

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kisunla 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab er et rekombinant monoklonalt humaniseret antistof produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 20 ml indeholder 11,5 mg natrium og 4 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til svagt gul til svagt brun med en pH-værdi på 5,5 – 6,5 og en osmolaritet på ca. 300 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Donanemab er indiceret til behandling af voksne patienter med klinisk diagnosticeret let kognitiv svækkelse og let demens som følge af Alzheimers sygdom (tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom), som er apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) heterozygot eller ikke-bærere, og som har bekræftet amyloid patologi (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers sygdom (AD), og som har rettidig adgang til magnetisk resonansbilleddannelse (MR-skanning). Donanemab skal administreres under opsyn af et tværfagligt team, som er oplært i påvisning, monitorering og håndtering af amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA) og har erfaring med at påvise og håndtere infusionsrelaterede reaktioner (IRR).

Patienter i behandling med donanemab skal have patientkortet udleveret og informeres om risiciene ved donanemab (se også indlægssedlen).

ApoE ϵ 4-test

ApoE ϵ 4-genotype skal bestemmes ved brug af en CE-mærket *in vitro*-diagnosticeringstest (IVD) med det tilsvarende erklærede formål. Hvis en CE-mærket IVD ikke er tilgængelig, skal en alternativ valideret test anvendes (se pkt. 5.1).

Test for ApoE ε4-status skal foretages før behandling med donanemab initieres for at få information om risikoen for at udvikle ARIA (se pkt. 4.1 og 4.4). Før testen skal patienterne have passende rådgivning og give samtykke i overensstemmelse med nationale eller lokale retningslinjer, alt efter hvad der er relevant.

Dosering

Påvist beta-amyloid, forenelig med AD, skal bekræftes ved brug af en valideret test (f.eks. Positron Emissions Tomografi [PET]-skanning, cerebrospinalvæske [CSF] eller en anden passende test).

Donanemab bør administreres hver 4. uge. Den anbefalede dosis af donanemab er 350 mg ved den første dosis, 700 mg ved den anden dosis, 1.050 ved den tredje dosis, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge. Behandlingen skal opretholdes, indtil *clearance* af amyloide plaques (f.eks. ved 6 eller 12 måneder, se pkt. 5.1), bekræftet ved brug af en valideret metode. Den maksimale behandlingsvarighed er 18 måneder, hvilket ikke skal overskrides, selv hvis *clearance* af plaque ikke er bekræftet.

Benefit/risk-forholdet af behandlingen skal revurderes med regelmæssige intervaller på individuel basis og i betragtning af hastigheden af sygdomsprogression.

Det skal overvejes at seponere behandlingen inden den 18 måneders maksimale behandlingstid er nået, hvis patienten udvikler moderat AD.

Glemt dosis

Hvis en infusion glemmes, skal administrationen genoptages så hurtigt som muligt hver 4. uge med samme dosis.

Monitorering, afbrydelse af dosering og seponering af behandlingen ved amyloid-relaterede billedannelsesabnormiteter

Donanemab kan forårsage ARIA, karakteriseret som ARIA med ødem (ARIA-E), som kan observeres på MR-skanninger som hjerneødem eller sulkale effusioner, og ARIA med hæmosiderin-aflejring (ARIA-H), som omfatter mikrobldning og superficiel siderose. Udover ARIA er der forekommet intracerebrale blødninger med en diameter større end 1 cm hos patienter behandlet med donanemab.

En nylig (højst 6 måneder gammel) MR-skanning af hjernen skal foreligge før behandlingsstart med donanemab, for at evaluere for pre-eksisterende ARIA. Der skal foretages en MR-skanning før den anden dose (ved 1 måned), før den tredje dose (ved måned 2), før den fjerde dose (ved måned 3) og før den syvende dose (ved måned 6). En yderligere MR-skanning bør foretages ved ét års behandling (før den tolvte dose) hos patienter med riskofaktorer for ARIA, såsom ApoE ε4 heterozygot og/eller patienter som har haft ARIA-hændelser tidligere i behandlingen. Hvis en patient på hvilket som helst tidspunkt under behandlingen får symptomer, der tyder på ARIA, skal der foretages en klinisk evaluering, herunder en MR-skanning (se pkt. 4.4).

Anbefalingerne for afbrydelse af dosering eller seponering af behandlingen hos patienter med ARIA-E og ARIA-H er angivet i tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger hos patienter med ARIA-E og ARIA-H

Klinisk symptom	Alvorlighedsgrad ^a af ARIA-E og ARIA-H på MR-skanning		
	Let	Moderat	Alvorlig
Asymptomatisk	Overvej at afbryde dosering	Afbryd dosering	Seponér dosering
Symptomatisk	Afbryd dosering	Afbryd dosering	Seponér dosering

^a Se tabel 2 for kriterier for klassificering af ARIA-MR-radiografisk alvorlighedsgrad

I tilfælde af asymptomatisk let ARIA skal afbrydelse af dosering overvejes baseret på radiologiske karakteristika af ARIA, antal ARIA-tilfælde og klinisk tilstand.

I tilfælde af asymptomatisk moderat ARIA og symptomatisk let/moderat ARIA skal dosering afbrydes, indtil MR-skanning viser radiografisk resolution (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H), og eventuelle symptomer har fortaget sig. En opfølgende MR-skanning skal foretages 2 – 4 måneder efter initial identifikation, for at vurdere resolution (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H). Genoptagelse af dosering eller permanent seponering efter resolution af ARIA-E og stabilisering af ARIA-H skal bestemmes ud fra en klinisk vurdering, herunder en revurdering af risikofaktorer (se pkt. 4.4). Understøttende standardbehandling, herunder kortikosteroider, kan overvejes i tilfælde af ARIA-E (se pkt. 4.8).

I tilfælde af radiografisk eller symptomatisk alvorlig ARIA-E eller ARIA-H, skal behandlingen med donanemab seponeres permanent.

Donanemab skal tilmed seponeres permanent efter klinisk alvorlig ARIA-E, alvorlig ARIA-H eller intracerebral blødning større end 1 cm.

Klinisk dømmekraft bør anvendes til at vurdere, om dosering skal fortsættes hos patienter med tilbagevendende ARIA. Behandling med donanemab skal seponeres efter tilbagevendende symptomatiske eller radiografiske moderate eller alvorlige ARIA-hændelser.

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende donanemab hos den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom.

Administration

Donanemab er kun til intravenøs anvendelse. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug. Den fortyndede opløsning skal administreres over en periode på mindst 30 minutter. Patienterne skal observeres efter infusion i mindst 30 minutter. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- MR-skanningsfund ved *baseline*, af tidligere intracerebral blødning, flere end 4 mikrobloodninger, superficiel siderose eller vasogent ødem (ARIA-E), eller andre fund, som tyder på cerebral amyloid angiopati (CAA) (se pkt. 4.4).
- Patienter med blødersygdomme, som ikke er under tilstrækkelig kontrol.
- Initiering hos patienter som er i aktiv behandling med antikoagulantia (se pkt. 4.4).
- Alvorlig hvid substanssygdom (se pkt. 4.4).
- Patienter med dårligt kontrolleret hypertension.
- Tilstande, der ikke tillader vurdering ved MR-skanning, herunder klaustrofobi eller tilstedeværelsen af metal (ferromagnetiske) implantater/hjertepacemaker.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Program for kontrolleret adgang

For at fremme sikker og effektiv anvendelse af donanemab skal behandlingsstart hos alle patienter ske gennem et centralt registreringssystem implementeret som en del af et program for kontrolleret adgang.

Undervisningsmateriale

Ordinerende læger skal være bekendt med undervisningsmaterialet, der er udarbejdet til påvisning og håndtering af ARIA, og drøfte fordele og risici ved behandlingen med donanemab med patienten/omsorgspersonen. MR-skanninger og tegn eller symptomer på bivirkninger samt hvornår patienten skal søge hjælp hos en sundhedsperson, skal også drøftes med patienten. Patienten vil få udleveret patientkortet og blive bedt om altid at have kortet på sig.

Beta-amyloid patologi

Tilstedeværelse af beta-amyloid patologi skal bekræftes ved brug af en egnet test før behandlingsstart.

Amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA)

ARIA-H forekommer generelt i forbindelse med forekomst af ARIA-E.

ARIA er meget almindeligt observeret i kliniske studier med donanemab. ARIA forekommer sædvanligvis tidligt i behandlingen og er sædvanligvis asymptomatisk. Når ARIA er tilstede, kan rapporterede symptomer forbundet blandt andet omfattet hovedpine, forvirring, kvalme, opkastning, ustabilitet, svimmelhed, rysten, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forværring af kognitiv funktion, bevidsthedsændring og krampeanfald. Symptomer associeret med ARIA forsvinder sædvanligvis over tid (se pkt. 4.8). Efter en initial hændelse af ARIA forekommer tilbagefald ved genoptagelse af behandlingen med donanemab med hyppigheden ”meget almindelig”; 24,3 % hos dem med ARIA-E og 35,9 % hos dem med ARIA-H (se pkt. 4.8). Der er observeret alvorlige tilfælde af ARIA, og nogle har været fatale (se pkt. 4.8). ARIA kan påvises ved MR-skanning, og mens ARIA-E typisk forsvinder på skanninger, kan ARIA-H vedvare og blive stabilt.

