

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab ist ein rekombinanter monoklonaler humanisierter Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 11,5 mg Natrium und 4 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Die Lösung ist klar bis opaleszierend, farblos bis leicht gelblich bzw. leicht bräunlich mit einem pH-Wert von 5,5 – 6,5 und einer Osmolarität von circa 300 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit hat und der zeitnahen Zugang zur Magnetresonanztomographie (MRT) hat. Donanemab ist unter Aufsicht eines interdisziplinären Teams zu verabreichen, das in der Erkennung, Überwachung und Behandlung von Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien (ARIA - *amyloid-related imaging abnormalities*) geschult ist und Erfahrung in der Erkennung und Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR - *infusion related reactions*) hat.

Patienten, die mit Donanemab behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und über die Risiken von Donanemab informiert werden (siehe Packungsbeilage).

ApoE-ε4-Testung

Die ApoE-ε4-Genotypisierung muss durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck erfolgen. Falls ein CE-gekennzeichnetes IVD nicht verfügbar ist, muss ein alternatives, validiertes Testverfahren verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Testung des ApoE-ε4-Status muss vor Beginn der Behandlung mit Donanemab durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung von ARIA zu ermitteln (siehe Abschnitte 4.1 und 4.4). Vor der Testung sind die Patienten entsprechend den nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und müssen dieser zugestimmt haben.

Dosierung

Der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit, muss mit einem validierten Test (z. B. Positronen-Emissions-Tomographie [PET]-Scan, Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit [CSF - *cerebrospinal fluid*] oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden.

Donanemab ist alle 4 Wochen zu verabreichen. Die empfohlene Dosis von Donanemab beträgt 350 mg für die erste Dosis, 700 mg für die zweite Dosis und 1 050 mg für die dritte Dosis, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate, siehe Abschnitt 5.1). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen individuell und unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Krankheitsprogression neu bewertet werden.

Es ist in Erwägung zu ziehen, die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abzubrechen, wenn Patienten zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz fortschreiten.

Versäumte Dosis

Wenn eine Infusion versäumt wurde, ist die Verabreichung der versäumten Dosis so schnell wie möglich nachzuholen und die Behandlung im 4 Wochen-Rhythmus fortzusetzen.

Überwachung, Unterbrechung und Abbruch der Therapie bei Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien

Donanemab kann ARIA verursachen, charakterisiert als ARIA mit Ödemen (ARIA-E), was im MRT als Hirnödeme oder sulcale Ergüsse identifiziert werden kann, sowie ARIA mit Hämosiderinablagerung (ARIA-H), was Mikrohämmorrhagien und superfizielle Siderose umfasst. Zusätzlich zu ARIA traten bei Patienten, die mit Donanemab behandelt wurden, intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm Durchmesser auf.

Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab muss ein aktuelles (maximal 6 Monate altes) MRT des Gehirns verfügbar sein, um einzuschätzen, ob bereits ARIA vorbestehen. Ein MRT ist vor der zweiten Infusion (im 1. Monat), vor der dritten Infusion (im 2. Monat), vor der vierten Infusion (im 3. Monat) und vor der siebten Infusion (im 6. Monat) durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und/oder Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden. Wenn ein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten, ist eine klinische Beurteilung einschließlich eines MRT durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen oder Therapieabbruch bei Patienten mit ARIA-E und ARIA-H sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Therapieempfehlungen für Patienten mit ARIA-E und ARIA-H

Klinisches Symptom	ARIA-E- und ARIA-H-Schweregrad^a im MRT		
	Leicht	Moderat	Schwer
Asymptomatisch	Unterbrechung der Therapie erwägen	Therapie unterbrechen	Therapie abbrechen
Symptomatisch	Therapie unterbrechen	Therapie unterbrechen	Therapie abbrechen

^a siehe Tabelle 2 für die Kriterien der radiographischen Schweregrad-Klassifizierung der ARIA im MRT

Im Falle von asymptomatischen leichten ARIA ist das Unterbrechen der Therapie auf Grundlage der radiographischen Merkmale der ARIA, der Anzahl an ARIA-Episoden und des klinischen Zustandes zu erwägen.

Im Falle von asymptomatischen moderaten ARIA und symptomatischen leichten/moderaten ARIA ist die Therapie zu unterbrechen bis das MRT radiographisch eine Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zeigt und Symptome, falls vorhanden, verschwunden sind. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung sollte ein weiteres MRT durchgeführt werden, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen. Die Wiederaufnahme der Therapie oder das dauerhafte Absetzen nach Auflösung von ARIA-E und Stabilisierung von ARIA-H sollte sich an der klinischen Beurteilung einschließlich einer erneuten Bewertung von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) orientieren. Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, könnte im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle von radiographisch oder symptomatisch schweren ARIA-E oder ARIA-H ist die Therapie mit Donanemab dauerhaft abzubrechen.

Donanemab muss auch nach klinisch schweren ARIA-E, schweren ARIA-H oder intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten mit wiederkehrenden ARIA ist nach klinischem Ermessen zu entscheiden, ob die Therapie fortgesetzt werden soll. Die Behandlung mit Donanemab sollte nach wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche gibt es keine relevante Anwendung von Donanemab zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

Art der Anwendung

Donanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Die verdünnte Lösung ist über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu verabreichen. Die Patienten sind nach der Infusion mindestens 30 Minuten zu beobachten. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- MRT-Ausgangsbefunde früherer intrazerebraler Hämorrhagien, mehr als 4 Mikrohämmorrhagien, superfizielle Siderosen oder vasogene Ödeme (ARIA-E) oder andere Befunde, die auf eine zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA - *cerebral amyloid angiopathy*) hindeuten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit Blutungsstörungen, die nicht unter adäquater Kontrolle sind.
- Beginn der Behandlung bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Erkrankung der weißen Substanz (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie.
- Gegebenheiten, die keine MRT-Beurteilung zulassen, einschließlich Klaustrophobie oder das Vorhandensein metallischer (ferromagnetischer) Implantate/Herzschrittmacher.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Kontrolliertes Zugangsprogramm (*Controlled Access Programme*)

Um die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab zu fördern, hat der Beginn der Behandlung bei allen Patienten über ein zentrales Registrierungssystem zu erfolgen, das Teil eines kontrollierten Zugangsprogramms ist.

Schulungsmaterialien

Verschreibende Ärzte müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, das für die Erkennung und Behandlung von ARIA erstellt wurde und Nutzen und Risiken der Donanemab-Therapie sind mit dem Patienten bzw. einer Begleitperson zu besprechen. MRT-Scans, Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Reaktionen und der Zeitpunkt, wann Hilfe von medizinischem Fachpersonal in Anspruch genommen werden soll, sind mit dem Patienten zu besprechen. Dem Patienten wird der Patientenpass ausgehändigt und er wird angewiesen, den Pass jederzeit bei sich zu tragen.

Amyloid-Beta-Pathologie

Das Vorhandensein einer Amyloid-Beta-Pathologie muss vor Beginn der Behandlung durch einen geeigneten Test bestätigt werden.

Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA)

ARIA-H treten in der Regel gemeinsam mit ARIA-E auf.

ARIA wurden in klinischen Studien mit Donanemab sehr häufig beobachtet. ARIA treten in der Regel früh in der Behandlung auf und sind üblicherweise asymptomatisch. Zu den berichteten Symptomen im Zusammenhang mit ARIA können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören. Symptome, die in Zusammenhang mit ARIA auftreten, klingen üblicherweise im Laufe der Zeit wieder ab (siehe Abschnitt 4.8). Nach einem initialen Auftreten von ARIA ist die Rate des Wiederauftretens bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Donanemab sehr häufig: 24,3 % bei Patienten mit ARIA-E und 35,9 % bei Patienten mit ARIA-H (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden schwerwiegende Fälle von ARIA

beobachtet, wenige mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). ARIA können mittels MRT nachgewiesen werden, und während sich ARIA-E typischerweise in der Bildgebung auflösen, können ARIA-H bestehen bleiben und sich stabilisieren.

Die meisten ARIA-Ereignisse wurden erstmals innerhalb von 24 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die meisten schweren ARIA-Ereignisse traten innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Zugang zu MRT muss während des Behandlungszeitraumes mit Donanemab vorhanden sein. Bei vorhandenen Risikofaktoren besteht bei Patienten, die für Amyloid-Behandlungstherapien geeignet sind, auch ein Risiko für spontane ARIA. ARIA sind als mögliche Ursache für neurologische Symptome in Betracht zu ziehen.

Vor Beginn einer Donanemab-Therapie für die Alzheimer-Krankheit ist der Nutzen und das potenzielle Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit ARIA abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8).

MRT-Kontrolle für ARIA

Ein Ausgangs-MRT des Gehirns und regelmäßige Überwachung mittels MRTs werden empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Während der ersten 24 Wochen der Behandlung mit Donanemab wird eine erhöhte klinische Wachsamkeit hinsichtlich ARIA empfohlen.

Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten (siehe Abschnitt 4.8), sollte eine klinische Beurteilung erfolgen, einschließlich einer zusätzlichen MRT-Untersuchung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 „Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA)“).

Empfehlungen für Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche bei Patienten mit ARIA

Wenn Symptome von ARIA-H auftreten, geschieht dies häufig in Gegenwart von ARIA-E und wird wie ARIA-E behandelt.

Die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche bei Patienten mit ARIA-E und ARIA-H sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Donanemab muss nach schweren ARIA-E, schweren ARIA-H, intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm oder wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Radiographischer Schweregrad

Der radiographische Schweregrad von ARIA im Zusammenhang mit Donanemab wurde nach den Kriterien in Tabelle 2 klassifiziert.

Tabelle 2: ARIA-MRT-Klassifikationskriterien

ARIA-Typ	Radiographischer Schweregrad		
	Leicht	Moderat	Schwer
ARIA-E	FLAIR-Hyperintensität, beschränkt auf Sulcus und/oder kortikale/subkortikale weiße Substanz in einem Areal < 5 cm.	FLAIR-Hyperintensität 5 bis 10 cm in der größten Einzeldimension oder mehr als 1 betroffenes Areal, jeweils messend < 10 cm.	FLAIR-Hyperintensität > 10 cm mit assoziierter gyraler Schwellung und verstrichenen Sulci. Es können ein oder mehrere separate/unabhängige betroffene Areale angegeben werden.
ARIA-H Mikrohämorrhagie	≤ 4 neue Mikrohämorrhagien	5 – 9 neue Mikrohämorrhagien	≥ 10 neue Mikrohämorrhagien
ARIA-H superfizielle Siderose	1 neues oder vergrößertes Areal der superfiziellen Siderose	2 neue oder vergrößerte Areale der superfiziellen Siderose	> 2 neue oder vergrößerte Areale der superfiziellen Siderose

Abkürzungen: FLAIR = *fluid-attenuated inversion recovery*; ARIA-E = *amyloid related imaging abnormalities oedema/effusions* (Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien Ödeme/Ergüsse); ARIA-H = *amyloid related*

imaging abnormalities haemorrhage/hemosiderin deposition (Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien Hämorrhagie/Hämosiderinablagerung)

ApoE-ε4-Trägerstatus und Risiko von ARIA

ApoE-ε4-Träger haben im Vergleich zu Nichtträgern eine höhere Häufigkeit (Homozygote > Heterozygote) von ARIA-E und ARIA-H, einschließlich schwerer und symptomatischer ARIA. Donanemab ist bei Patienten, die homozygote ApoE-ε4-Träger sind, nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1). Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus muss vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen (siehe Abschnitt 4.2). Vor der Testung haben verschreibende Ärzte mit den Patienten die Risiken von ARIA bezüglich der Genotypen zu besprechen.

Erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien

Vorsicht ist geboten, wenn eine Donanemab-Behandlung bei Patienten erwogen wird, bei denen ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien besteht.

Intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser größer als 1 cm, einschließlich tödlicher Ereignisse, traten bei Patienten auf, die mit Donanemab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige antithrombotische Behandlung

Die Anwendung von Antithrombotika (Acetylsalicylsäure, andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen) zu Beginn der Therapie war in klinischen Studien mit Donanemab erlaubt. In der Mehrzahl der Fälle kam Acetylsalicylsäure als Antithrombotikum zum Einsatz.

Patienten, die Donanemab und ein Antithrombotikum (Acetylsalicylsäure, andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen) erhielten, wiesen keine vermehrte Häufigkeit von ARIA auf. Die Anzahl der Ereignisse und die begrenzte Exposition mit nicht-acetylsalicylsäurehaltigen Antithrombotika, schränkt endgültige Schlussfolgerungen bezüglich des Risikos von ARIA oder einer intrazerebralen Hämorrhagie bei Patienten ein, die Antithrombotika einnehmen.

Bei Patienten, die Donanemab erhalten haben, sowie bei Patienten, die Antithrombotika während der Behandlung mit Donanemab erhalten haben, wurden intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser größer als 1 cm beobachtet. Daher ist bei Erwägung der Verabreichung von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum (z. B. Gewebeplasminogenaktivator) bei einem Patienten, der bereits mit Donanemab behandelt wird, zusätzliche Vorsicht geboten:

- Wenn während der Therapie mit Donanemab eine Antikoagulation begonnen werden muss (z. B. arterielle Thrombosen, akute Lungenembolien oder andere lebensbedrohliche Indikationen), ist die Behandlung mit Donanemab zu pausieren. Donanemab kann wieder eingesetzt werden, wenn eine Antikoagulation medizinisch nicht mehr indiziert ist. Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure und anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist zulässig.
- Obwohl in den klinischen Studien nur eine begrenzte Exposition mit Thrombolytika bestand, besteht ein plausibles Risiko einer schweren intrakraniellen Hämorrhagie infolge der gleichzeitigen Anwendung von Thrombolytika. Die Anwendung von Thrombolytika ist zu vermeiden, außer bei unmittelbar lebensbedrohlichen Indikationen ohne alternative Therapie (z. B. Lungenembolie mit hämodynamischer Beeinträchtigung), wenn der Nutzen die Risiken überwiegen könnte. Nutzen und Risiko der Behandlung sind von dem behandelnden Facharzt zusammen mit dem Patienten individuell neu zu bewerten.

ARIA können fokale neurologische Defizite verursachen, ähnlich denen, die bei einem ischämischen Schlaganfall beobachtet werden. Klinikärzte, die einen ischämischen Schlaganfall behandeln, sollten bei einem Patienten, der mit Donanemab behandelt wird, vor der thrombolytischen Therapie prüfen, ob die Symptome auf ARIA zurückzuführen sein könnten. Ein MRT oder die Identifizierung eines Gefäßverschlusses können dabei helfen, festzustellen, ob die Ursache eher ein ischämischer Schlaganfall oder ARIA ist und gegebenenfalls eine Thrombolytika-Behandlung oder eine Thrombektomie angezeigt ist.

Eine Behandlung mit Donanemab darf bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Risikofaktoren für ARIA und intrazerebrale Hämorrhagien

In klinischen Studien mit Donanemab wurde die Unbedenklichkeit von Donanemab bei Patienten, deren MRT vor Behandlungsbeginn folgende Ereignisse anzeigte, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3): ARIA-E, mehr als 4 Mikrohämmorrhagien, mehr als 1 Areal mit superfizieller Siderose, eine schwere Erkrankung der weißen Substanz oder intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm. Eine höhere Häufigkeit von ARIA wurde bei Patienten, die vor der Behandlung zerebrale Mikrohämmorrhagien und/oder superfizielle Siderosen hatten, beobachtet. Die Behandlung mit Donanemab ist bei Patienten mit vorbestehender, superfizieller Siderose oder > 4 vorbestehenden Mikrohämmorrhagien kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Vorhandensein eines ApoE-ε4-Allels ist mit einer zerebralen Amyloid-Angiopathie assoziiert, mit der ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien einhergeht.

Abschätzung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand der Tau-Pathologie

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann von der Höhe der vorbestehenden Tau-Last abhängen. Bei Patienten mit geringer bis mittlerer Tau-Last wurde eine numerisch höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten mit hoher Tau-Last beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Wirksamkeit bei Patienten ohne oder mit sehr geringer Tau-Last ist nicht untersucht. Die Ergebnisse von Tests zur Untersuchung der Tau-Pathologie sind, falls durchgeführt, in individuellen Nutzen-Risiko-Gesprächen zu berücksichtigen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden häufig bei der Verabreichung von Donanemab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können gelegentlich schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein und/oder eine Anaphylaxie einschließen. Sie treten typischerweise während der Infusion oder innerhalb von 30 Minuten nach der Infusion auf. Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen können Erytheme, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Kopfschmerzen, Engegefühl im Brustkorb, Dyspnoe und Blutdruckveränderungen umfassen.

Die Verabreichung von Donanemab ist sofort abubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten, falls schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen auftreten oder es klinisch indiziert ist.

Immunogenität

In placebokontrollierten, klinischen Studien entwickelten 88,1 % der mit Donanemab behandelten Patienten Anti-Wirkstoff-Antikörper (ADA - *anti-drug antibodies*) und alle Patienten mit ADA hatten neutralisierende Antikörper. Alle Patienten, die über infusionsbedingte Reaktionen berichteten, hatten ADA. Ein höherer ADA-Titer war mit einer erhöhten Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen/unmittelbaren Überempfindlichkeitsereignissen verbunden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1)

Patienten mit Down-Syndrom können mit einer höheren Rate an zerebralen Amyloid-Angiopathien und ARIA-Ereignissen in Verbindung gebracht werden. Patienten mit Down-Syndrom wurden in klinischen Studien mit Donanemab nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Donanemab ist bei diesen Patienten nicht bekannt.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Natrium pro 1 400 mg Dosis, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Wenn die Zubereitung mit einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgt, wird durch diese eine Natriummenge im Bereich von 53 mg (bei einer Dosis von 350 mg, verdünnt auf 10 mg/ml) bis 956 mg (bei einer Dosis von 1 400 mg, verdünnt auf 4 mg/ml) verabreicht, entsprechend 3 % - 48 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Polysorbat 80 pro 1 400 mg Dosis des Arzneimittels, was circa 0,23 mg/kg entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Eigenschaften von Donanemab sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erwarten.

