

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisunla 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg δονανεμάμπη σε 20 mL (17,5 mg/mL).

Η δονανεμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο, μονοκλωνικό, εξανθρωπισμένο αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών Κινεζικού κρικητού (CHO).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 20 mL περιέχει 11,5 mg νατρίου και 4 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο ή ελαφρώς κίτρινο έως ελαφρώς καφέ, με pH 5,5 – 6,5 και ωσμωγραμμοριακότητα περίπου 300 mOsm/L.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η δονανεμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με κλινική διάγνωση ήπιας γνωσιακής διαταραχής και ήπιας άνοιας λόγω της νόσου Αλτσχάιμερ (Πρώιμη συμπτωματική νόσος Αλτσχάιμερ), οι οποίοι είναι ετεροζυγώτες ή μη φορείς της απολιποπρωτεΐνης E ε4 (ApoE ε4) με επιβεβαιωμένη παθολογία αμυλοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου Αλτσχάιμερ (AD) με έγκαιρη πρόσβαση σε Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI). Η δονανεμάμπη θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη πολυεπιστημονικής ομάδας εκπαιδευμένης στην ανίχνευση, την παρακολούθηση και τη διαχείριση των απεικονιστικών ανωμαλιών σχετιζόμενων με το αμυλοειδές (ARIA) και με πείρα στην ανίχνευση και τη διαχείριση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRR).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δονανεμάμπη πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς και να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους της δονανεμάμπης (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης).

Έλεγχος ApoE ε4

Ο γονότυπος ApoE ε4 θα πρέπει να αξιολογείται με *in-vitro* διαγνωστική μέθοδο (IVD) με σήμανση CE για τον αντίστοιχο επιδιωκόμενο σκοπό. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο έλεγχος για την κατάσταση ApoE ε4 θα πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με δονανεμάμπη ως πληροφορία σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ARIA (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.4). Πριν από την δοκιμασία, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται κατάλληλα και να συναινούν σύμφωνα με τις εθνικές ή τοπικές κατευθυντήριες γραμμές κατά περίπτωση.

Δοσολογία

Οι ενδείξεις συσσώρευσης β-αμυλοειδούς συμβατής με τη AD θα πρέπει να επιβεβαιώνονται μέσω επικυρωμένης δοκιμασίας (π.χ. σάρωση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων [PET], ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού [ENY] ή άλλη κατάλληλη δοκιμασία).

Η δονανεμάμπη θα πρέπει να χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες. Η συνιστώμενη δόση της δονανεμάμπης είναι 350 mg για την πρώτη δόση, 700 mg για τη δεύτερη δόση, 1.050 mg για την τρίτη δόση, ακολουθούμενη από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως την επιβεβαίωση της κάθαρσης των πλακών αμυλοειδούς (π.χ. στους 6 ή 12 μήνες, βλ. παράγραφο 5.1) μέσω επικυρωμένης μεθόδου. Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 18 μήνες, η οποία δε θα πρέπει να ξεπεραστεί ακόμη και αν δεν επιβεβαιώνεται η κάθαρση των πλακών.

Η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα σε εξατομικευμένη βάση και λαμβάνοντας υπ' όψιν το ρυθμό εξέλιξης της νόσου.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας πριν από το τέλος της μέγιστης θεραπείας των 18 μηνών, εάν οι ασθενείς εμφανίζουν εξέλιξη σε μέτρια AD.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια έγχυση, η χορήγηση θα πρέπει να αρχίσει πάλι, το συντομότερο δυνατόν, κάθε 4 εβδομάδες με την ίδια δόση.

Παρακολούθηση, διακοπή της δοσολογίας και διακοπή της θεραπείας λόγω απεικονιστικών ανωμαλιών σχετιζόμενων με το αμυλοειδές

Η δονανεμάμπη μπορεί να προκαλέσει ARIA, που χαρακτηρίζονται ως ARIA με οίδημα (ARIA-E), οι οποίες μπορεί να παρατηρηθούν στην MRI ως οίδημα εγκεφάλου ή συλλογές στις αύλακες και ARIA με εναπόθεση αιμοσιδηρίνης (ARIA-H), οι οποίες περιλαμβάνουν μικροαιμορραγία και επιτολής σιδήρωσης. Επιπρόσθετα των ARIA, έχουν εμφανιστεί ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες διαμέτρου μεγαλύτερης του 1 cm σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη.

Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη MRI εγκεφάλου (εντός των τελευταίων 6 μηνών) πριν από την έναρξη της θεραπείας με τη δονανεμάμπη ώστε να αξιολογηθεί για προϋπάρχουσες ARIA. Θα πρέπει να πραγματοποιείται MRI πριν από τη δεύτερη δόση (στον 1^ο μήνα), πριν από την τρίτη δόση (στον 2 μήνες), πριν από την τέταρτη δόση (στον 3 μήνες) και πριν από την έβδομη δόση (στον 6 μήνες). Θα πρέπει να διενεργείται επιπρόσθετη MRI στον πρώτο χρόνο της θεραπείας (πριν από την δωδέκατη δόση) σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ARIA όπως οι ετεροζυγώτες του ApoE ε4 ή/και σε ασθενείς με προηγούμενα συμβάντα ARIA νωρίτερα κατά τη θεραπεία. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ARIA οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί κλινική αξιολόγηση συμπεριλαμβανομένης της MRI (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συστάσεις για διακοπή της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ARIA-E και ARIA-H, παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με ARIA-E και ARIA-H

Κλινικό σύμπτωμα	Βαρύτητα^a ARIA-E και ARIA-H στην MRI		
	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Ασυμπτωματικοί	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναστολής της δοσολογίας	Αναστολή της δοσολογίας	Διακοπή της δοσολογίας
Συμπτωματικοί	Αναστολή της δοσολογίας	Αναστολή της δοσολογίας	Διακοπή της δοσολογίας

^aΑνατρέξτε στον Πίνακα 2 για τα κριτήρια ταξινόμησης της ακτινολογικής βαρύτητας των ARIA στην MRI

Σε περίπτωση ασυμπτωματικών ήπιων ARIA, εξετάστε το ενδεχόμενο αναστολής της δόσης με βάση τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ARIA, τον αριθμό των επεισοδίων ARIA και την κλινική κατάσταση.

Σε περίπτωση μέτριων ασυμπτωματικών ARIA και ήπιων/μέτριων συμπτωματικών ARIA, αναστείλετε τη δόση έως ότου η MRI καταδείξει ακτινολογική υποχώρηση (ARIA-E) ή σταθεροποίηση (ARIA-H), και τα συμπτώματα, εάν υπάρχουν, υποχωρήσουν. Θα πρέπει να πραγματοποιείται μια MRI παρακολούθησης 2 έως 4 μήνες μετά την αρχική ταυτοποίηση, για την αξιολόγηση της υποχώρησης (ARIA-E) ή της σταθεροποίησης (ARIA-H). Η επανέναρξη της δόσης ή η οριστική διακοπή μετά την υποχώρηση των ARIA-E και τη σταθεροποίηση των ARIA-H θα πρέπει να καθοδηγείται από την κλινική κρίση, συμπεριλαμβανομένης της επαναξιολόγησης των παραγόντων κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4). Το ενδεχόμενο χορήγησης πρότυπης υποστηρικτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξετάζεται σε περίπτωση εμφάνισης ARIA-E (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση ακτινολογικά επιβεβαιωμένων ή συμπτωματικών σοβαρών ARIA-E ή ARIA-H, η θεραπεία με τη δονανεμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η δονανεμάμπη πρέπει επίσης να διακόπτεται οριστικά μετά από κλινικά σοβαρή ARIA-E, σοβαρή ARIA-H ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μεγαλύτερη του 1 cm.

Θα πρέπει να κρίνεται κλινικά εάν θα συνεχιστεί η δοσολογία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ARIA. Η θεραπεία με δονανεμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται μετά από υποτροπιάζοντα συμπτωματικά ή ακτινολογικά επιβεβαιωμένα μέτρια ή σοβαρά συμβάντα ARIA (βλ. παράγραφο 4.3).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία/έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της δονανεμάμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της νόσου Αλτσχάιμερ.