De fleste ARIA-hændelser blev først observeret inden for 24 uger efter behandlingsstart. De mest alvorlige ARIA-hændelser forekom inden for 12 uger efter behandlingsstart. Adgang til MR-skanning skal være tilgængelig i behandlingsperioden med donanemab. Grundet allerede eksisterende risikofaktorer, er patienter, som er egnede til amyloidbehandlinger, også i risiko for spontan ARIA. ARIA skal overvejes som en mulig ætiologi for neurologiske symptomer.

Fordele ved donanemab til behandling af AD og den potentielle risiko for alvorlige bivirkninger associeret med ARIA bør overvejes, når det besluttes at initiere behandling med donanemab (se pkt. 4.8).

Monitorering for ARIA ved MR-skanning

Det anbefales, at foretage en MR-skanning af hjernen ved *baseline* og periodisk monitorering med MR-skanning (se pkt. 4.2). Udvidet klinisk opmærksomhed med henblik på at opdage ARIA anbefales i de første 24 uger af behandlingen med donanemab.

Hvis en patient får symptomer, der tyder på ARIA (se pkt. 4.8), skal der foretages en klinisk evaluering, herunder yderligere MR-skanning (se pkt. 4.2 og 4.4 "Amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA)").

Anbefalinger vedrørende afbrydelse af dosering og seponering af behandlingen hos patienter med ARIA

Hvis symptomer på ARIA-H opstår, sker det ofte samtidig med ARIA-E og håndteres på samme måde som ARIA-E. Anbefalingerne for afbrydelse af dosering og seponering af behandlingen hos patienter med ARIA-E og ARIA-H er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Donanemab skal seponeres permanent, hvis der opstår alvorlig ARIA-E, alvorlig ARIA-H, intracerebral blødning større end 1 cm, eller tilbagevendende symptomatiske eller radiografiske moderate eller alvorlige ARIA-hændelser.

Radiografisk alvorlighedsgrad

Den radiografiske alvorlighedsgrad af ARIA associeret med donanemab blev klassificeret i henhold til kriterierne vist i tabel 2.

Tabel 2: MR-klassificeringskriterier for ARIA

ARIA-type	Radiografisk alvorlighedsgrad		
	Let	Moderat	Alvorlig
ARIA-E	FLAIR-hyperintensitet begrænset til sulcus og/eller hvid substans i cortex/subcortex på ét område < 5 cm	FLAIR-hyperintensitet 5 til 10 cm i den største dimension (enkelt område), eller mere end 1 område involveret, som hver måler < 10 cm	FLAIR hyperintensitet > 10 cm med associeret gyral hævelse og sulcal udslettelse. Der kan bemærkes et eller flere separate/uafhængige involverede områder
ARIA-H mikrobldning	≤ 4 nye tilfælde af mikrobldninger	5 - 9 nye tilfælde af mikrobldninger	≥ 10 nye tilfælde af mikrobldninger
ARIA-H superficiel siderose	1 nyt eller øget fokalt område med superficiel siderose	2 nye eller øgede fokale områder med superficiel siderose	> 2 nye eller øgede fokale områder med superficiel siderose

Forkortelser: FLAIR = væskedæmpet inversionsgendannelse (*fluid-attenuated inversion recovery*); ARIA-E = amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter-ødem/effusioner; ARIA-H = amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter-blødning/hemosiderinaflejring

ApoE ε4-bærerstatus og risiko for ARIA

ApoE ε4-bærere har en højere hyppighed (flere homozygote end heterozygote) af ARIA-E og ARIA-H, herunder alvorlig og symptomatisk ARIA, sammenlignet med ikke-bærere. Donanemab er ikke indiceret hos patienter, som er ApoE ε4 homozygote (se pkt. 4.1). Test for ApoE ε4-bærerstatus skal foretages før behandlingsstart for at få kendskab til risikoen for at udvikle ARIA (se pkt. 4.2). Før testen skal ordinerende læger drøfte risikoen for ARIA på tværs af genotyper med patienten.

Øget risiko for intracerebral blødning

Der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende donanemab hos patienter med faktorer, der indikerer en øget risiko for intracerebral blødning.

Der er forekommet intracerebrale blødninger med en diameter større end 1 cm, herunder fatale hændelser, hos patienter behandlet med donanemab (se pkt. 4.8).

Samtidig behandling med antitrombotika

Anvendelse af antitrombotiske lægemidler ved *baseline* (acetylsalicylsyre, andre trombocythæmmere eller antikoagulantia) var tilladt i kliniske studier med donanemab. Størstedelen af eksponeringer for antitrombotika var for acetylsalicylsyre.

Patienter, behandlet med donanemab og et antitrombotisk lægemiddel (acetylsalicylsyre, andre trombocythæmmere eller antikoagulantia), viste ikke en øget hyppighed af ARIA. Antallet af hændelser og den begrænsede eksponering for antitrombotiske lægemidler der ikke var acetylsalicylsyre, begrænser endelige konklusioner om risikoen for ARIA eller intracerebral blødning hos patienter, som anvender antitrombotiske lægemidler.

Da intracerebrale blødninger med en diameter større end 1 cm er observeret hos patienter i behandling med donanemab og hos patienter, som anvender antitrombotiske lægemidler under behandlingen med donanemab, skal der udvises yderligere forsigtighed, når det overvejes at administrere antitrombotiske lægemidler eller et trombolytisk lægemiddel (f.eks. vævsplasminogenaktivator) hos en patient, som allerede er i behandling med donanemab:

- Hvis det er nødvendigt at initiere behandling med antikoagulantia under behandling med donanemab (f.eks. ved arteriel trombotisk hændelse, akut lungeemboli eller andre livstruende indikationer), skal behandlingen med donanemab pauseres. Donanemab kan genoptages, hvis behandling med antikoagulantia ikke længere er medicinsk indiceret. Samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre eller anden trombocythæmmende behandling i de kliniske studier er tilladt.
- Selvom der kun var begrænset eksponering for trombolytiske lægemidler i de kliniske studier, er der en plausibel risiko for alvorlig intrakraniell blødning som følge af samtidig anvendelse af trombolytiske lægemidler. Anvendelse af trombolytiske lægemidler skal undgås, undtagen ved umiddelbart livstruende indikationer uden behandlingsalternativer (f.eks. lungeemboli med hæmodynamisk kompromittering), når fordelene kan opveje risiciene. Fordelene og risiciene ved behandlingen skal individuelt genovervejes af speciallægen og patienten.

ARIA kan forårsage fokale neurologiske udfald svarende til dem observeret ved et iskæmisk slagtilfælde. Læger, som behandler iskæmisk slagtilfælde, skal overveje, hvorvidt sådanne symptomer kan skyldes ARIA, inden de giver trombolytisk behandling til en patient, som er i behandling med donanemab. MR-skanning eller identifikation af vaskulær okklusion kan hjælpe med at identificere, at iskæmisk slagtilfælde snarere end ARIA er ætiologien, og informere om brug af trombolytiske lægemidler eller trombektomi, alt efter hvad der er relevant.

Behandling med donanemab skal ikke initieres hos patienter, som er i aktiv behandling med antikoagulantia (se pkt. 4.3).

Andre risikofaktorer for ARIA og intracerebral blødning

I de kliniske studier med donanemab er donanemabs sikkerhed ikke klarlagt hos patienter, hvis MR-skanning ved *baseline* viste ARIA-E, mere end 4 mikrobloodninger, mere end 1 område med superficiel siderose, alvorlig hvid substanssygdom eller intracerebral blødning større end 1 cm (se pkt. 4.3). En højere hyppighed af ARIA er blevet observeret hos patienter med cerebral mikrobloodning og/eller superficiel siderose før behandling. Behandling med donanemab er kontraindiceret hos patienter med superficiel siderose ved *baseline* og hos patienter med > 4 mikrobloodninger ved *baseline* (se pkt. 4.3). Tilstedeværelse af et ApoE ε4-allel er associeret med CAA, som giver øget risiko for intracerebral blødning.

Individuel benefit-risk baseret på tau-patologi

Benefit/risk-forholdet kan afhænge af niveauet af tau ved *baseline*. Der er observeret numerisk højere effekt-niveauer hos patienter med lavt-middel tau-niveau sammenlignet med højt tau-niveau (se pkt. 5.1). Den kliniske effekt hos patienter med ingen eller meget lave niveauer af tau er ikke klarlagt. Hvis test af tau-patologi foretages, skal resultaterne tages i betragtning i drøftelser om benefit/risk for den enkelte patient.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner har været almindeligt observeret ved administration af donanemab (se pkt. 4.8). Disse reaktioner kan i usædvanlige tilfælde være alvorlige eller livstruende og/eller omfatte anafylaksi, og forekommer typisk under infusion eller inden for 30 minutter efter infusion. Tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte erythema, kulderystelser, kvalme, opkastning, svedtendens, hovedpine, trykken for brystet, dyspnø og ændringer i blodtrykket.

Administration af donanemab skal straks seponeres, og passende behandling skal igangsættes i tilfælde af alvorlige infusionsrelaterede reaktioner eller som klinisk indiceret.

