Přípravek Kisunla se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let. V této věkové skupině nebylo použití přípravku hodnoceno.

Downův syndrom

Přípravek Kisunla se nemá užívat u pacientů s Alzheimerovou chorobou spojenou s Downovým syndromem. U těchto pacientů nebylo použití přípravku hodnoceno.

Další léčivé přípravky a přípravek Kisunla

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Před tím, než Vám bude přípravek Kisunla podán, zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte léky k zamezení tvorby krevních sraženin (zvaná antikoagulancia). Přípravek Kisunla nesmí být současně s těmito léky používán.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnění, pak se dříve, než začnete tento lék používat, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Účinky přípravku Kisunla u těhotných žen nejsou známy. Použití přípravku Kisunla v těhotenství je třeba se vyhnout.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé nežádoucí účinky přípravku Kisunla, jako jsou příznaky ARIA (například změny vidění, změny vědomí a epileptické záchvaty), mohou ovlivnit schopnost pacienta (pacientky) řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Kisunla obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 1 400mg dávce. To odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Před tím, než Vám bude přípravek Kisunla podán, je smíchán s roztokem, který může obsahovat sodík. Pokud držíte dietu s nízkým obsahem soli, promluvte si se svým lékařem.

Přípravek Kisunla obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 16 mg polysorbátu 80 v jedné 1 400mg dávce přípravku, což odpovídá přibližně 0,23 mg/kg. Polysorbáty mohou vyvolat alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Karta pacienta

Lékař Vám vydá kartu pacienta, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti. Je důležité mít tuto kartu pacienta vždy u sebe a ukázat ji svému partnerovi či pečovateli. Kartu pacienta je také nutné sdílet s dalšími zdravotnickými pracovníky, kteří se podílejí na Vaší léčbě, a to i v naléhavých situacích.

3. Jak se přípravek Kisunla podává

Přípravek Kisunla bude podáván pod dohledem zdravotnického pracovníka. Před zahájením léčby přípravkem Kisunla je nutné, aby Vám v průběhu posledních 6 měsíců bylo provedeno vyšetření MR mozku, a dále budete vyšetřen(a) zda jste nositelem genu ApoE ε4 (viz bod 2 Upozornění a opatření).

Dávka

Na začátku léčby přípravkem Kisunla obdržíte v první infuzi dávku 350 mg, v druhé infuzi dávku 700 mg a ve třetí infuzi dávku 1 050 mg. Infuze se podává jednou za čtyři týdny. Dávka je poté zvýšena na 1 400 mg, která se podává jednou za čtyři týdny.

Přípravek Kisunla se podává infuzí (kapačkou) do žíly na paži (nitrožilní infuzí) po dobu nejméně 30 minut. Po každé infuzi budete po dobu nejméně 30 minut sledován(a) kvůli alergickým reakcím.

Kdy přestat přípravek Kisunla používat

Lékař rozhodne, jak dlouho budete přípravkem Kisunla léčen(a). Celková doba léčby přípravkem Kisunla však nesmí přesáhnout 18 měsíců.

Jestliže jste obdržel(a) více přípravku Kisunla, než jste měl(a)

Tento přípravek Vám bude podávat zdravotnický pracovník. Pokud se domníváte, že Vám bylo omylem podáno příliš mnoho přípravku Kisunla, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) nebo vynechal(a) dávku přípravku Kisunla

Jestliže zapomenete na návštěvu, při níž Vám má být přípravek Kisunla podán, nebo ji promeškáte, co nejdříve si domluvte další návštěvu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví následující nežádoucí účinky, ihned to sdělte svému lékaři:

U více než 1 osoby z 10 se může objevit následující nežádoucí účinek:

Případy ARIA, které vedly k závažným příznakům. Některé z těchto případů vedly k úmrtí. Příznaky zahrnují bolest hlavy, zmatenost, pocit na zvracení, zvracení, poruchy rovnováhy, závrať, třes, změny vidění, poruchy řeči, pocit na omdlení, změny vědomí, epileptické záchvaty.

U více než 1 osoby ze 100 se může objevit následující nežádoucí účinek:

Alergická reakce v průběhu podávání tohoto přípravku nebo krátce poté. Příznaky zahrnují zarudnutí, zimnici, pocit na zvracení, pocení, bolest hlavy, tlak na hrudi, obtíže s dýcháním, bolest svalů, změny krevního tlaku.

Pokud se v průběhu infuze kterýkoli z těchto příznaků objeví, podávání infuze musí být neprodleně zastaveno.

Nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- otok nebo ukládání tekutiny v mozku (ARIA-E),
- krvácení nebo ukládání železa v mozku (ARIA-H),
- bolest hlavy.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- krvácení v mozku,
- pocit na zvracení,
- zvracení,
- alergické reakce a další reakce v důsledku infuze.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- náhlá, závažná alergická reakce se ztíženým dýcháním, otokem, závratí, rychlým srdečním tepem, pocením a ztrátou vědomí (anafylaktická reakce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kisunla uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem, neprotřepávejte.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Kisunla může být uchováván mimo chladničku až 3 dny při pokojové teplotě do 25 °C.

Tento přípravek se nesmí používat, pokud je zakalený nebo obsahuje viditelné částice.

Přípravek Kisunla nevyhazujte do odpadních vod nebo domácího odpadu. Za správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku odpovídá zdravotnický pracovník. Toto opatření pomáhá chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kisunla obsahuje

- Léčivou látkou je donanemab.
Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg donanemabu ve 20 ml (17,5 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou kyselina citronová (E 330), polysorbát 80 (E 433), natrium-citrát (E 331), sacharóza, voda pro injekci.