Τρόπος χορήγησης

Η δονανεμάμπη προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά την έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ευρήματα στην αρχική MRI που περιλαμβάνουν προηγούμενη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, περισσότερες από 4 μικροαιμορραγίες, επιπολής σιδήρωση ή αγγειογενές οίδημα (ARIA-E), ή άλλα ευρήματα που υποδηλώνουν εγκεφαλική αγγειοπάθεια της αμυλοειδωσης (CAA) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές που δεν ελέγχονται επαρκώς.
- Έναρξη σε ασθενείς που λαμβάνουν εν εξελίξει αντιπηκτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή νόσος της λευκής ουσίας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση.
- Καταστάσεις που δεν επιτρέπουν την αξιολόγηση της MRI, συμπεριλαμβανομένης της κλειστοφοβίας ή της παρουσίας μεταλλικών (σιδηρομαγνητικών) εμφυτευμάτων / καρδιακού βηματοδότη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης

Για να προωθηθεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της δονανεμάμπης, η έναρξη της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσω ενός κεντρικού συστήματος καταγραφής που εφαρμόζεται στο πλαίσιο ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης.

Εκπαιδευτικά υλικά

Οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με το εκπαιδευτικό υλικό που έχει προετοιμαστεί για την ανίχνευση και τη διαχείριση των ARIA και να συζητούν τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με δονανεμάμπη με τον ασθενή/φροντιστή. Σαρώσεις MRI και σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και τότε πρέπει να ζητηθεί προσοχή από έναν επαγγελματία υγείας, πρέπει επίσης να συζητηθούν με τον ασθενή. Στον ασθενή θα παρέχεται η κάρτα ασθενούς και θα καθοδηγηθεί ώστε να φέρει πάντα την κάρτα μαζί του.

Παθολογία βήτα αμυλοειδούς

Η παρουσία παθολογίας βήτα αμυλοειδούς πρέπει να επιβεβαιώνεται με κατάλληλη δοκιμασία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Απεικονιστικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το αμυλοειδές (ARIA)

Οι ARIA-H εμφανίζονται γενικά σε συνδυασμό με την εμφάνιση των ARIA-E.

Οι ARIA έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά στις κλινικές μελέτες της δονανεμάμπης. Οι ARIA συνήθως εμφανίζονται πρώιμα στη θεραπεία και είναι συνήθως ασυμπτωματικές. Όταν είναι παρόντα, τα αναφερόμενα συμπτώματα που σχετίζονται με ARIA, ενδέχεται να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, σύγχυση, ναυτία, έμετο, αστάθεια, ζάλη, τρόμο, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ομιλίας, επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας, αλλοίωση της συνείδησης και επιληπτικές κρίσεις. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με τις ARIA, συνήθως υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά από ένα αρχικό συμβάν ARIA, το ποσοστό υποτροπής κατά την επανέναρξη της θεραπείας με δονανεμάμπη είναι πολύ συχνό, 24,3 % για τα άτομα με ARIA-E και 35,9 % για τα άτομα με ARIA-H (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν παρατηρηθεί σοβαρά περιστατικά ARIA, και κάποια από αυτά ήταν θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ARIA μπορούν να ανιχνευθούν μέσω MRI και

ενώ οι ARIA-E συνήθως υποχωρούν στην απεικόνιση, οι ARIA-H μπορεί να παραμείνουν και να σταθεροποιηθούν.

Τα περισσότερα συμβάντα ARIA παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά εντός 24 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Τα πιο σοβαρά συμβάντα ARIA εμφανίστηκαν εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να διασφαλίζεται η πρόσβαση σε MRI κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με δονανεμάμπη. Δεδομένων των προϋπαρχόντων παραγόντων κινδύνου, οι ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις για θεραπείες που στοχεύουν στο αμυλοειδές διατρέχουν επίσης κίνδυνο εμφάνισης αυτόματων ARIA. Οι ARIA θα πρέπει να θεωρούνται πιθανή αιτιολογία νευρολογικών συμπτωμάτων.