Immunogenicitet

I placebokontrollerede kliniske studier udviklede 88,1 % af patienterne behandlet med donanemab antistoffer mod lægemidlet (ADA), og alle patienter med ADA havde neutraliserende antistoffer. Alle patienter, som rapporterede infusionsrelaterede reaktioner, havde ADA. Højere ADA-titer var associeret med øget incidens af infusionsrelaterede reaktioner/umiddelbare overfølsomhedshændelser.

Patienter, som blev ekskluderet fra kliniske studier (se også pkt. 5.1)

Patienter med Downs syndrom kan være associeret med en højere forekomst af CAA- og ARIA-hændelser. Patienter med Downs syndrom er ikke blevet undersøgt i kliniske studier med donanemab. Sikkerhed og effekt af donanemab hos disse patienter er ukendt.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 46 mg natrium pr. 1.400 mg dosis, hvilket svarer til 2 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for voksne.

Ved klargøring med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, vil mængden af natrium, der tilføres af fortyndingsmidlet med natriumklorid, variere fra 53 mg (for en 350 mg dosis fortyndet til 10 mg/ml) til 956 mg (for en 1.400 mg dosis fortyndet til 4 mg/ml), svarende til 3 % – 48 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag. Dette er ud over den mængde, som lægemidlet bidrager med.

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 16 mg polysorbat 80 i hver 1.400 mg dosis af lægemidlet, hvilket svarer til ca. 0,23 mg/kg. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Ingen farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner forventes baseret på donanemabs egenskaber.

ARIA-H og intracerebrale blødninger med en diameter større end 1 cm er observeret hos patienter i behandling med donanemab. Der skal derfor udvises forsigtighed, når det overvejes at administrere antitrombotiske lægemidler, da risikoen for intracerebrale blødninger kan være øget ved anvendelse af donanemab (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller begrænset mængde data fra brugen af donanemab hos gravide kvinder. En evidensbaseret tilgang indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige reproduktionstoksikologiske effekter (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning er det at foretrække at undgå anvendelse af donanemab under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om donanemab udskilles i human mælk. Humant immunglobulin G (IgG) er kendt for at blive udskilt i modermælk i de første dage efter fødslen og falder til lave koncentrationer kort efter. En risiko for spædbørn som ammes kan derfor ikke udelukkes under denne korte periode. Derefter kan brug af donanemab kun overvejes under amning, hvis det er klinisk nødvendigt.

Fertilitet

Der er ingen data om donanemabs effekt på human fertilitet. Der er ikke udført dyrestudier med donanemab for at teste potentiel nedsat fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Donanemab påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis neurologiske udfald opstår, f.eks. synsforstyrrelser, bevidsthedsændringer og krampeanfald (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I et placebokontrolleret pivotalt studie, herunder patienter med let kognitiv svækkelse som følge af Alzheimers sygdom eller let Alzheimers sygdom (se pkt. 5.1), fik i alt 853 voksne forsøgspersoner mindst én dosis donanemab. Af disse, tilhørte 710 deltagere den indicerede population (ApoE ε4 heterozygot og ikke-bærere).

Baseret på ApoE ε4-bærerstatus hos patienterne behandlet med donanemab, var 29,9 % (255/853) ikke-bærere, 53,0 % (452/853) heterozygot og 16,8 % (143/853) homozygot. Med undtagelse af ARIA-hændelser var sikkerhedsprofilen lignende på tværs af genotyper.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) og hovedpine (14,6 %). De vigtigste alvorlige bivirkninger var: Alvorlig ARIA-E (1,3 %), alvorlig ARIA-H (0,3 %) og alvorlig overfølsomhed, herunder infusionsrelaterede reaktioner (0,4 %). Anafylaktiske reaktioner blev ikke almindeligt rapporteret (0,4 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier med donanemab (tabel 3) er opstillet efter MedDRA systemorganklasser. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne rangeret efter hyppighed, med de hyppigste bivirkninger først. Desuden er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 3. Bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikroblødning Superficiel siderose Hovedpine	Intrakraniell blødning ^c	
Mave-tarm-kanalen		Kvalme Opkastning	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelateret reaktion ^d Overfølsomhed	Anafylaktisk reaktion

^a Vurderet ved MR-skanning.

^b Symptomer kan omfatte hovedpine, forvirring, kvalme, opkastning, ustabilitet, svimmelhed, rysten, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forværring af kognitiv funktion, bevidsthedsændring og krampeanfald.

^c Omfatter subduralt hæmatom, subaraknoidalblødning, cerebral blødning, hæmoragisk slagtilfælde og cerebrovaskulær hændelse.

^d Tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed kan omfatte erythema, kulderystelser, kvalme, opkastning, svedtendens, hovedpine, trykken for brystet, dyspnø og ændringer i blodtrykket.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter i den indicerede population

I det pivotale placebokontrollerede studie, hvor donanemab blev administreret ved doseringsregimet 700 mg hver 4. uge ved de første 3 doser, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, blev ARIA (ARIA-E eller ARIA-H) observeret hos 33 % (234/710) af patienterne, som er ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere, behandlet med donanemab, sammenlignet med 13,5 % (98/728) af patienterne, som er heterozygote og ikke-bærere, som fik placebo. Alvorlige ARIA-hændelser blev rapporteret hos 1,4 % (10/710) af patienterne behandlet med donanemab. Fatale tilfælde af ARIA grundet donanemab var ikke almindelige i det pivotale studie (0,4 %, tre patienter). Kliniske symptomer associeret med ARIA-E forsvandt hos ca. 80 % af patienterne. Symptomer på ARIA-E kan omfatte hovedpine, forvirring, kvalme, opkastning, ustabilitet, svimmelhed, rysten, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forværring af kognitiv funktion, bevidsthedsændring og krampeanfald.

ARIA-E blev observeret hos 20,6 % (146/710) af patienterne, som er ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere, behandlet med donanemab sammenlignet med 1,8 % (13/728) af patienterne, som fik placebo. Den maksimale radiografiske alvorlighedsgrad for ARIA-E var let hos 6,2 % (44/710) af patienterne, moderat hos 12,7 % (90/710) af patienterne og alvorlig hos 1,4 % (10/710) af patienterne. Symptomatisk ARIA-E blev rapporteret hos 5,6 % (40/710) af patienterne behandlet med donanemab i det pivotale studie. Mediantiden til resolution af ARIA-E var ca. 8,3 uger. Af de patienter med ARIA-E, som blev behandlet med donanemab, oplevede ca. 24,3 % (35/144) flere tilfælde af ARIA-E.

ARIA-H blev observeret hos 27,6 % (196/710) af patienterne, som er ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere, behandlet med donanemab sammenlignet med 12,2 % (89/728) af patienterne, som fik placebo. Den maksimale radiografiske alvorlighedsgrad for ARIA-H var let hos 14,4 % (102/710) af patienterne, moderat hos 5,5 % (39/710) af patienterne og alvorlig hos 7,6 % (54/710) af patienterne. Symptomatisk ARIA-H blev rapporteret hos 1,1 % (8/710) af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 0,3 % (2/728) af patienterne, som fik placebo. Isoleret ARIA-H (dvs. ARIA-H hos patienter, som ikke også havde ARIA-E) blev observeret hos 12,4 % (88/710) af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 11,5 % (84/728), som fik placebo. Af de patienter med ARIA-H, som blev behandlet med donanemab, oplevede ca. 35,9 % (70/195) flere tilfælde af ARIA-H.

Størstedelen af de første radiografiske hændelser med ARIA i de placebokontrollerede studier forekom tidligt i behandlingen (inden for 24 uger efter behandlingsstart), selvom ARIA kan forekomme når som helst, og patienterne kan have mere end ét tilfælde.

Standard understøttende behandling, herunder kortikosteroider, kan overvejes i tilfælde af ARIA-E, men behandlingens effektivitet er ikke klarlagt.

Intrakraniel blødning i den indicerede population

Intrakraniel blødning blev rapporteret hos 1,4 % (10/710) af patienterne, som er ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere, efter behandling med donanemab sammenlignet med 0,8 % (6/728) af patienterne, som fik placebo. Af disse blev der observeret intracerebral blødning større end 1 cm hos 0,4 % (3/710) af patienterne behandlet med donanemab og hos 0,3 % (2/728) af patienterne, som fik placebo. Hos én deltager med *baseline* superficiel siderose, som blev behandlet med donanemab i det pivotale studie, blev der desuden rapporteret fatal ARIA-H med samtidig intracerebral blødning.

ApoE ε4-bærerstatus og risiko for ARIA

I det pivotale studie var den samlede incidens af ARIA lavere hos ikke-bærere (24,7 % donanemab vs. 12,0 % placebo) og heterozygote (37,6 % donanemab vs. 14,1 % placebo) end hos homozygote (55,9 % donanemab vs. 21,9 % placebo). Blandt patienter der fik donanemab, forekom ARIA-E hos 15,7 % ikke-bærere og 23,2 % heterozygote sammenlignet med 41,3 % homozygote. Symptomatisk ARIA-E forekom hos 3,9 % ikke-bærere og 6,6 % heterozygote sammenlignet med 8,4 % homozygote. ARIA-H forekom hos 18,8 % ikke-bærere og 32,5 % heterozygote sammenlignet med 50,3 % homozygote. Symptomatisk ARIA-H forekom hos 0,4 % ikke-bærere, hos 1,5 % heterozygote og hos 1,4 % homozygote. Alvorlig ARIA forekom hos 0,8 % ikke-bærere og 1,8 % heterozygote sammenlignet med 2,8 % homozygote.