Bei Donanemab-Patienten wurden ARIA-H und intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser größer als 1 cm beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn die Verabreichung von Antithrombotika in Erwägung gezogen wird, da das Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien mit Donanemab erhöht sein kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Donanemab bei Schwangeren vor. Ein evidenzbasierter Ansatz ergab keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Donanemab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Donanemab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht, welches kurze Zeit später auf niedrige Konzentrationen abfällt. Folglich kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte die Anwendung von Donanemab während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Donanemab auf die menschliche Fertilität vor. Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um Donanemab auf mögliche Beeinträchtigungen der Fertilität zu testen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Donanemab hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen falls neurologische Defizite auftreten, zum Beispiel Sehstörungen, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer placebokontrollierten, pivotalen Studie, die Patienten mit einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit oder einer leichten Alzheimer-Demenz eingeschlossen hat (siehe Abschnitt 5.1), erhielten insgesamt 853 erwachsene Probanden mindestens eine Dosis von Donanemab. Davon gehörten 710 Teilnehmer zur indizierten Population (heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger).

Basierend auf dem ApoE-ε4-Trägerstatus waren von den mit Donanemab behandelten Patienten 29,9 % (255/853) Nichtträger, 53,0 % (452/853) heterozygote und 16,8 % (143/853) homozygote ApoE-ε4-Träger. Mit Ausnahme der ARIA-Ereignisse war das Sicherheitsprofil über die Genotypen hinweg vergleichbar.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) und Kopfschmerzen (14,6 %). Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren: Schwerwiegende ARIA-E (1,3 %), schwerwiegende ARIA-H (0,3 %) und schwerwiegende Überempfindlichkeit, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen (0,4 %). Anaphylaktische Reaktionen wurden gelegentlich berichtet (0,4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Donanemab (Tabelle 3) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Reaktionen an erster Stelle stehen. Darüber hinaus basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf der folgenden Häufigkeitsdefinition: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 3. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikrohämorrhagien Superfizielle Siderose Kopfschmerzen	Intrakranielle Hämorrhagien ^c	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Erbrechen	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen ^d Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktionen

^a Mittels MRT beurteilt.

^b Zu den Symptomen können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören.

^c Umfasst subdurale Hämatome, Subarachnoidalblutungen, zerebrale Hämorrhagien, hämorrhagische Schlaganfälle und apoplektischen Insult.

^d Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeit können Erythem, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Kopfschmerzen, Engegefühl im Brustkorb, Dyspnoe und Blutdruckveränderungen umfassen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Amyloid-bedingte Bildungsanomalien bei der indizierten Population

In der pivotalen, placebokontrollierten Studie, in der Donanemab in einem Dosierungsschema von 700 mg alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und dann 1 400 mg alle 4 Wochen verabreicht wurde, wurden ARIA (ARIA-E oder ARIA-H) bei 33 % (234/710) der mit Donanemab behandelten ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und -Nichtträger-Patienten beobachtet, verglichen mit 13,5 % (98/728) der Heterozygoten-Placebo-Patienten und Nichtträger-Placebo-Patienten. Schwerwiegende ARIA-Ereignisse wurden bei 1,4 % (10/710) der mit Donanemab behandelten Patienten berichtet. ARIA-bedingte Todesfälle im Zusammenhang mit Donanemab traten in der pivotalen Studie gelegentlich auf (0,4 %, drei Patienten). Die mit ARIA-E assoziierten klinischen Symptome verschwanden bei etwa 80 % der Patienten. Zu den ARIA-E-Symptomen können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören.

ARIA-E wurden bei 20,6 % (146/710) der mit Donanemab behandelten ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und -Nichtträger-Patienten beobachtet, verglichen mit 1,8 % (13/728) der Placebo-Patienten. Der maximale radiographische Schweregrad von ARIA-E war bei 6,2 % (44/710) der Patienten leicht, bei 12,7 % (90/710) der Patienten moderat und bei 1,4 % (10/710) der Patienten schwer. Symptomatische ARIA-E wurden bei 5,6 % (40/710) der mit Donanemab behandelten Patienten in der pivotalen Studie berichtet. Die mediane Zeit bis zum Abklingen von ARIA-E betrug circa 8,3 Wochen. Von den mit Donanemab behandelten Patienten mit ARIA-E erlitten etwa 24,3 % (35/144) mehrere Episoden von ARIA-E.

ARIA-H wurden bei 27,6 % (196/710) der mit Donanemab behandelten ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und Nichtträger-Patienten beobachtet, verglichen mit 12,2 % (89/728) der Placebo-Patienten. Der maximale radiographische Schweregrad der ARIA-H war bei 14,4 % (102/710) der Patienten leicht, bei 5,5 % (39/710) der Patienten moderat und bei 7,6 % (54/710) der Patienten schwer. Symptomatische ARIA-H wurden bei 1,1 % (8/710) der mit Donanemab behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 0,3 % (2/728) der Placebo-Patienten. Isolierte ARIA-H (d. h. ARIA-H bei Patienten, bei denen ARIA-E nicht auch auftraten) wurden bei 12,4 % (88/710) der mit Donanemab behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit 11,5 % (84/728) unter Placebo. Von den mit Donanemab behandelten Patienten mit ARIA-H erlitten etwa 35,9 % (70/195) der Teilnehmer mehrere Episoden von ARIA-H.

Die Mehrzahl der erstmals radiographisch festgestellten ARIA-Ereignisse traten in den placebokontrollierten Studien früh in der Behandlung auf (innerhalb von 24 Wochen nach Beginn der Behandlung), obwohl ARIA jederzeit auftreten können und die Patienten mehr als ein solches Ereignis erfahren können.

Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, kann im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden, die Wirksamkeit der Behandlung ist jedoch nicht erwiesen.

Intrakranielle Hämorrhagien bei der indizierten Population

Bei 1,4 % (10/710) der ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und -Nichtträger-Patienten wurde über intrakranielle Hämorrhagien nach der Behandlung mit Donanemab berichtet, verglichen mit 0,8 % (6/728) der Patienten unter Placebo. Bei diesen wurden intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm bei 0,4 % (3/710) der mit Donanemab behandelten Patienten und bei 0,3 % (2/728) der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Zusätzlich wurde bei einem Teilnehmer mit vorbestehender superfizieller Siderose, der in der pivotalen Studie mit Donanemab behandelt wurde, tödliche ARIA-H mit gleichzeitiger, intrazerebraler Hämorrhagie berichtet.

ApoE-ε4-Trägerstatus und das Risiko von ARIA

In der pivotalen Studie war die Gesamtinzidenz von ARIA bei Nichtträgern (24,7 % Donanemab vs. 12,0 % Placebo) und heterozygoten Trägern (37,6 % Donanemab vs. 14,1 % Placebo) niedriger als bei homozygoten Trägern (55,9 % Donanemab vs. 21,9 % Placebo). Bei Patienten, die Donanemab

erhielten, traten ARIA-E bei 15,7 % der Nichtträger und bei 23,2 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 41,3 % bei Homozygoten. Symptomatische ARIA-E traten bei 3,9 % der Nichtträger und bei 6,6 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 8,4 % bei Homozygoten. ARIA-H traten bei 18,8 % der Nichtträger und bei 32,5 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 50,3 % bei Homozygoten. Symptomatische ARIA-H traten bei 0,4 % der Nichtträger auf, bei 1,5 % der Heterozygoten und bei 1,4 % der Homozygoten. Schwerwiegende ARIA traten bei 0,8 % der Nichtträger und bei 1,8 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 2,8 % bei Homozygoten.

Infusionsbedingte Reaktionen bei der indizierten Population

In der pivotalen placebokontrollierten Studie wurden Infusionsreaktionen bei 8,3 % der mit Donanemab behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit 0,4 % unter Placebo. Anaphylaktische Reaktionen wurden gelegentlich berichtet (0,4 %). Schwerwiegende Infusionsreaktionen oder Überempfindlichkeiten traten bei 0,4 % der mit Donanemab behandelten Patienten auf, verglichen mit 0,1 % unter Placebo.

Alle Patienten, die über infusionsbedingte Reaktionen berichteten, hatten ADA. Ein höherer ADA-Titer war mit einer erhöhten Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen/unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden.