Jak přípravek Kisunla vypadá a co obsahuje toto balení

Kisunla koncentrát pro infuzní roztok je roztok v injekční lahvičce z čirého skla. Může být bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý. Velikost balení: 1 injekční lahvička a vícečetné balení 2 (2 balení po 1) injekční lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eli Lilly Nederland B.V
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nizozemsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357-22-715000

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Ředění před intravenózní infuzí

1. Infuzní roztok připravujte za použití aseptických technik, aby byla zjištěna sterilita připraveného roztoku.
2. Před přípravou nechte donanemab ustálit při pokojové teplotě po dobu přibližně 30 minut.
3. Zkontrolujte obsah injekční lahvičky. Koncentrát musí být čirý, bezbarvý až světle žlutý či světle hnědý a nesmí obsahovat viditelné částice. V opačném případě musí být zlikvidován.
4. Pomocí vhodné velikosti jehly odeberte požadovaný objem donanemabu a přeneste jej do infuzního vaku.
 - Pro 350 mg donanemabu: 20 ml
 - Pro 700 mg donanemabu: 40 ml
 - Pro 1 050 mg donanemabu: 60 ml
 - Pro 1 400 mg donanemabu: 80 ml

Koncentrát má být ředěn pouze v infuzních vacích obsahujících injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Finální koncentrace po naředění je přibližně 4 mg/ml až přibližně 10 mg/ml. Pro ředění používejte pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

5. Infuzní vak jemně obraťte, aby se obsah promíchal.

Podání naředěného roztoku

6. Sadu pro intravenózní podání (infuzní linku) je třeba připojit k připravenému infuznímu vaku a linku je třeba propláchnout. Infuze musí být podávána po dobu alespoň 30 minut.
7. Na konci infuze se ujistěte propláchnutím infuzní linky injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), že byla podána celá dávka. Proplachovací roztok je třeba podávat stejnou rychlostí, jako byl podáván přípravek Kisunla. Doba potřebná k propláchnutí roztoku přípravku Kisunla z infuzní linky se počítá navíc k 30 minutám minimální doby podávání infuze.
8. Pacienta je třeba po podání infuze pozorovat nejméně 30 minut.

Oddělte tuto část příbalové informace a mějte ji stále u sebe.

KARTA PACIENTA

KISUNLA (donanemab) 350 mg koncentrát pro infuzní roztok

Důležité bezpečnostní informace
Zobrazovací abnormality související s amyloidem (ARIA)

Noste tuto kartu stále u sebe.

Tento dokument obsahuje důležité informace, které je potřeba znát před zahájením, během a po ukončení léčby přípravkem Kisunla.

- Tuto kartu pacienta mějte vždy u sebe a sdílejte ji s dalšími zdravotnickými pracovníky, kteří Vás léčí nebo o Vás pečují, a to i v mimořádných situacích.
- Informujte každého lékaře, který Vás ošetřuje, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Kisunla (donanemab).

Lékař Vám má předat příbalovou informaci pro pacienta. Pokud se tak nestalo, požádejte o ni. Pečlivě si ji přečtěte, uschovejte ji pro budoucí použití a ukažte ji své rodině/pečovateli.

Důležité kontaktní informace

Vaše jméno:

Jméno lékaře (který přípravek Kisunla předepsal):

Telefonní číslo lékaře:

Jméno rodinného příslušníka nebo pečovatele (v případě nouzové situace):

Telefonní číslo rodinného příslušníka nebo pečovatele:

Přípravek Kisunla a riziko otoku mozku a krvácení do mozku (ARIA)

- Přípravek Kisunla může způsobit nežádoucí účinek označovaný jako zobrazovací abnormality související s amyloidem (ARIA).
- Příznaky ARIA mohou zahrnovat:
 - bolest hlavy
 - zmatenost
 - závrať
 - změny vidění
 - pocit na zvracení
 - poruchy řeči
 - slabost
 - epileptické záchvaty
- Lékař Vám zajistí vyšetření magnetickou rezonancí (MR) do 6 měsíců před zahájením léčby, před 2., 3., 4. a 7. dávkou donanemabu. Vyšetření MR před 12. dávkou má být provedeno, pokud jste nositelem jedné kopie genu ApoE ε4 nebo pokud jste během léčby prodělal(a) ARIA. Jedná se o rutinní bezpečnostní sledování za účelem zjištění případného výskytu ARIA, proto se dostavte na všechna vyšetření MR. Další vyšetření mohou být provedena kdykoli během léčby, pokud to lékař uzná za potřebné.

Pokud se u Vás po léčbě objeví některý z výše uvedených příznaků nebo nové neurologické příznaky (jako je slabost, necitlivost, náhlá změna osobnosti, špatná koordinace nebo problémy s řečí a vyjadřováním), vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc a nepokoušejte se příznaky zvládnout sám (sama).

Pro lékaře, kteří se podílejí na Vaší léčbě

- ARIA (zjištěná magnetickou rezonancí) může způsobit neurologické deficity podobné těm, které jsou pozorovány u ischemické cévní mozkové příhody.
- ARIA se vyskytuje častěji během prvních 6 měsíců léčby donanemabem; lékaři léčící ischemickou cévní mozkovou příhodu musí zvážit, zda tyto příznaky nemohou být způsobeny ARIA, než přistoupí k podání trombolytické léčby pacientovi léčenému přípravkem Kisunla (další podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku Kisunla).