Infusionsrelaterede reaktioner i den indicerede population

I det pivotale placebokontrollerede studie, blev infusionsreaktioner observeret hos 8,3 % af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 0,4 %, som fik placebo. Anafylaktiske reaktioner blev ikke almindeligt rapporteret (0,4 %). Alvorlige infusionsreaktioner eller overfølsomhed forekom hos 0,4 % af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 0,1 %, som fik placebo.

Alle patienter, som rapporterede infusionsrelaterede reaktioner, havde ADA. Højere ADA-titer var associeret med øget incidens af infusionsrelaterede reaktioner/umiddelbare overfølsomhedshændelser.

Størstedelen af infusionsreaktioner og overfølsomhedsreaktioner forekom inden for de første 4 doser af donanemab, selvom de kan forekomme når som helst. Seponering af behandling hos patienter behandlet med donanemab, omfattede IRR (3,5 %), overfølsomhed (0,6 %) og anafylaktisk reaktion (0,4 %), uden seponering grundet disse hændelser i placebo-gruppen.

Genoptaget behandling førte til efterfølgende IRR/overfølsomhedshændelser hos ca. 46,9 % af patienterne, oftest med lignende alvorlighedsgrad og type af symptomer som ved de første hændelser.

Profylaktiske lægemidler inden efterfølgende infusioner forhindrede ikke tilbagevendende IRR.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er administreret enkeltdoser på op til 40 mg/kg (ca. 2.800 mg hos en person på 70 kg). ARIA-E forekom hos 2 ud af 4 patienter, som fik denne dosis, og forsvandt. I tilfælde af overdosering kan monitorering ved MR-skanning og understøttende behandling intieres, hvis nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, midler mod demens, ATC-kode: N06DX05

Virkningsmekanisme

Donanemab er et immunglobulin gamma 1 (IgG1) monoklonalt antistof med høj affinitet for en modificeret, N-terminal trunckeret form af beta-amyloid (N3pE A β). N3pE A β findes i lave niveauer i hjernens amyloide plaques og påvises ikke i plasma og CSF. Donanemab binder sig til N3pE A β og hjælper med at fjerne plaque gennem mikrogial-medieret fagocytose.

Farmakodynamisk virkning

Procentdelen af patienter behandlet med donanemab, som opnåede amyloid *clearance* (dvs. mindre end 24,1 centiloider) i TRAILBLAZER-ALZ 2-studiet var 32,5 % ved uge 24, 69,5 % ved uge 52 og 80,8 % ved uge 76 i den indicerede population.

I TRAILBLAZER-ALZ 2-studiet var forskellen mellem donanemab og placebo i ændringen fra *baseline* amyloidniveau ved uge 76 statistisk signifikant i den indicerede population (-89,24 centiloider).

I TRAILBLAZER-ALZ-6, blev lignende reduktion af amyloide plaques observeret ved 24 uger ved doseringsregimet 350/700/1.050 mg, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, sammenlignet med doseringsregimet 700 mg ved de første 3 infusioner, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, undersøgt i det pivotale studie.

Eksposering for donanemab aftog med stigende ADA-titer. Reduktion af beta-amyloid blev fundet uafhængigt af ADA-titer. Der blev ikke observeret nogen sammenhæng mellem tilstedeværelsen af ADA og resultaterne for iADRS og CDR-SB (se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Fase III-studie TRAILBLAZER-ALZ 2

Sikkerhed og effekt af donanemab blev evalueret i et fase III-studie (TRAILBLAZER-ALZ 2). Studiet var et dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe-studie, hos patienter i alderen 60 til 85 år med tidlig symptomatisk AD (let kognitiv svækkelse (MCI) som følge af AD eller let AD-demens, MMSE-score fra 20 til og med 28) og evidens for beta-amyloid patologi bekræftet ved amyloid PET-skanning. Deltagerne havde også tegn på patologisk tau-aflejring på en flortaucipir PET-skanning.

I dette studie blev 1.736 patienter randomiseret 1:1 til at få 700 mg donanemab hver 4. uge for de første 3 doser, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge via intravenøs infusion (N = 860) eller placebo (N = 876) i op til 72 uger i alt. 1.447 (83,4 %) patienter i den indicerede population blev randomiseret. Dosering fortsatte indtil studiet var afsluttet, eller *clearance* af amyloide plaques, defineret som påvisning af et plaque-niveau på mindre end 25 centiloider ved to på hinanden følgende amyloid PET-skanninger eller en enkelt PET-skanning, der viste et plaque-niveau på mindre end 11 centiloider. Derudover blev afbrydelse af dosering tilladt ved behandlingsopstået ARIA. Hvis patienterne allerede var i symptomatisk behandling (acetylkolinesterasehæmmere (AChEI) og/eller N-methyl-D-aspartathæmmere, memantin) ved studiestart, kunne disse behandlinger fortsætte. Symptomatiske behandlinger kunne tilføjes eller ændres under studiet ud fra investigators vurdering. Studiet ekskluderede patienter med allerede eksisterende ARIA-E, mere end 4 mikrobldninger, mere end 1 område med superficiel siderose, enhver intracerebral blødning > 1 cm eller alvorlig hvid substanssygdom.

Ved *baseline* var middelalderen (SD) 73 år (6,2), med et interval på 59 til 86 år, middelvægten (SD) ved *baseline* var 71,7 kg (15,7), med en gradvis og progressiv ændring i hukommelsesfunktionen i

mindst 6 måneder og med en middel (SD) *Mini-Mental State Examination* (MMSE) score på 22,29 (3,88). Ved *baseline* havde 59,4 % en MMSE-score < 24. 57,4 % var kvinder, 91,5 % var hvide, 5,7 % af latinamerikansk etnicitet, 6,0 % asiatiske og 2,3 % sorte. Af det samlede antal randomiserede patienter var 29 % ApoE ε4-ikke-bærere, 54 % var heterozygote og 17 % var homozygote. 55,6 % af patienterne fik AChEI og 20,3 % fik memantin. 61,0 % af patienterne var på enten AChEI eller memantin. Middelværdien (SD) af amyloide centiloider ved *baseline* var 102,5 (34,5). 68,2 % og 31,8 % var i henholdsvis lav-middel og høj tau-kategori. I alt 24,7 % af patienterne seponerede behandlingen i studiet. Af disse var 29,3 % patienter i donanemab-gruppen og 20,1 % af patienterne i placebo-gruppen.

Der var to primære analysepopulationer baseret på tau PET-skanning ved screening med flortaucipir: 1) population med lavt-middel tau-niveau og 2) samlet population (lav-middel plus højt tau-niveau population).

Det primære effektendepunkt var ændring i kognition og funktion målt ved den integrerede *Alzheimer's Disease Rating Scale* (iADRS) score fra *baseline* til 76 uger. iADRS er en integreret vurdering af kognition og daglig funktion, bestående af elementer fra *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* (ADAS-Cog₁₃: score interval 0 - 85) og *Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living* (ADCS-iADL: score interval 0 - 59), som måler kernerdomænerne på tværs af kliniske stadier af AD. Den samlede score varierer fra 0 til 144, hvor lavere score afspejler dårligere kognitiv og funktionel præstation. Andre effektendepunkter omfattede *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes* (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃ og ADCS-iADL.

Vigtige resultater fra studiet for den indicerede population i en post hoc-analyse ved brug af en konservativ metode til håndtering af manglende data er vist i tabel 4 nedenfor.

For den samlede population, ved brug af den samme konservative metode, var forskellen mellem donanemab og placebo i ændringen fra *baseline* 2,38 (95 % KI: 0,985; 3,782) for iADRS, og -0,61 (95 % KI: -0,850; -0,366) for CDR-SB. Effekten var sammenlignelig i den samlede og den indicerede begrænsede population.

Tabel 4: Resultater af effektanalyse fra donanemab-studiet TRAILBLAZER-ALZ 2 i uge 76 i den indicerede population (ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere) ved brug af konservativ metode til håndtering af manglende data^a

Klinisk endepunkt	ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Middel <i>baseline</i> (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS-middel ændring fra <i>baseline</i>	-10,82	-13,47
Forskel fra placebo (95 % KI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Middel <i>baseline</i> (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS-middel ændring fra <i>baseline</i>	1,73	2,42
Forskel fra placebo (95 % KI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Middel <i>baseline</i> (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS-middel ændring fra <i>baseline</i>	5,67	7,03
Forskel fra placebo (95 % KI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Middel <i>baseline</i> (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS-middel ændring fra <i>baseline</i>	-4,91	-6,37

Forskel fra placebo (95 % KI)	1,46 (0,50; 2,42)	
-------------------------------	-------------------	--

Forkortelser: ApoE ε4 = allel subtype 4 af genet der koder for apolipoprotein klasse E; CDR-SB = *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes*; KI = konfidensinterval; Dona = donanemab; iADRS = integreret *Alzheimer's Disease Rating Scale*; LS = *Least-Square*; MMRM = blandet model for gentagne målinger; N = antal deltagere; SD = standardafvigelse

^a Analyser udført i ITT-population (*intend-to-treat*), som omfattede alle randomiserede deltagere; post hoc sensitivitetsanalyser ved brug af konservative metoder til håndtering af manglende data (*multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference*).