Die meisten Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen traten innerhalb der ersten 4 Dosen von Donanemab auf, obwohl sie jederzeit auftreten können. Zu Therapieabbrüchen bei mit Donanemab behandelten Patienten kam es durch infusionsbedingte Reaktionen (3,5 %), durch Überempfindlichkeit (0,6 %) und durch anaphylaktische Reaktion (0,4 %), wobei in der Placebogruppe keine Abbrüche aufgrund dieser Ereignisse stattfanden.

Eine erneute Verabreichung führte bei etwa 46,9 % der Patienten zu weiteren infusionsbedingten Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, wobei Schweregrad und Art der Symptome in der Regel ähnlich zu den initialen Ereignissen waren.

Der Einsatz prophylaktischer Arzneimittel vor weiteren Infusionen verhinderte das Wiederauftreten der infusionsbedingten Reaktionen nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden Einzeldosen von bis zu 40 mg/kg (circa 2 800 mg bei einer 70 kg schweren Person) verabreicht. ARIA-E traten bei 2 von 4 Patienten auf, denen diese Dosis verabreicht wurde und diese bildeten sich wieder zurück. Im Falle einer Überdosierung kann bei Bedarf eine MRT-Überwachung und eine unterstützende Therapie eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidementiva, ATC-Code: N06DX05

Wirkmechanismus

Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-gamma 1 (IgG1)-Antikörper mit einer hohen Affinität für die modifizierte, N-terminal verkürzte Form des Beta-Amyloids (N3pE-Aβ). N3pE-Aβ ist

in geringen Mengen in Amyloid-Plaques im Gehirn vorhanden und wurde im Plasma und im Liquor nicht nachgewiesen. Donanemab bindet an N3pE-A β und unterstützt die Plaques-Entfernung durch Mikroglia-vermittelte Phagozytose.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der Prozentsatz, der mit Donanemab behandelten Patienten in der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2, die eine Amyloid-Entfernung erreichten (das heißt, weniger als 24,1 Centiloids), lag in der indizierten Population bei 32,5 % in Woche 24, 69,5 % in Woche 52 und 80,8 % in Woche 76.

In der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war die Differenz zwischen Donanemab und Placebo in der Veränderung des Amyloid-Ausgangswertes in Woche 76 in der indizierten Population statistisch signifikant (- 89,24 Centiloids).

In der Studie TRAILBLAZER-ALZ 6 wurde eine ähnliche Reduktion der Amyloid-Plaques in Woche 24 für das Dosierungsschema von 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen beobachtet, verglichen mit dem Dosierungsschema von 700 mg für die ersten drei Infusionen, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen, welches in der pivotalen Studie untersucht wurde.

Die Donanemab-Exposition nahm mit zunehmendem ADA-Titer ab. Eine Amyloid-Beta-Reduktion wurde unabhängig vom ADA-Titer festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von ADA und den Ergebnissen im iADRS und CDR-SB beobachtet (siehe ebenso Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Phase III-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Donanemab wurde in einer Phase III-Studie (TRAILBLAZER-ALZ 2) untersucht. Die Studie wurde doppelblind, placebokontrolliert und mit einer Vergleichsgruppe bei Patienten im Alter von 60 bis 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Störung [MCI - *mild cognitive impairment*] infolge der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz, MMST-Score 20 bis einschließlich 28) und mittels Amyloid-PET-Scan bestätigter Amyloid-Beta-Pathologie durchgeführt. Die Teilnehmer zeigten innerhalb eines Flortaucipir-PET-Scans auch Hinweise auf pathologische Tau-Ablagerungen.

In dieser Studie wurden 1 736 Patienten 1:1 randomisiert und erhielten alle 4 Wochen 700 mg Donanemab für die ersten 3 Dosen und dann 1 400 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion (N = 860) oder Placebo (N = 876) für bis zu 72 Wochen. In der indizierten Population wurden 1 447 (83,4 %) Patienten randomisiert. Die Verabreichung wurde bis zum Abschluss der Studie oder bis zur Entfernung der Amyloid-Plaques fortgesetzt, definiert als der Nachweis eines Plaque-Spiegels von weniger als 25 Centiloids für zwei aufeinanderfolgende Amyloid-PET-Scans oder der Nachweis eines Plaque-Spiegels von weniger als 11 Centiloids für einen einzelnen PET-Scan. Darüber hinaus wurde eine Therapieunterbrechung für behandlungsbedingte ARIA gestattet. Wenn Patienten bei Studienbeginn bereits eine symptomatische Behandlung (Acetylcholinesterase-Hemmer [AChEI - *acetylcholinesterase inhibitors*] und/oder den N-Methyl-D-Aspartat-Hemmer Memantin) erhielten, konnten diese Behandlungen fortgesetzt werden. Symptomatische Behandlungen konnten während der Studie nach Ermessen des Prüfarztes hinzugefügt oder geändert werden. Die Studie schloss Patienten mit vorbestehenden ARIA-E, Patienten mit mehr als 4 Mikrohämorrhagien, Patienten mit mehr als 1 Areal superfizieller Siderose, Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie > 1 cm oder Patienten mit einer schweren Erkrankung der weißen Substanz aus.

Zu Studienbeginn betrug das mittlere (SD – *standard deviation*, Standardabweichung) Alter 73 (6,2) Jahre, mit einer Spanne von 59 bis 86 Jahren und das mittlere (SD) Ausgangsgewicht 71,7 kg (15,7); zudem entsprach die stufenweise und fortschreitende Veränderung der Gedächtnisfunktion für mindestens 6 Monate einem mittleren (SD) Mini-Mental-Status-Test (MMST)-Score von 22,29 (3,88). Zu Studienbeginn hatten 59,4 % einen MMST-Score < 24. 57,4 % waren weiblich, 91,5 % waren weiß, 5,7 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft, 6,0 % waren asiatisch und 2,3 %

waren schwarz. Von der Gesamtzahl der randomisierten Patienten waren 29 % ApoE-ε4-Nichtträger, 54 % heterozygot und 17 % homozygot. 55,6 % der Patienten erhielten AChEI und 20,3 % Memantin. 61,0 % der Patienten wandten entweder AChEI oder Memantin an. Der Mittelwert (SD) der Amyloid-Last betrug zu Studienbeginn 102,5 (34,5) Centiloids. 68,2 % entfielen auf die Kategorie der geringen bis mittleren Tau-Last und 31,8 % entfielen auf die Kategorie der hohen Tau-Last. Insgesamt brachen 24,7 % der Patienten die Behandlung in der Studie ab. Davon waren 29,3 % der Patienten im Donanemab-Arm und 20,1 % im Placebo-Arm.

Es gab basierend auf der Tau-PET-Bildgebung beim Screening mit Flortaucipir zwei primäre Analysepopulationen: 1) Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last und 2) gesamte Population (Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last und hoher Tau-Last).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der Kognition und Funktion, gemessen anhand der *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* (iADRS) vom Ausgangswert bis Woche 76. Die iADRS ist eine integrierte Skala zur Bewertung von Kognition und Alltagsfunktion, die aus Punkten der *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* (ADAS-Cog₁₃: Score-Bereich 0 - 85) und der *Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living scale* (ADCS-iADL: Score-Bereich 0 - 59) besteht und die Kernbereiche des klinischen Kontinuums der Alzheimer-Krankheit misst. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 144, wobei niedrigere Werte eine schlechtere kognitive und funktionelle Leistung widerspiegeln. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes* (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃ und ADCS-iADL.

In der untenstehenden Tabelle 4 sind wichtige Erkenntnisse aus der Studie für die indizierte Population in einer Post-Hoc-Analyse unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten dargestellt.

Für die gesamte Population betrug der Unterschied bei der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Donanemab und Placebo bei Verwendung derselben konservativen Methode 2,38 (95 % KI: 0,985, 3,782) im iADRS und -0,61 (95 % KI: -0,850, -0,366) im CDR-SB. Der Effekt war in der gesamten und der indizierten eingeschränkten Population ähnlich.

Tabelle 4: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Donanemab-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 in Woche 76 in der indizierten (heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger) Population unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten^a.

Klinischer Endpunkt	Heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	-10,82	-13,47
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	2,65 (1,04, 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	1,73	2,42
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	5,67	7,03
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	-1,35 (-2,19, -0,51)	

Klinischer Endpunkt	Heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
ADCS-iADL (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	-4,91	-6,37
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	1,46 (0,50, 2,42)	

Abkürzungen: ApoE-ε4 = Allel-Subtyp 4 des Gens, das für das Apolipoprotein Klasse E kodiert; CDR-SB = *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of boxes*; KI = Konfidenzintervall; Dona = Donanemab; iADRS = *integrated Alzheimers Disease Rating Scale*; LS = *Least-Square*, MMRM = *Mixed Model for Repeated Measures*; N = Anzahl der Teilnehmer; SD = *standard deviation* (Standardabweichung).

^a Analysen, die in einer ITT (*intent to treat*) Population durchgeführt wurden, die alle randomisierten Teilnehmer erfassten; Post-Hoc Sensitivitäts-Analysen unter Verwendung konservativer Methoden beim Umgang mit fehlenden Daten (*multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference*).

Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last

In der Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last (588 Patienten unter Donanemab vs. 594 Patienten unter Placebo) betrug der Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*LS mean*) zwischen Donanemab und Placebo 3,15 (32,2 %) (95 % KI: 1,738, 4,557) im iADRS und -0,61 (32,0 %) (95 % KI: -0,891, -0,330) im CDR-SB in Woche 76 unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten.

Population mit hoher Tau-Last

In einer Post-Hoc-Analyse der Population mit hoher Tau-Last (271 Patienten unter Donanemab vs. 281 Patienten unter Placebo) betrug der Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate zwischen Donanemab und Placebo 0,41 (2,1 %) (95% KI: -2,518, 3,338) im iADRS und -0,54 (16,0 %) (95 % KI: -1,014, -0,066) im CDR-SB in Woche 76 unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten.

Phase-III-Studie TRAILBLAZER-ALZ 6

Das Donanemab-Dosierungsschema von 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen, wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-IIIb-Studie (TRAILBLAZER-ALZ 6) bei Erwachsenen mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (MCI aufgrund von Alzheimer-Krankheit oder leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, MMST 20 bis einschließlich 28) und Evidenz einer Amyloid-Beta-Pathologie, die durch einen Amyloid-PET-Scan bestätigt wurde, untersucht.

843 Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 in vier Donanemab-Dosierungsschemata randomisiert und erhielten für insgesamt 72 Wochen: 700 mg für die ersten drei Infusionen, 1 400 mg alle 4 Wochen (n = 207) oder eines der drei alternativen Dosierungsschemata (einschließlich des Dosierungsschemas: 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen; n = 212), wobei in allen Schemata die gleiche Menge an Arzneimittel verabreicht wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Teilnehmer mit einem Auftreten von ARIA-E in Woche 24. Die Ergebnisse zeigten, dass 14 % der Patienten, die 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen erhielten, verglichen mit 24 %, die 700/700/700 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen erhielten, in Woche 24 ein um 41 % geringeres relatives Risiko für das Auftreten von ARIA-E aufwiesen. Ähnliche Amyloid-Plaque-Reduktionen wurden nach 24 Wochen in allen Dosierungsschemata beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Donanemab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Donanemab ist ausschließlich zur intravenösen Verabreichung bestimmt.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung unterliegt Donanemab einer biphasischen Elimination. Das zentrale Verteilungsvolumen beträgt 3,36 l mit 18,7 % interindividueller Variabilität. Das periphere Verteilungsvolumen beträgt 4,83 l mit 93,9 % interindividueller Variabilität. In einer klinischen Pharmakologiestudie wurde ein Verhältnis von Liquor zu Serumkonzentration von circa 0,2 % beobachtet.

Biotransformation

Donanemab ist ein monoklonaler Antikörper und wird voraussichtlich auf die gleiche Weise wie ein endogenes IgG über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut, daher gibt es keine metabolische Inhibition oder Induktion enzymatischer Signalwege. Es ist nicht zu erwarten, dass Donanemab durch die Cytochrom-P450-Familien der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme metabolisiert wird, die für die Metabolisierung und die Eliminierung kleiner Moleküle verantwortlich sind. Daher ist zu erwarten, dass von Donanemab keine aktiven Metaboliten produziert werden.

Elimination

Die Halbwertszeit von Donanemab beträgt etwa 12,1 Tage. Die Donanemab-Clearance betrug 0,0255 l/h (24,9 % interindividuelle Variabilität).

Linearität/Nicht-Linearität

Donanemab zeigte einen dosisproportionalen Anstieg und eine zeitliche Linearität der Serumexposition im Dosisbereich von 350 mg bis 1 400 mg.

Andere intrinsische Faktoren

Die PK von Donanemab wurde nicht durch Alter (54-88), Geschlecht (55,0 % weiblich) oder Ethnie (89,9 % Weiße, 6,3 % Asiaten, 2,9 % Schwarze und 0,3 % Indigene oder Andere) beeinflusst, basierend auf einer Populations-PK-Analyse. Obwohl das Körpergewicht (Bereich 39 bis 157 kg, Mittelwert von 74 kg) sowohl die Clearance als auch das Verteilungsvolumen beeinflusst, deuten die daraus resultierenden Veränderungen nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung hin.

Immunogenität

Die Donanemab-Clearance stieg linear mit dem Logarithmus (ADA-Titer) an. Diese Erhöhung der Clearance mit dem Titer führte zu einer Abnahme der $AUC_{t,ss}$ um 17 % und einer Abnahme der Arzneimittelkonzentration um 31 % vor der nächsten Dosis ($C_{trough,ss}$) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Obwohl die Donanemab-Exposition mit zunehmendem ADA-Titer abnahm, war die Entwicklung von ADA nicht mit einem Verlust der klinischen Wirksamkeit von Donanemab verbunden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Nieren- und Leberfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die PK von Donanemab, basierend auf einer Populations-PK-Analyse. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Modellbasierte Expositions-Wirkungs-Analysen zeigten, dass die Donanemab-Behandlung mit einer Verringerung des klinischen Rückgangs im iADRS und CDR-SB verbunden war. Ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der Amyloid-Beta-Plaques gegenüber dem Ausgangswert und der klinischen Abnahme im iADRS und CDR-SB wurde ebenfalls beobachtet.

Darüber hinaus wurde ein modellbasierter Zusammenhang zwischen der Donanemab-Behandlung und ARIA-E nachgewiesen und Risikofaktoren wie der ApoE-ε4-Genotyp, die Anzahl der Mikrohämmorrhagien zum Ausgangszeitpunkt und das Vorhandensein von superfizieller Siderose zum Ausgangszeitpunkt identifiziert.

Während einer behandlungsfreien Periode begannen die Amyloid-PET-Werte mit einer medianen Rate von 2,80 Centiloids/Jahr zu steigen.

Bei Einzeldosen von 350 bis 2 800 mg (etwa das Doppelte der Dosierung von 1 400 mg für 70 kg Körpergewicht, die in der pivotalen Studie untersucht wurden) und Mehrfachdosen von 350 bis 1 400 mg stiegen die Expositionen (C_{max} und AUC) proportional an. Im Vergleich mit dem Dosierungsschema, für das in der pivotalen Studie die klinische Wirksamkeit belegt wurde (700 mg für die ersten drei Infusionen, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen), wurde für das Donanemab-Dosierungsschema von 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen, eine ähnliche Exposition beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um Donanemab auf das Potenzial der Karzinogenität, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität oder Fertilitätsbeeinträchtigung zu testen.

Eine Gewichtung der Beweisbewertung (*weight-of-evidence assessment*) aller Daten deutet auf ein geringes Risikopotenzial einer Reproduktionstoxizität oder Karzinogenität hin. Dies beinhaltet eine Bewertung der Biologie des Zielmoleküls (das sich nur in abgelagerten Aβ-Plaques ansiedelt), der Beschaffenheit des Produkts (hohe Spezifität des monoklonalen Antikörpermoleküls für das Zielmolekül und die Zusammensetzung aus natürlich vorkommenden Aminosäuren und Monosacchariden), des Wirkmechanismus (phagozytäre Entfernung von Amyloid-Plaques im ZNS) und des Fehlens von Wirkungen in den toxikologischen Studien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (E 330)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Kisunla enthält Polysorbat 80. Es ist bekannt, dass Polysorbate die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöhen. Materialien, die für die Herstellung und Verabreichung von Donanemab-Infusionslösung verwendet werden, müssen DEHP-frei sein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Bis zur Verwendung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern.

Ungekühlt bis zu 3 Tage bei Raumtemperatur (bis 25 °C) lagerfähig.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren oder schütteln.

Verdünnte Infusionslösung

Verwenden Sie die vorbereitete Infusionslösung sofort.

Wenn die Donanemab-Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, lagern Sie sie im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für bis zu 72 Stunden oder bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C), vorausgesetzt, die Verdünnung hat unter aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Die Lagerzeiten beinhalten die Dauer der Infusion.

Frieren Sie die Donanemab-Infusionslösung nicht ein.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kisunla wird als Einzeldosis in einer 20 ml Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit einem Chlorbutyl-Elastomerstopfen und einer Aluminiumversiegelung mit einer Polypropylen-Kappe geliefert, die einzeln in einem Karton verpackt ist. Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche und Bündelpackungen mit 2 (2 Packungen mit 1) Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kisunla enthält Polysorbat 80; daher müssen geeignete Materialien für die Zubereitung und Verabreichung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Die Donanemab-Infusionslösung ist von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten und zu verabreichen:

Lassen Sie Donanemab vor der Zubereitung sich circa 30 Minuten an die Raumtemperatur anpassen.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu untersuchen, sofern Lösung und Behälter dies zulassen. Verwenden Sie Donanemab nicht, wenn es trüb ist oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

Nach Verdünnung und Vorbereitung in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (siehe Tabelle 5) wird Donanemab als intravenöse Infusion verabreicht.