Lav-middel tau-population

I lav-middel tau-populationen (588 patienter som fik donanemab vs. 594 patienter som fik placebo), ved brug af en konservativ metode til håndtering af manglende data, var LS-middel forskellen mellem donanemab og placebo 3,15 (32,2 %) (95 % KI: 1,738; 4,557) for iADRS og -0,61 (32,0 %) (95 % KI: -0,891; -0,330) for CDR-SB ved uge 76.

Høj tau-population

I en post hoc-analyse i høj tau-populationen (271 patienter som fik donanemab vs. 281 patienter som fik placebo), ved brug af en konservativ metode til håndtering af manglende data, var LS-middel forskellen mellem donanemab og placebo 0,41 (2,1 %) (95 % KI: -2,518; 3,338) for iADRS og -0,54 (16,0 %) (95 % KI: -1,014; -0,066) for CDR-SB ved uge 76.

Fase III-studie TRAILBLAZER-ALZ 6

Doseringsregimet for donanemab på 350/700/1.050 mg, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, blev evalueret i et fase IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) multicenter, randomiseret, dobbeltblindet studie hos voksne med tidlig symptomatisk AD (MCI som følge af AD eller let AD-demens, MMSE-score fra 20 til og med 28) og tegn på beta-amyloid patologi bekræftet ved amyloid PET-skanning.

843 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1:1:1 til fire doseringsregimer for donanemab i totalt 72 uger: 700 mg ved de første tre infusioner, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge (n = 207), eller ét af de tre alternative doseringsregimer (inklusive doseringsregimet: 350/700/1.050 mg, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge; n = 212), med det samme totale mængde lægemiddel administreret i alle doseringsregimer.

Studiets primære endepunkt var andelen af deltagere med forekomst af ARIA-E inden uge 24. Resultaterne viste, at 14 % af patienterne, som fik 350/700/1.050 mg, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, sammenlignet med 24 %, som fik 700/700/700 mg, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, oplevede ARIA-E inden uge 24, en 41 % lavere relativ risiko. Lignende reduktion af amyloide plaques blev set ved uge 24 ved alle doseringsregimer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med donanemab i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af Alzheimers sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Donanemab er kun til intravenøs administration.

Fordeling

Efter intravenøs dosering sker en bifasisk eliminering af donanemab. Det centrale fordelingsvolumen er 3,36 l med 18,7 % inter-individuel variabilitet. Perifert fordelingsvolumen er 4,83 l med 93,9 % inter-individuel variabilitet. I et klinisk farmakologistudie blev der observeret et forhold mellem cerebrospinalvæske og serumkoncentration på ca. 0,2 %.

Biotransformation

Donanemab er et monoklonalt antistof og forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske processer på samme måde som et endogent IgG, og der er derfor ingen metabolisk hæmning eller induktion af enzymatiske processer. Donanemab forventes ikke at blive metaboliseret af cytokrom P450-familierne af lægemiddelmetaboliserende enzymer ansvarlige for metabolisme og eliminering af små molekyler og vil derfor ikke producere nogen aktive metabolitter.

Elimination

Halveringstiden for donanemab er ca. 12,1 dage. Donanemabs *clearance* er 0,0255 l/time (24,9 % inter-individuel variabilitet).

Linearitet/non-linearitet

Donanemab viste dosisproportional stigning og tidslinearitet i serumeksponering i dosisintervallet 350 mg til 1.400 mg.

Andre intrinsiske faktorer

Donanemabs farmakokinetik blev ikke påvirket af alder (54 – 88 år), køn (55,0 % kvinder) eller race (89,9 % hvide, 6,3 % asiater, 2,9 % sorte og 0,3 % amerikansk indiansk eller andre), baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse. Mens kropsvægt (interval 39 til 157 kg, gennemsnit på 74 kg) viste sig at påvirke både *clearance* og fordelingsvolumen, tyder de resulterende ændringer ikke på et behov for dosisjustering.

Immunogenicitet

Donanemab *clearance* steg lineært med log (ADA-titer). Denne stigning i *clearance* med titer resulterede i et fald på 17 % i $AUC_{\tau,ss}$ og et fald på 31 % i lægemiddelkoncentrationen før næste dosis ($C_{trough,ss}$) (se pkt. 4.4 og 5.1). Selvom eksponeringen for donanemab faldt med stigende ADA-titer, var udviklingen af ADA ikke associeret med tab af klinisk effekt af donanemab.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Nedsat nyre- og leverfunktion påvirkede ikke donanemabs farmakokinetik baseret på populationsfarmakokinetisk analyse. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Modelbaserede eksponerings-respons-analyser viste, at behandling med donanemab var associeret med en reduktion i klinisk tilbagefald for iADRS og CDR-SB. Der blev også observeret en sammenhæng mellem reduktion af beta-amyloide plaques fra *baseline* og klinisk tilbagefald for iADRS og CDR-SB.

Derudover blev der påvist modelbaseret sammenhæng mellem behandling med donanemab og ARIA-E og der blev identificeret risikofaktorer, såsom ApoE ϵ 4-genotype, antal mikrobldninger ved *baseline* og tilstedeværelse af superficiel siderose ved *baseline*.

I løbet af en periode uden behandling begyndte amyloid PET-værdierne at stige med en medianhastighed på 2,80 centiloider/år.

Ved enkeltdoser fra 350 mg til 2.800 mg (ca. 2 gange dosering af 1.400 mg for en kropsvægt på 70 kg, undersøgt i det pivotale studie) og gentagne doser af 350 mg til 1.400 mg, steg eksponeringen (C_{max} og AUC) proportionelt. Lignende eksponering blev observeret ved doseringsregimet 350/700/1.050 mg,

efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, sammenlignet med doseringsregimet 700 mg ved de første tre infusioner, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, som etablerede klinisk effekt i det pivotale studie.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser. Der er ikke udført dyrestudier med donanemab for at teste potentiel carcinogenitet, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet eller nedsat fertilitet.

En evidensbaseret vurdering af alle data, herunder evaluering af målbiologien (kun lokaliseret i aflejrede A β -plaque), produktets natur (høj specificitet af det monoklonale antistofmolekyle for målet og sammensætningen af naturligt forekommende aminosyrer og monosaccharider), virkningsmekanismen (fagocytisk fjernelse af amyloide plaques i CNS) og manglende effekter i de toksikologiske studier, tyder på et lavt potentiale for risiko for reproduktionstoksicitet eller carcinogenitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Citronsyre (E 330)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumcitrat (E 331)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Kisunla indeholder polysorbat 80. Polysorbater er kendt for at øge hastigheden af di-(2-ethylhexyl)-phthalat (DEHP) ekstraktion fra polyvinylchlorid (PVC). Materialer anvendt til fremstilling og administration af donanemab doseringsopløsning, skal være DEHP-frie.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) indtil brug.
Kan opbevares uden for køleskab i op til 3 dage ved stuetemperatur (op til 25 °C).
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke nedfryses eller omrystes.

Fortyndet infusionsvæske, opløsning

Brug straks klargjort doseringsopløsning.
Hvis donanemab doseringsopløsningen ikke anvendes straks, skal den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) i op til 72 timer eller i op til 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), forudsat at fortynding har fundet sted ved brug af aseptiske teknikker.
Opbevaringstider inkluderer infusionsvarigheden.
Donanemab doseringsopløsningen må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kisunla leveres i et 20 ml enkelt dosis hætteglas af klar glas, type I, med en prop af chlorbutyl elastomer og en aluminiumsforsøgling med polypropylenhætte, individuelt pakket i en karton. Pakningsstørrelser med 1 hætteglas og multipakninger indeholdende 2 (2 pakninger med 1) hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kisunla indeholder polysorbat 80. Der skal derfor anvendes egnede materialer til klargøring og administration (se pkt. 6.2). Donanemab infusionsvæske, opløsning, skal klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik:

Lad donanemab komme i ligevægt ved stuetemperatur i ca. 30 minutter før klargøring.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Brug ikke donanemab, hvis det er uklart, eller der er synlige partikler.

Efter fortynding og klargøring i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), opløsning til injektionsvæske, (se tabel 5) administreres donanemab som en intravenøs infusion.

Tabel 5: Klargøring af donanemab

Kisunla dosis (mg)	Kisunla volumen (ml)	Volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), opløsning til injektionsvæske (ml)	Endelig volumen af fortyndet opløsning til infusion (ml)	Endelig koncentration af fortyndet opløsning (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml til 67,5 ml	35 ml til 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) til 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml til 135 ml	70 ml til 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) til 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1.050 mg	60 ml ^c	45 ml til 202,5 ml	105 ml til 262,5 ml	1.050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) til 1.050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1.400 mg	80 ml ^d	60 ml til 270 ml	140 ml til 350 ml	1.400 mg/350 ml (4 mg/ml) til 1.400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a Endelig koncentration af 4 mg/ml til 10 mg/ml

^b 2 hætteglas af Kisunla

^c 3 hætteglas af Kisunla

^d 4 hætteglas af Kisunla

Vend forsigtigt infusionsposen for at blande.

Administrer fortyndet opløsning over en periode på mindst 30 minutter. Administrer hele infusionsopløsningen.

Skyl slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), opløsning til injektionsvæske, ved afslutningen af infusionen.

Observer patienten efter infusion i mindst 30 minutter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK VIRKSOMME STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet på kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSURs)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lanceringen af Kisunla i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet, med den nationale myndighed. MAH skal også aftale detaljerne for programmet for kontrolleret adgang (CAP).

Programmet for kontrolleret adgang har til formål at fremme sikker og effektiv anvendelse af donanemab ved at bekræfte den korrekte udvælgelse af patienter baseret på relevant indikation eller

diagnose, den genetiske profil og tilgængelig MR-skanning. Alle patienter vil blive registreret i CAP-registreringssystemet inden opstart af behandlingen med donanemab.

Uddannelsesmaterialerne har til formål at uddanne sundhedspersonale og patienter/omsorgspersoner om muligheden og risikofaktorer for udviklingen af ARIA (-E/-H), herunder tegn, symptomer og håndtering.

I de enkelte medlemslande, hvor Kisunla markedsføres, skal MAH sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, der forventes at ordinere/modtage Kisunla, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsesmateriale før lancering og efter lancering:

- Uddannelsesmaterialer til sundhedspersonale
- Patientkort

Sundhedspersonalets (HCP) uddannelsesmaterialer:

Uddannelses materialet til ordinerende læger og radiologer skal indeholde en vejledning til HCP'er og en tjekliste til ordinerende læger, herunder følgende hovedelementer:

HCP vejledning:

- Oplysninger om betingelserne for donanemab CAP. Behandlingen med donanemab skal administreres under opsyn af et tværfagligt team, som er oplært i monitorering og håndtering af ARIA, og har erfaring med at påvise og håndtere infusionsrelaterede reaktioner for at sikre tilstrækkelig håndtering af patienter behandlet med donanemab.
- Anvendelse af donanemab kan forårsage ARIA (-E eller -H), og patienterne skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer, der tyder på ARIA.
- Symptomer på ARIA kan omfatte, men er ikke begrænset til, hovedpine, opkastning, ustabilitet, svimmelhed, rysten, forvirring, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forværring af kognitiv funktion, bevidsthedsændring og krampeanfald, og kan ligne slagtilfælde eller slagtilfælde-lignende symptomer.
- ARIA-E og -H kan begge klassificeres som let, moderat eller alvorlig baseret på MR-skanning, og som symptomatisk eller asymptomatisk baseret på de kliniske symptomer. De mest alvorlige ARIA-reaktioner forekom inden for 12 uger efter behandlingsstart. Standard understøttende behandling, herunder kortikosteroider, kan overvejes i tilfælde af ARIA-E.
- Risikofaktorer for ARIA-E eller -H omfatter cerebral mikrobldning før behandling, superficiel siderose og ApoE ε4-bærerstatus (flere homozygote end heterozygote) sammenlignet med ikke-bærere. Donanemab er indiceret hos patienter, som er ApoE ε4 heterozygote eller ikke-bærere.
- Test for ApoE ε4-bærerstatus er obligatorisk før opstart af behandling med donanemab for at få information om risikoen for at udvikle ARIA.
- Behandling med donanemab skal initieres eller fortsættes i henhold til den indikation og kontraindikationer beskrevet i henholdsvis pkt. 4.1 og 4.3 i produktresuméet.
- Doseringsanbefalinger og seponering af behandlingen hos patienter med ARIA-E og ARIA-H skal følges som beskrevet i pkt. 4.2 i produktresuméet.
- Hændelser af ARIA-H og intracerebral blødning større end 1 cm er blevet rapporteret hos patienter i behandling med donanemab. Der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at administrere antitrombotiske lægemidler eller trombolytiske lægemidler til en patient i behandling med donanemab, da dette kan øge risikoen for blødning i hjernen, som beskrevet i pkt. 4.4 af produktresuméet.
- Behandling med donanemab skal ikke initieres hos patienter, som er i aktiv behandling med antikoagulantia.
- ARIA skal overvejes som differentialdiagnose hos patienter, som udviser slagtilfælde-lignende symptomer.
- ARIA kan forårsage fokale neurologiske udfald lignende dem observeret ved et iskæmisk slagtilfælde. Læger, som behandler iskæmisk slagtilfælde, skal overveje, hvorvidt sådanne symptomer kan skyldes ARIA, før de giver trombolytisk behandling til en patient, som

behandles med donanemab. MR-scanning eller identifikation af vaskulær okklusion kan hjælpe med at identificere, at iskæmisk slagtilfælde snarere end ARIA er ætiologien, og give grundlag for om det er relevant at anvende trombolytiske lægemidler eller foretage trombektomi.

- Patientkortets formål og anvendelse, herunder vigtigheden af at have kortet på sig til enhver tid og at give det til HCP'er i nødsituationer.

Tjekliste til ordinerende læger:

Før behandlingsstart:

- Behandlingsstart med donanemab hos alle patienter skal registreres i et system implementeret som en del af et program for kontrolleret adgang ("EU CAP-registreringssystem").
- Test af ApoE ε4-bærerstatus er obligatorisk for at få information om risikoen for at udvikle ARIA. Anvendelse af donanemab hos patienter, som er ApoE ε4 homozygot, er ikke indiceret (se pkt. 4.1 i produktresuméet).
- Patienter behandlet med donanemab, skal have udleveret patientkortet og informeres om risiciene ved dette lægemiddel.
- Tilstedeværelsen af beta-amyloid patologi og en klinisk diagnose af enten let kognitiv svækkelse som følge af AD eller let AD-demens skal bekræftes før behandling med donanemab initieres.
- Der skal foretages en MR-skanning ved *baseline* (inden for 6 måneder før behandlingsstart) for risikofaktorer for ARIA, herunder tilstedeværelse af cerebral mikrobldning og superficiel siderose. Anvendelse af donanemab hos patienter med > 4 mikrobldninger eller superficiel siderose er kontraindiceret.
- Behandling med donanemab må ikke initieres i henhold til de kontraindikationer beskrevet i pkt. 4.3 i produktresuméet.

Monitorering under behandling:

- Behandlingen bør vedligeholdes, indtil *clearance* af amyloide plaques (f.eks. ved måned 6 eller måned 12, se pkt. 5.1 i produktresuméet), bekræftet ved brug af en valideret metode. Den maksimale behandlingsvarighed er 18 måneder, hvilket ikke skal overskrides, selv hvis plaque *clearance* ikke er bekræftet.
- Der skal foretages en MR-skanning før den anden dosis, før den tredje dosis, før den fjerde dosis, og før den syvende dosis. En yderligere MR-skanning bør foretages ved ét års behandling (før den tolvte dose) hos patienter med risikofaktorer for ARIA, såsom ApoE ε4 heterozygot og patienter med tidligere ARIA-hændelser tidligere i behandlingen.
- Følg venligst anbefalingerne for afbrydelse af dosering i tilfælde af ARIA, beskrevet i pkt. 4.2 i produktresuméet. Yderligere MR-skanninger er indiceret, hvis symptomer på ARIA opstår. En opfølgende MR-skanning skal foretages 2 til 4 måneder efter initial identifikation, for at vurdere resolution (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H).
- Standard understøttende behandling, herunder kortikosteroider, kan overvejes i tilfælde af ARIA-E.
- Genoptagelse af dosering eller permanent seponering efter resolution af ARIA-E og stabilisering af ARIA-H skal bestemmes ud fra en klinisk vurdering, herunder revurdering af risikofaktorer.
- Donanemab skal seponeres permanent, efter alvorlig ARIA-E, alvorlig ARIA-H, intracerebral blødning større end 1 cm eller tilbagevendende symptomatiske eller radiografiske moderate eller alvorlige ARIA-hændelser.

Patientkort:

Hovedelementer rettet mod patienten/omsorgspersonen:

- Patienten/omsorgspersonen skal altid have patientkortet på sig, og det skal deles med andre sundhedspersoner involveret i deres behandling, herunder i nødsituationer.
- Behandling med donanemab kan forårsage amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA).

- Symptomer på ARIA kan omfatte hovedpine, forvirring, svimmelhed, synsændringer, kvalme, afasi, svaghed eller krampeanfald.
- Patienter skal søge lægehjælp eller rådgivning, hvis der opstår symptomer på ARIA.
- Kontaktoplysninger på familiemedlem eller omsorgsperson i nødstilfælde.
- Kontaktoplysninger på den ordinerende læge.

Hovedelementer rettet mod HCP'er involveret i patientens behandling:

- ARIA (påvist ved MR-skanning) kan forårsage fokale neurologiske udfald lignende dem observeret ved et iskæmisk slagtilfælde. Da ARIA forekommer mere almindeligt i de første 6 måneder af behandlingen med donanemab, skal læger, som behandler iskæmisk slagtilfælde, overveje, hvorvidt sådanne symptomer kan skyldes ARIA, før der gives trombolytisk behandling til en patient, som behandles med donanemab (for yderligere detaljer se Kisunla produktresumé pkt. 4.4 "Samtidig behandling med antitrombotika").

Program for kontrolleret adgang

MAH skal aftale detaljerne for programmet for kontrolleret adgang med den nationale myndighed og skal implementere et sådant program nationalt for at sikre, at programmet for kontrolleret adgang (CAP) fremmer sikker og effektiv anvendelse af Kisunla.