Tabelle 5: Herstellung von Donanemab

Kisunla Dosis (mg)	Kisunla Volumen (ml)	Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (ml)	Endvolumen der zu infundierenden verdünnten Lösung (ml)	Endkonzentration der verdünnten Lösung (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml bis 67,5 ml	35 ml bis 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) bis 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml bis 135 ml	70 ml bis 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) bis 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1 050 mg	60 ml ^c	45 ml bis 202,5 ml	105 ml bis 262,5 ml	1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) bis 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1 400 mg	80 ml ^d	60 ml bis 270 ml	140 ml bis 350 ml	1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) bis 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a Endkonzentration von 4 mg/ml bis 10 mg/ml

^b 2 Durchstechflaschen Kisunla

^c 3 Durchstechflaschen Kisunla

^d 4 Durchstechflaschen Kisunla

Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig zum Mischen.

Verabreichen Sie die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten.

Verabreichen Sie die gesamte Infusionslösung.

Spülen Sie den Schlauch am Ende der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).

Beobachten Sie den Patienten nach der Infusion mindestens 30 Minuten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Kisunla muss in jedem Mitgliedstaat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmethoden und aller anderen Aspekte, mit der nationalen

zuständigen Behörde abstimmen. Der MAH muss auch die Details des kontrollierten Zugangsprogramms (CAP - *Controlled Access Programme*) abstimmen.

Das kontrollierte Zugangsprogramm zielt darauf ab, die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab zu fördern, indem die korrekte Auswahl der Patienten auf der Grundlage der relevanten Indikation oder Diagnose, des genetischen Profils und der verfügbaren MRTs bestätigt wird. Alle Patienten werden vor Beginn der Behandlung mit Donanemab im CAP-Registrierungssystem eingetragen.

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten/Begleitpersonen über die Möglichkeit und die Risikofaktoren der Entwicklung von ARIA (-E/-H) aufzuklären, einschließlich Anzeichen, Symptome und Behandlung.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Kisunla vermarktet wird, vor und nach der Markteinführung alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Begleitpersonen, die voraussichtlich Kisunla verordnen bzw. erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten:

- HCP-Schulungsmaterialien
- Patientenpass

Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe (HCP - *health care professionals*):

Das Schulungsmaterial für verschreibende Ärzte und Radiologen muss einen Leitfaden für HCPs und eine Verschreiber-Checkliste enthalten, inklusive der folgenden Kernelemente:

HCP-Leitfaden:

- Informationen über die Bedingungen des CAP von Donanemab. Die Behandlung mit Donanemab ist unter der Aufsicht eines interdisziplinären Teams durchzuführen, das in der Überwachung und Behandlung von ARIA geschult ist und Erfahrung in der Erkennung und Behandlung infusionsbedingter Reaktionen hat, um eine angemessene Behandlung der Donanemab-Patienten zu gewährleisten.
- Donanemab kann ARIA (-E oder -H) verursachen und die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten.
- Zu den Symptomen von ARIA können Kopfschmerzen, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Verwirrtheit, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören. Symptome von ARIA können Schlaganfällen oder Symptomen eines Schlaganfalls ähnlich sein.
- ARIA-E und -H können basierend auf MRT-Bildgebung als leicht, moderat oder schwer und basierend auf den klinischen Symptomen als symptomatisch oder asymptomatisch klassifiziert werden. Die meisten schweren ARIA-Reaktionen traten innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, kann im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden.
- Zu den Risikofaktoren für ARIA-E oder ARIA-H gehören vor der Behandlung aufgetretene zerebrale Mikrohämmorrhagien, superfizielle Siderose und der ApoE-ε4-Trägerstatus (Homozygote > Heterozygote) im Vergleich zu Nichtträgern. Donanemab ist bei Patienten indiziert, die ApoE-ε4-Heterozygote oder -Nichtträger sind.
- Das Testen auf den ApoE-ε4-Trägerstatus ist vor Beginn der Behandlung mit Donanemab obligatorisch, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen.
- Die Behandlung von Donanemab ist gemäß den in Abschnitten 4.1 und 4.3 der Fachinformation beschriebenen Indikationen bzw. Kontraindikationen zu beginnen oder fortzusetzen.
- Empfehlungen zu Therapieunterbrechung und -abbruch von Donanemab bei Patienten mit ARIA-E und ARIA-H sind wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben zu befolgen.
- Ereignisse von ARIA-H und intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm wurden bei Patienten berichtet, die mit Donanemab behandelt wurden. Vorsicht ist geboten, wenn die Verabreichung

von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum bei einem Patienten unter Donanemab in Betracht gezogen wird, da dies das Risiko von Hämorrhagien im Gehirn erhöhen kann, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

- Eine Behandlung mit Donanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht begonnen werden.
- ARIA sind als Differentialdiagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die schlaganfallähnliche Symptome zeigen.
- ARIA können fokale neurologische Defizite verursachen, ähnlich denen, die bei einem ischämischen Schlaganfall beobachtet werden. Klinikärzte, die einen ischämischen Schlaganfall behandeln, müssen bei einem Patienten, der mit Donanemab behandelt wird, vor der thrombolytischen Therapie prüfen, ob die Symptome auf ARIA zurückzuführen sein könnten. Ein MRT oder die Identifizierung eines Gefäßverschlusses können dabei helfen, festzustellen, ob die Ursache eher ein ischämischer Schlaganfall oder ARIA ist und gegebenenfalls eine Thrombolytika-Behandlung oder eine Thrombektomie angezeigt ist.
- Der Zweck und die Verwendung des Patientenpasses, einschließlich der Wichtigkeit, den Pass zu jeder Zeit mit sich zu tragen und sie den Angehörigen der Gesundheitsberufe in Notfallsituationen zur Verfügung zu stellen.

Verschreiber-Checkliste:

Vor Beginn der Behandlung:

- Der Beginn der Donanemab-Behandlung muss bei allen Patienten über das „EU CAP-Registrierungssystem“ erfasst werden, das Teil eines kontrollierten Zugangsprogramms ist.
- Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus ist obligatorisch, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen. Die Anwendung von Donanemab bei Patienten, die homozygote ApoE-ε4-Träger sind, ist nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).
- Patienten, die mit Donanemab behandelt werden, müssen den Patientenpass ausgehändigt bekommen und sind über die Risiken des Arzneimittels zu informieren.
- Das Vorliegen einer Amyloid-Beta-Pathologie und die klinische Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit oder einer leichten Alzheimer-Demenz müssen vor Beginn der Donanemab-Behandlung bestätigt werden.
- Ein MRT ist zu Beginn (innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung) durchzuführen, um Risikofaktoren für ARIA, einschließlich des Vorhandenseins von zerebralen Mikrohämmorrhagien und superfizieller Siderose, zu identifizieren. Die Anwendung von Donanemab bei Patienten mit > 4 Mikrohämmorrhagien oder superfizieller Siderose ist kontraindiziert.
- Die Behandlung mit Donanemab darf bei Vorliegen der in Abschnitt 4.3 der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen nicht begonnen werden.

Überwachung während der Behandlung:

- Die Behandlung ist so lange fortzusetzen bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monaten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Entfernung der Amyloid-Plaques ist durch einen validierten Test zu bestätigen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.
- MRT-Untersuchungen sind vor der zweiten Infusion, vor der dritten Infusion, vor der vierten Infusion und vor der siebten Infusion durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden.
- Falls ARIA auftreten, befolgen Sie bitte die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen, die in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben sind. Ein zusätzliches MRT ist angezeigt, wenn ARIA-Symptome auftreten. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung ist ein weiteres MRT durchzuführen, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen.
- Unterstützende Behandlungen, einschließlich Corticosteroide, können im Fall von ARIA-E in Betracht gezogen werden.

- Die Wiederaufnahme der Therapie oder das dauerhafte Absetzen nach Auflösung von ARIA-E und Stabilisierung von ARIA-H muss sich an der klinischen Beurteilung einschließlich einer erneuten Bewertung von Risikofaktoren orientieren.
- Donanemab muss nach schweren ARIA-E, schweren ARIA-H, intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm oder wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Patientenpass

Wichtige Informationen für Patienten/Begleitpersonen:

- Der Patientenpass muss immer von dem Patienten/der Begleitperson mitgeführt werden und ist weiteren Behandlern vorzuzeigen, insbesondere in Notfallsituationen.
- Die Behandlung mit Donanemab kann zu Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien (ARIA) führen.
- Zu den Symptomen von ARIA können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Sehstörungen, Übelkeit, Aphasie, Schwäche oder Krampfanfälle gehören.
- Patienten sollen einen Arzt aufsuchen oder medizinischen Rat einholen, wenn Symptome von ARIA auftreten.
- Notfallkontaktdaten von Familienmitgliedern oder Begleitpersonen.
- Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

Wichtige Informationen für Behandler:

- ARIA (nachgewiesen mittels MRT) können fokale neurologische Defizite verursachen, ähnlich denen, die bei einem ischämischen Schlaganfall beobachtet werden. ARIA treten häufiger in den ersten 6 Monaten der Behandlung mit Donanemab auf. Daher müssen Klinikärzte, die ischämische Schlaganfälle behandeln, diese Symptome als mögliche Folge von ARIA in Betracht ziehen, bevor sie eine thrombolytische Therapie bei einem Donanemab-Patienten beginnen (für weitere Details siehe Kisunla-Fachinformation Abschnitt 4.4 ARIA und gleichzeitige antithrombotische Behandlung).