Programmet for kontrolleret adgang omfatter følgende nøgleprincipper, som vil blive inkorporeret i hvert system i alle medlemslande. Disse er:

Den foreslåede CAP i EU medlemslande har til formål at fungere som en risikominimeringsforanstaltning på 2 måder:

- (1) begrænse adgang af donanemab til forhåndsudvalgte centre og
- (2) implementere et registreringssystem for at hjælpe HCP'er med at
 - i. vurdere patienters egnethed,
 - ii. give hurtig henvisning til undervisningsmateriale, og
 - iii. bekræfte overholdelse af materialets indhold.

CAP'en giver mulighed for forhåndsudvælgelse af centre med påkrævede kriterier, ordinerende læger, som er i stand til at vurdere egnethed til behandling med donanemab, adgang til en valideret metode til vurdering af hjernens amyloid patologi, adgang til IV-infusioner, adgang til MR-skanning [planlagt og uplanlagt] til monitorering af ARIA og adgang til ApoE ε4-test. Dette vil blive efterfulgt af lægemiddeldistribution til apoteker i disse udvalgte centre med tilknyttede ordinerende læger, som har modtaget HCP-undervisningsmateriale om behandling med donanemab. Ordinerende læger i disse centre vil, før en person får donanemab, bruge registreringssystemet til at:

- attestere modtagelse og forståelse af den påkrævede HCP-uddannelsesvejledning,
- bekræfte, at den (anonymiserede) patient opfylder de påkrævede kriterier for egnethed per indikation,
- og verificere, at patienten er blevet rådgivet om risiciene ved donanemab og har fået udleveret patientkortet.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre nedenstående foranstaltninger:

Beskrivelse	Forfaldsdato
Sikkerhedsregister til karakterisering af ARIA hos patienter behandlet med donanemab Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre et observationsregisterstudie for at tilvejebringe sikkerhedsdata for donanemab i rutinemæssig praksis med fokus på at karakterisere incidensen og alvorlighedsgraden af symptomatisk ARIA (primært mål) og asymptomatisk ARIA (sekundært mål). Patienter med ARIA-hændelser vil blive fulgt for at vurdere tidslinjer for intervention og resolution (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H) samt langsigtede kognitive resultater og indvirkning på sygdomsprogression. Derudover vil incidensen af overfølsomhedshændelser og intrakraniell blødning blive beskrevet. Intrakraniell blødning vil også blive evalueret i undergruppen af patienter, som samtidig får antitrombotisk eller trombolytisk behandling.	Endelig rapport: 31. december 2031
Sekundært databasestudie til karakterisering af patienter behandlet med donanemab Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre et observationskohortestudie ved brug af sekundære databaser, som har til formål at tilvejebringe data for donanemab i rutinemæssig praksis. Fokus i dette studie er at karakterisere incidensen af overfølsomhedshændelser og hændelser med intrakraniell blødning, beskrive brugen af donanemab og vurdere målinger, såsom MR-skanninger, behandlet patientpopulation, og doseringsparadigmer, for at understøtte vurderingen af effektiviteten og risikominimeringsforanstaltninger.	Endelig rapport: 31. december 2030

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON - HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisunla 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
donanemab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), saccharose, vand til injektionsvæsker. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

350 mg/20 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

Kun til engangsbrug.

Må ikke omrystes.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1926/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (med Blue Box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisunla 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
donanemab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), saccharose, vand til injektionsvæsker. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
350 mg/20 ml
Multipakning: 2 (2 pakninger med 1) hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.
Må ikke omrystes.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1926/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INTERMEDIÆR KARTON TIL MULTIPAKNING (uden Blue Box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisunla 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
donanemab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), saccharose, vand til injektionsvæsker. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 20 ml. Enkeltdeler af en multipakning må ikke sælges separat.

5. ANDVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

Kun til engangsbrug.

Må ikke omrystes.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1926/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kisunla 350 mg sterilt koncentrat
donanemab
Til intravenøs anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

350 mg/20 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kisunla 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning donanemab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Kisunla
3. Sådan skal du få Kisunla
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Kisunla er donanemab. Det tilhører en gruppe af lægemidler kaldet lægemidler mod demens. Donanemab er et monoklonalt antistof, der fungerer som et protein, din krop laver naturligt. Donanemab genkender og binder specifikt til et protein kaldet beta-amyloid, som er involveret i Alzheimers sygdom. Ved at binde sig til beta-amyloid proteiner stimuleres kroppens immunforsvar til at fjerne dem.

Kisunla anvendes til at bremse udviklingen af Alzheimers sygdom hos voksne som har unormal ophobning af beta-amyloid proteiner i hjernen, som enten har let kognitiv svækkelse (vanskeligheder med at tænke, huske og træffe beslutninger) eller let demens (tab af intellektuel funktion) som følge af Alzheimers sygdom, og som bærer en kopi af et gen kaldet apolipoprotein E4, også kendt som ApoE ε4, eller hos voksne, som ikke bærer dette gen. Dit sundhedspersonale vil udføre test for at sikre, at Kisunla er det rigtige for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Kisunla

Brug ikke Kisunla

- hvis du er allergisk over for donanemab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kisunla (angivet i afsnit 6).
- hvis du tidligere har haft blødning i hjernen eller hvis magnetisk resonansbilleddannelse (MR-skanning) viser små områder med blødning eller væske i hjernen.
- hvis du har et ukontrolleret blødningsproblem.
- hvis du anvender lægemidler for at forebygge blodpropper (antikoagulantia).
- hvis du har ændringer og beskadigelse af hjernens hvide substans, det blege væv der indeholder nervefibre (strukturer som tråde),
- hvis du har ukontrolleret højt blodtryk.

- hvis du ikke kan få foretaget en MR-skanning, fordi du lever med frygt for lukkede rum (klaustrofobi), du har metalimplantater, eller du er blevet implanteret med en hjerterytimestyringsenhed af metal (pacemaker).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Kisunla.

Infusionsrelaterede reaktioner

Fortæl det straks til den sundhedsperson, der giver dig Kisunla, hvis du oplever en allergisk reaktion under eller kort efter infusionen (drop) af Kisunla. Disse symptomer omfatter rødme, kulderystelser, kvalme, opkastning, svedtendens, hovedpine, trykken for brystet, stakåndethed og ændringer i blodtrykket (se også afsnit 4 "Bivirkninger")

Amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA)

Kisunla kan forårsage en bivirkning kaldet amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA). Der findes to typer af ARIA:

- Ophobning af væske i et eller flere områder af hjernen (ARIA-E)
- Pletter af blødning i hjernen eller på overfladen af hjernen (ARIA-H)

ARIA er en bivirkning, der typisk opstår tidligt i behandlingen, typisk i de første 24 uger af behandlingen. De fleste personer oplever ikke symptomer. Der er dog forekommet tilfælde af ARIA, der resulterede i alvorlige symptomer, under behandlingen med Kisunla, hvoraf nogle har været dødelige. Disse tilfælde opstod typisk inden for de første 12 ugers behandling.

Symptomer på ARIA omfatter hovedpine, forvirring, kvalme, opkastning, tab af balance, svimmelhed, rysten, synsændringer, taleforstyrrelser og krampeanfald.

Fortæl det straks til din læge, hvis du udvikler symptomer, der kan være tegn på ARIA.

ARIA er synlig på en MR-hjerneskaning. Din læge vil arrangere MR-skanninger inden for 6 måneder før behandlingens start, før den anden dosis, før den tredje dosis, før den fjerde dosis, og før den syvende dosis. En MR-skanning før den tolvte dosis bør udføres (ved ét års behandling), hvis du er bærer af en kopi af ApoE ε4-genet eller hvis du har haft ARIA under behandlingen. Der kan udføres yderligere skanninger på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, hvis du oplever symptomer på ARIA.

Afhængigt af resultaterne af MR-skanningen kan din læge stoppe behandlingen med Kisunla. Dette kan være midlertidigt eller permanent.

Genetiske risikofaktorer for ARIA

Nogle personer er bærere af et bestemt gen kaldet apolipoprotein E4 (ApoE ε4). Disse personer kan have højere risiko for at udvikle ARIA. Din læge vil teste, om du er ApoE ε4-bærer, inden du starter behandlingen med Kisunla.

Andre risikofaktorer for ARIA

Personer, som tidligere har haft en blødning i hjernen, kan have højere risiko for at udvikle ARIA. Din læge vil foretage en MR-skanning for at undersøge dette, før behandling med Kisunla kan opstartes.

Test for tau

Din læge kan udføre en test for tau, hvis de finder det nødvendigt. Tau er et bestemt protein i hjernen, der også er involveret ved Alzheimers sygdom, og fra et vist niveau af dette protein kan Kisunla fungere bedre.