Kontrolliertes Zugangsprogramm (CAP - Controlled Access Programme)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt mit jeder national zuständigen Behörde die Einzelheiten eines kontrollierten Zugangsprogramms ab und muss dieses Programm auf nationaler Ebene umsetzen, um sicherzustellen, dass ein kontrolliertes Zugangsprogramm (CAP) die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab fördert.

Das kontrollierte Zugangsprogramm umfasst die folgenden Kernelemente, die in jedem System in allen Mitgliedstaaten enthalten sein werden:

- (1) der Zugang zu Donanemab ist auf vorab ausgewählte Zentren beschränkt und
- (2) Einführung eines Registrierungssystems zur Unterstützung von HCPs in Bezug auf
 - i. die Beurteilung der Eignung von Patienten,
 - ii. das Bereitstellen eines schnellen Zugangs zu den Schulungsmaterialien und
 - iii. eine Bestätigung der Beachtung der Materialien.

Das CAP ermöglicht die Vorauswahl von Zentren, die folgende erforderliche Kriterien erfüllen:

- Verschreiber müssen in der Lage sein die Eignung für Donanemab zu beurteilen
- Zugang zu validierten Methoden zur Beurteilung der Amyloid-Pathologie des Gehirns
- Zugang zu i.v. Infusionen
- Zugang zum MRT [planmäßig und außerplanmäßig] um die Entstehung von ARIA zu überwachen
- Zugang zur ApoE-ε4-Testung.

Daran schließt sich die Verteilung des Arzneimittels an die Apotheken von diesen ausgewählten Zentren mit zugehörigen Verschreibern an, die HCP Schulungsmaterialien für die Donanemab-Behandlung erhalten haben. Die in diesen Zentren verschreibenden Ärzte nutzen das Registrierungssystem bevor ein Patient Donanemab erhält, um

- zu bestätigen, dass sie den HCP-Leitfaden erhalten und zur Kenntnis genommen haben,
- zu bestätigen, dass der (anonymisierte) Patient die erforderlichen Kriterien der Zulassung erfüllt,
- um zu bestätigen, dass der Patient über die Risiken von Donanemab aufgeklärt wurde und den Patientenpass erhalten hat.

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Sicherheitsregister zur Charakterisierung von ARIA bei mit Donanemab behandelten Patienten Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt eine Beobachtungsregisterstudie durch, um Sicherheitsdaten zu Donanemab in der Routinepraxis zu liefern, wobei der Fokus auf der Charakterisierung der Inzidenz und des Schweregrads der symptomatischen ARIA (primäres Ziel) und der asymptomatischen ARIA (sekundäres Ziel) liegt. Patienten mit ARIA werden beobachtet, um Zeitpläne für Eingriffe und Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) sowie die längerfristigen kognitiven Ergebnisse und Auswirkungen auf das Fortschreiten der Erkrankung zu bewerten. Darüber hinaus wird die Inzidenz von Überempfindlichkeitsereignissen und intrakraniellen Hämorrhagien beschrieben. Intrakranielle Hämorrhagien werden auch in der Subgruppe der Patienten untersucht, die gleichzeitig eine antithrombotische oder thrombolytische Therapie erhalten.	Abschlussbericht: 31. Dezember 2031
Sekundärdatenbankstudie zur Charakterisierung von mit Donanemab behandelten Patienten Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine Beobachtungskohortenstudie unter Verwendung von Sekundärdatenbanken durchführen, die darauf abzielt, Daten über Donanemab in der Routinepraxis bereitzustellen. Der Fokus dieser Studie liegt auf der Charakterisierung der Inzidenz von Überempfindlichkeitsereignissen und intrakraniellen Hämorrhagien, der Beschreibung der Anwendung von Donanemab und der Bewertung von Maßnahmen wie zum Beispiel der Durchführung von MRT-Untersuchungen, der behandelten Patientenpopulation und der Dosierungsmuster, um die Bewertung der Effektivität der Risikominimierungsmaßnahmen zu unterstützen.	Abschlussbericht: 31. Dezember 2030

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Donanemab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure (E 330); Polysorbat 80 (E 433); Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331); Saccharose; Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
350 mg/20 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1926/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR MULTIPACK (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Donanemab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure (E 330); Polysorbat 80 (E 433); Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331); Saccharose; Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
350 mg/20 ml
Bündelpackung: 2 (2 Packungen mit 1) Durchstechflaschen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1926/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENKARTON FÜR MULTIPACK (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Donanemab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure (E 330); Polysorbat 80 (E 433); Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331); Saccharose; Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

1 Durchstechflasche mit 20 ml. Bestandteil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht schütteln.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1926/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Kisunla 350 mg steriles Konzentrat
Donanemab
Zur i.v. Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

350 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Donanemab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kisunla und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kisunla beachten?
3. Wie ist Kisunla anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kisunla aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kisunla und wofür wird es angewendet?

Kisunla enthält den Wirkstoff Donanemab. Es zählt zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antidementiva genannt werden. Donanemab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich wie körpereigene Proteine verhält. Donanemab erkennt und bindet spezifisch an ein Protein, das als Amyloid-Beta bezeichnet wird. Dieses Protein ist an der Alzheimer-Krankheit beteiligt. Durch das Binden an die Amyloid-Beta-Proteine wird Ihr Immunsystem angeregt, Amyloid-Beta zu entfernen.

Kisunla wird angewendet, um das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit bei Erwachsenen zu verlangsamen, die eine übermäßige Anreicherung von Amyloid-Beta-Proteinen im Gehirn haben. Diese Personen haben entweder eine leichte kognitive Störung (Schwierigkeiten beim Denken, Erinnern und Entscheiden) oder eine leichte Demenz (Verringerung der Alltagsfähigkeiten) infolge der Alzheimer-Krankheit und haben eine oder keine Kopie des Gens namens Apolipoprotein-E4 (ApoE-ε4). Ihr Arzt wird verschiedene Untersuchungen durchführen, um sicherzugehen, dass Kisunla für Sie geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kisunla beachten?

Kisunla darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Donanemab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie zuvor Blutungen im Gehirn hatten oder wenn die Magnetresonanztomographie (MRT) kleinere Blutungen oder Flüssigkeitsansammlungen im Gehirn zeigt.
- wenn Sie eine unkontrollierte Blutungsneigung haben.
- wenn Sie Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgrinnseln erhalten (Antikoagulanzen, „Blutverdünner“).

- wenn Sie Veränderungen und Schäden an der weißen Hirnsubstanz (helles, nervenfaserreiches Gewebe, strukturiert wie Fäden) haben.
- wenn Sie einen unkontrollierten Bluthochdruck haben.
- wenn Sie sich keiner MRT-Untersuchung unterziehen können, weil Sie Angst in geschlossenen Räumen haben (Klaustrophobie), weil Sie metallische Implantate haben oder Ihnen ein metallischer Herzschrittmacher implantiert wurde.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Kisunla anwenden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Informieren Sie sofort das medizinische Fachpersonal, das Ihnen Kisunla verabreicht, wenn Sie während oder kurz nach der Infusion (Tropf) von Kisunla eine allergische Reaktion bemerken. Symptome können Rötung, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Kopfschmerzen, Engegefühl im Brustkorb, Atemnot und Blutdruckveränderungen sein (siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA)

Kisunla kann eine Nebenwirkung verursachen, die als Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA) bezeichnet wird. Es gibt zwei Formen von ARIA:

- Ansammlung von Flüssigkeit in einem oder mehreren Bereichen des Gehirns (ARIA-E).
- Blutungen im Gehirn oder auf der Oberfläche des Gehirns (ARIA-H).

ARIA ist eine Nebenwirkung, die in der Regel früh in der Behandlung auftritt, üblicherweise in den ersten 24 Wochen. Die meisten Patienten haben keine Symptome. Es gab während der Behandlung mit Kisunla Fälle von ARIA, die zu schwerwiegenden Symptomen führten, wenige dieser Fälle waren tödlich. Diese Fälle traten in der Regel in den ersten 12 Wochen der Behandlung auf.

Symptome von ARIA können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Gleichgewichtsverlust, Schwindelgefühl, Zittern, Sehstörungen, Sprachstörungen und Krampfanfälle sein.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln, die Anzeichen von ARIA sein könnten.