Børn og unge

Kisunla må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Brugen af det er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Downs syndrom

Kisunla må ikke anvendes til patienter med Downs syndrom i forbindelse med Alzheimers sygdom. Brugen af det er ikke blevet undersøgt hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Kisunla

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, før du får Kisunla, hvis du tager lægemidler (kaldet antikoagulantia), der forebygger dannelsen af blodpropper. Kisunla må ikke anvendes sammen med disse lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Virkningen af Kisunla hos gravide kvinder er ikke kendt. Brug af Kisunla under graviditet skal undgås.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle bivirkninger af Kisunla, såsom symptomer på ARIA (f.eks. synsændringer, bevidsthedsændringer og krampeanfald), kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Kisunla indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 46 mg natrium (hovedbestanddelen af kogesalt/bordsalt) i hver dosis på 1.400 mg. Dette svarer til 2 % af det anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium gennem kosten for en voksen. Før du får Kisunla, blandes det med en opløsning, der kan indeholde natrium. Tal med lægen, hvis du er på en saltfattig diæt.

Kisunla indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 16 mg polysorbat 80 i hver 1.400 mg dosis af lægemidlet, hvilket svarer til ca. 0,23 mg/kg. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

Patientkort

Din læge vil give dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger. Det er vigtigt, at du altid har dette patientkort på dig og viser det til din partner eller omsorgspersoner. Patientkortet skal deles med andet sundhedspersonale, som er involveret i din behandling, inklusive nødsituationer.

3. Sådan skal du få Kisunla

Kisunla vil blive givet til dig under opsyn af en sundhedsperson. Før opstart af behandling med Kisunla, skal du have haft foretaget en MR-skanning af din hjerne inden for de sidste 6 måneder, og det vil blive testet om du er ApoE ε4-bærer (se afsnit 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Dosis

Når du starter behandling med Kisunla, vil du få en dosis hver fjerde uge – en dosis på 350 mg ved den første infusion, en dosis på 700 mg ved den anden infusion og en dosis på 1.050 mg ved den tredje infusion. Dosis øges derefter til 1.400 mg, som gives én gang hver fjerde uge.

Kisunla gives som et drop i armens vene (intravenøs infusion) over mindst 30 minutter. Efter hver infusion vil du blive monitoreret for allergiske reaktioner i mindst 30 minutter.

Hvornår skal man stoppe med at bruge Kisunla

Din læge vil beslutte, hvor længe du skal behandles med Kisunla. Den samlede varighed af behandlingen med Kisunla skal dog ikke overstige 18 måneder.

Hvis du har fået for meget Kisunla

Dette lægemiddel vil blive givet af en sundhedsperson. Hvis du tror, at du ved et uheld har fået for meget Kisunla, skal du kontakte din læge.

Hvis du har glemt en dosis Kisunla

Hvis du glemmer en aftale om at få Kisunla, skal du lave en ny aftale så hurtigt som muligt.

Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever følgende bivirkninger:

Flere end 1 ud af 10 personer kan opleve følgende bivirkning:

Tilfælde af ARIA, der resulterede i alvorlige symptomer, nogle af disse tilfælde har været dødelige. Symptomerne omfatter hovedpine, forvirring, kvalme, opkastning, tab af balance, svimmelhed, rysten, synsændringer, talefortyrrelser, uklarhed, bevidsthedsændringer og krampeanfald.

Op til 1 ud af 100 personer kan opleve følgende bivirkning:

En allergisk reaktion under eller kort efter du er blevet givet dette lægemiddel. Symptomerne omfatter rødmen, kulderystelser, kvalme, svedtendens, hovedpine, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær, muskelsmerter og ændringer i blodtrykket.

Hvis nogen af disse symptomer opstår under infusionen, skal infusionen straks stoppes.

Bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hævelse eller væskeophobning i hjernen (ARIA-E)
- Blødning eller jernophobning i hjernen (ARIA-H)
- Hovedpine

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning i hjernen
- Kvalme
- Opkastning
- Allergiske reaktioner og andre reaktioner som følge af infusionen.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Pludselig, alvorlig allergisk reaktion med vejrtrækningsbesvær, hævelse, uklarhed, hurtig hjerterytme, svedtendens og bevidsthedstab (anafylaktisk reaktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Få ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses eller omrystes.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kisunla kan opbevares uden for køleskab i op til 3 dage ved stuetemperatur op til 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller der er synlige partikler.

Kisunla må ikke smides ud i afløbet eller skraldespanden. Dit sundhedspersonale er ansvarlig for at bortskaffe ubrugt lægemiddel korrekt. Denne foranstaltning vil bidrage til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kisunla indeholder:

- Aktivt stof: donanemab.
Hvert hætteglas indeholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml)
- Øvrige ingredienser: citronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), saccharose, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Kisunla koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en opløsning i et klart hætteglas. Farven kan variere fra farveløs til svagt gul til svagt brun. Pakningsstørrelser af 1 hætteglas og multipakning af 2 (2 pakninger med 1) hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Te:l +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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel.: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal navnet og batchnummeret på det administrerede produkt tydeligt registreres.

Fortynding før intravenøs infusion

1. Klargør infusionsvæsken ved brug af aseptisk teknik for at sikre, at den klargjorte opløsning er steril.
2. Lad donanemab komme i ligevægt til stuetemperatur i ca. 30 minutter før klargøring.
3. Undersøg indholdet af hætteglasset. Koncentratet skal være klart, farveløst til svagt gult til svagt brunt og fri for synlige partikler. Hvis ikke det er det, skal det kasseres.
4. Udtag den nødvendige mængde donanemab ved brug af en kanyle af passende størrelse og overfør det til infusionsposen.
 - Til 350 mg donanemab: 20 ml
 - Til 700 mg donanemab: 40 ml
 - Til 1.050 mg donanemab: 60 ml
 - Til 1.400 mg donanemab: 80 mlKoncentratet må kun fortyndes i infusionsposer indeholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), opløsning til injektionsvæske. Den endelige koncentration efter fortynding er ca. 4 mg/ml til ca. 10 mg/ml. Brug kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), opløsning til injektionsvæske, til fortynding.
5. Vend forsigtigt infusionsposen op og ned for at blande.

Administration af den fortyndede opløsning

6. Det intravenøse administrationssæt (infusionsslange) skal tilsluttes den klargjorte intravenøse pose, og slangen skal primes. Infusionen skal administreres over mindst 30 minutter.
7. Ved afslutningen af infusionen, for at sikre, at en fuld dosis er administreret, skal infusionsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), opløsning til injektionsvæske. Skylningen skal administreres ved samme hastighed som ved administration af Kisunla. Den tid, der kræves for at skylle Kisunla-opløsningen ud af infusionsslangen, er ud over den minimale infusionstid på 30 minutter.
8. Observer patienten efter infusionen i mindst 30 minutter.

Fjern venligst denne del af indlægssedlen og tag det med dig.

PATIENTKORT KISUNLA (donanemab) 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning Vigtige sikkerhedsoplysninger Amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA) Hav venligst altid dette kort på dig Patientkortet indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på før, under og efter endt behandling med Kisunla. • Du skal altid have dette patientkort på dig, og vise det til andre sundhedspersoner, som er involverede i din medicinske pleje eller behandling, herunder i akutte situationer • Fortæl det til enhver læge, som behandler dig, at du er blevet behandlet med Kisunla (donanemab). Din læge bør have udleveret indlægssedlen til dig. Hvis dette ikke er tilfældet, bedes du anmode om dette. Læs venligst indlægssedlen omhyggeligt, gem den til senere brug og vis den til din familie/omsorgsperson. Vigtige kontaktoplysninger Dit navn: Lægens navn (som har ordineret Kisunla): Lægens telefonnummer: Navn på familiemedlem eller omsorgsperson (i tilfælde af en nødsituation): Familiemedlems eller omsorgspersons telefonnummer:	Kisunla og risikoen for hævelse og blødning i hjernen (ARIA) • Kisunla kan forårsage en bivirkning der kaldes amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA). • Symptomer på ARIA kan omfatte: – hovedpine – forvirring – svimmelhed – synsændringer – kvalme – talevanskeligheder – svaghed – krampeanfald • Din læge vil arrangere magnetisk resonansbilleddannelsesskanninger (MR-skanninger) inden for 6 måneder før behandling med donanemab påbegyndes, før din 2. dosis, før din 3. dosis, før din 4. dosis og før din 7. dosis af donanemab. En MR-skanning før den 12. dosis bør udføres, hvis du er bærer af en kopi af ApoE ε4-genet eller hvis du under behandlingen havde ARIA. Dette er rutinemæssig sikkerhedsovervågning for at undersøge, om du har ARIA, så mød venligst op til dine MR-skanningsaftaler. Der kan udføres yderligere skanninger på andre tidspunkter under behandlingen, hvis din læge mener, at du har brug for dem. Hvis du oplever nogle af de ovennævnte symptomer eller nye neurologiske symptomer (såsom svaghed, følelsesløshed, pludselig personlighedsændring, dårlig koordination eller problemer med tale og sprog) efter behandlingen, skal du straks søge lægehjælp, og ikke forsøge at håndtere symptomerne selv. Til læger, som er involverede i din behandling • ARIA (påvist ved MR-skanning) kan forårsage fokale neurologiske udfald, som kan ligne dem, der kan ses ved et iskæmisk slagtilfælde. • ARIA forekommer mere almindeligt i de første 6 måneder af behandlingen med donanemab. Læger, som behandler iskæmisk slagtilfælde, skal overveje, hvorvidt sådanne symptomer kan skyldes ARIA, før trombolytisk
--	--

	behandling gives til patienten, som behandles med Kisunla (for yderligere oplysninger, se produktresumét for Kisunla).
--	---