ARIA sind mittels MRT-Bildgebung des Gehirns erkennbar. Ihr Arzt wird regelmäßig MRT-Untersuchungen veranlassen. Diese erfolgen innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung, vor der zweiten, dritten, vierten und siebten Infusion. Ein MRT sollte vor der zwölften Infusion (nach einem Jahr Behandlung) durchgeführt werden, wenn Sie eine Kopie des ApoE-ε4-Gens haben oder Sie während der Behandlung ARIA hatten. Zusätzlich können weitere MRTs jederzeit während der Behandlung durchgeführt werden, falls Sie Symptome von ARIA bemerken.

Abhängig von den Ergebnissen des MRT kann Ihr Arzt die Behandlung mit Kisunla stoppen. Dies kann vorübergehend oder dauerhaft sein.

Genetische Risikofaktoren für ARIA

Einige Menschen haben ein bestimmtes Gen namens Apolipoprotein-E4 (ApoE-ε4). Diese Menschen haben möglicherweise ein höheres Risiko, ARIA zu entwickeln. Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung mit Kisunla testen, ob Sie ApoE-ε4-Träger sind.

Andere Risikofaktoren für ARIA

Menschen, die bereits eine Gehirnblutung hatten, können ein höheres Risiko für ARIA haben. Ihr Arzt wird dies mit einer MRT-Untersuchung überprüfen, bevor die Behandlung mit Kisunla beginnen kann.

Testen auf Tau

Ihr Arzt kann einen Test auf Tau durchführen, wenn er dies für notwendig hält. Tau ist ein weiteres Protein im Gehirn, das an der Alzheimer-Krankheit beteiligt ist. Es könnte sein, dass Kisunla bei einer bestimmten Menge dieses Proteins besser wirkt.

Kinder und Jugendliche

Kisunla darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Die Anwendung wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Down-Syndrom

Kisunla darf nicht bei Patienten verwendet werden, die eine Alzheimer-Krankheit aufgrund eines Down-Syndroms haben. Die Anwendung wurde bei diesen Patienten nicht untersucht.

Anwendung von Kisunla zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Kisunla erhalten, falls Sie Arzneimittel zur Vorbeugung der Bildung von Blutgrinnseln (Antikoagulanzen, „Blutverdünner“) erhalten. Kisunla darf nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Die Wirkung von Kisunla während der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Die Anwendung von Kisunla während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Nebenwirkungen von Kisunla, wie z. B. Symptome von ARIA (zum Beispiel Sehstörungen, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle) können die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit des Patienten zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Kisunla enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 1 400 mg Dosis. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Bevor Sie Kisunla erhalten, wird es mit einer Lösung gemischt, die Natrium enthalten kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten müssen.

Kisunla enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Polysorbat 80 pro 1 400 mg Dosis des Arzneimittels, was ungefähr 0,23 mg/kg entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Patientenpass

Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass mit wichtigen Sicherheitsinformationen geben. Es ist wichtig, dass Sie diesen Patientenpass immer mit sich führen und Ihrem Partner oder Ihrer Begleitperson zeigen. Zeigen Sie den Patientenpass auch weiteren Behandlern vor, insbesondere in Notfallsituationen.

3. Wie ist Kisunla anzuwenden?

Kisunla wird Ihnen unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der Behandlung mit Kisunla muss eine MRT-Untersuchung Ihres Gehirns durchgeführt worden sein. Desweiteren werden Sie vor Behandlungsbeginn darauf getestet, ob Sie ApoE-ε4-Träger sind (siehe Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

Dosierung

Zu Beginn der Behandlung mit Kisunla erhalten Sie eine Dosis von 350 mg bei der ersten Infusion, von 700 mg bei der zweiten Infusion und von 1 050 mg bei der dritten Infusion, welche einmal alle 4 Wochen verabreicht wird. Die Dosis wird dann auf 1 400 mg gesteigert, die einmal alle 4 Wochen verabreicht wird.

Kisunla wird als Tropf-Infusion in die Vene Ihres Arms (intravenöse Infusion) über mindestens 30 Minuten verabreicht. Sie werden nach jeder Infusion für mindestens 30 Minuten auf allergische Reaktionen überwacht.

Wann Kisunla abgesetzt werden sollte

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie mit Kisunla behandelt werden. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Kisunla soll jedoch nicht länger als 18 Monate dauern.

Wenn Sie eine größere Menge von Kisunla erhalten haben, als Sie erhalten sollten

Dieses Arzneimittel wird von einer medizinischen Fachkraft verabreicht. Wenn Sie glauben, dass Ihnen versehentlich zu viel Kisunla verabreicht wurde, kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Kisunla vergessen oder verpasst haben

Wenn Sie einen Termin vergessen oder verpasst haben, um Kisunla zu erhalten, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie die folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Mehr als 1 von 10 Behandelten können die folgenden Nebenwirkungen betreffen:

Fälle von ARIA, die zu schwerwiegenden Symptomen führen können, von denen wenige Fälle tödlich endeten. Die Symptome umfassen Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Verlust des Gleichgewichts, Schwindelgefühl, Zittern, Sehstörungen, Sprachstörungen, Benommenheit, Bewusstseinsveränderungen, Krampfanfälle.

Bis zu 1 von 100 Behandelten können die folgenden Nebenwirkungen betreffen:

Eine schwere allergische Reaktion während oder kurz nachdem Ihnen das Arzneimittel verabreicht wurde. Symptome umfassen Hitzewallungen, Schüttelfrost, Übelkeit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Engegefühl im Brustkorb, Atembeschwerden, Muskelschmerzen, Blutdruckveränderungen.

Wenn eines dieser Symptome während der Infusion auftritt, ist die Infusion sofort abubrechen.

Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwellungen oder Flüssigkeitsansammlungen im Gehirn (ARIA-E)
- Blutungen oder Eisenansammlungen im Gehirn (ARIA-H)
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen im Gehirn
- Übelkeit
- Erbrechen

- Allergische Reaktionen und andere infusionsbedingte Reaktionen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Plötzliche, schwere allergische Reaktion mit Atembeschwerden, Schwellungen, Benommenheit, schnellem Herzschlag, Schwitzen und Bewusstlosigkeit (anaphylaktische Reaktion).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kisunla aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach verw. bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern. Nicht einfrieren oder schütteln.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kisunla kann ungekühlt bis zu 3 Tage bei einer Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn es trüb ist oder sichtbare Partikel enthält.

Entsorgen Sie Kisunla nicht im Abwasser oder Hausmüll. Ihr Arzt ist dafür verantwortlich, unbenutzte Produkte ordnungsgemäß zu entsorgen. Diese Maßnahme trägt zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kisunla enthält

- Der Wirkstoff ist: Donanemab.
Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure (E 330); Polysorbat 80 (E 433); Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331); Saccharose; Wasser für Injektionszwecke.

Wie Kisunla aussieht und Inhalt der Packung

Kisunla Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine Lösung in einer Klarglas-Durchstechflasche. Die Farbe kann von farblos über leicht gelblich bzw. leicht bräunlich variieren. Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche und Bündelpackung mit 2 (2 Packungen mit 1) Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Niederlande

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Verdünnung vor der intravenösen Infusion

1. Bereiten Sie die Infusionslösung aseptisch zu, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.
2. Lassen Sie Donanemab vor der Zubereitung sich circa 30 Minuten an die Raumtemperatur anpassen.
3. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflasche. Das Konzentrat soll klar, farblos bis leicht gelblich bzw. leicht bräunlich und frei von sichtbaren Partikeln sein. Andernfalls muss es entsorgt werden.
4. Entnehmen Sie das erforderliche Volumen Donanemab mit einer Nadel geeigneter Größe und überführen Sie es in den Infusionsbeutel.
 - Für 350 mg Donanemab: 20 ml
 - Für 700 mg Donanemab: 40 ml
 - Für 1 050 mg Donanemab: 60 ml
 - Für 1 400 mg Donanemab: 80 ml

Das Konzentrat darf nur in Infusionsbeuteln verdünnt werden, die Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) enthalten. Die endgültige Konzentration nach der Verdünnung beträgt circa 4 mg/ml bis circa 10 mg/ml. Verwenden Sie nur Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Verdünnung.

5. Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig zum Mischen.

Verabreichung der verdünnten Lösung

6. Das Besteck für die intravenöse Verabreichung (Infusionsleitung) ist an den vorbereiteten Infusionsbeutel anzuschließen und die Leitung vorzufüllen. Die Infusion muss über mindestens 30 Minuten verabreicht werden.
7. Um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wird, ist die Infusionsleitung am Ende der Infusion mit einer Natriumchlorid-Injektionslösung von 9 mg/ml (0,9 %) zu spülen. Die Spülung hat mit der gleichen Geschwindigkeit wie bei der Kisunla-Verabreichung zu erfolgen. Die Zeit, die erforderlich ist, um die Kisunla-Lösung aus der Infusionsleitung zu spülen, kommt zu der mindestens 30-minütigen Infusionszeit hinzu.
8. Beobachten Sie den Patienten nach der Infusion mindestens 30 Minuten.