Το όφελος της δονανεμάμπης για τη θεραπεία της AD και ο πιθανός κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τις ARIA θα πρέπει να εξετάζονται όταν αποφασίσετε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με τη δονανεμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρακολούθηση με MRI για ARIA

Συνιστώνται MRI εγκεφάλου κατά την έναρξη και περιοδική παρακολούθηση με MRI (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται αυξημένη κλινική επαγρύπνηση για ARIA κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων θεραπείας με δονανεμάμπη.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που είναι ενδεικτικά για ARIA (βλ. παράγραφο 4.8), θα πρέπει να πραγματοποιηθεί κλινική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένου επιπρόσθετου ελέγχου MRI (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 «Απεικονιστικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το αμυλοειδές - ARIA»).

Συστάσεις για διακοπή της δοσολογίας και διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ARIA

Εάν εμφανιστούν συμπτώματα των ARIA-H, συχνά συνυπάρχουν με ARIA-E και αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες για τις ARIA-E. Οι συστάσεις για διακοπή της δοσολογίας και διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ARIA-E και ARIA-H παρατίθενται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η δονανεμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, εάν εμφανιστούν σοβαρές ARIA-E, σοβαρές ARIA-H, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μεγαλύτερη του 1 cm ή υποτροπιάζοντα συμπτωματικά ή ακτινολογικά επιβεβαιωμένα μέτρια ή σοβαρά συμβάντα ARIA.

Ακτινολογική βαρύτητα

Η ακτινολογική βαρύτητα των ARIA που σχετίζονται με τη δονανεμάμπη ταξινομήθηκε βάσει των κριτηρίων που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κριτήρια Ταξινόμησης ARIA βάσει MRI

Τύπος ARIA	Ακτινολογική Βαρύτητα		
	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
ARIA-E	Αυξημένη ένταση σήματος στην FLAIR που περιορίζεται στην αύλακα ή/και τη φλοιώδη/υποφλοιώδη λευκή ουσία, σε μία μόνο περιοχή < 5 cm.	Αυξημένη ένταση σήματος στην FLAIR μεγέθους 5 έως 10 cm στη μια μεγαλύτερη διάσταση, ή σε περισσότερες από 1 εντοπίσεις, με κάθε μία να μην υπερβαίνει τα 10 cm.	Αυξημένη ένταση σήματος στην FLAIR > 10 cm, συνοδευόμενη από διόγκωση της εγκεφαλικής έλικας και εξάλειψη αύλακας. Είναι πιθανό να σημειώνονται μία ή περισσότερες διακριτές/ανεξάρτητες εντοπίσεις προσβολής.
ARIA-H μικροαιμορραγία	≤ 4 νέα περιστατικά μικροαιμορραγιών	5 - 9 νέα περιστατικά μικροαιμορραγιών	≥ 10 νέα περιστατικά μικροαιμορραγιών
ARIA-H επιπολής σιδήρωση	1 νέα ή αυξημένη εστιακή περιοχή επιπολής σιδήρωσης	2 νέες ή αυξημένες εστιακές περιοχές επιπολής σιδήρωσης	> 2 νέες ή αυξημένες εστιακές περιοχές επιπολής σιδήρωσης

Συντομογραφίες: FLAIR = ακολουθία καταστολής σήματος υγρών· ARIA-E = απεικονιστικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το αμυλοειδές-οίδημα/συλλογές· ARIA-H = απεικονιστικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το αμυλοειδές-αιμορραγία/εναπόθεση αιμοσιδηρίνης

Κατάσταση φορέα ApoE ε4 και κίνδυνος εμφάνισης ARIA

Οι φορείς του γονιδίου ApoE ε4 παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα (οι ομοζυγώτες περισσότερο από τους ετεροζυγώτες) εμφάνισης των ARIA-E και ARIA-H, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και συμπτωματικών ARIA, σε σύγκριση με άτομα που δεν είναι φορείς. Η δονανεμάμψη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που είναι ομοζυγώτες του ApoE ε4 (βλ. παράγραφο 4.1). Ο έλεγχος της κατάστασης φορέα ApoE ε4 θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας, ώστε να αξιολογείται ο κίνδυνος ανάπτυξης ARIA (βλ. παράγραφο 4.2). Πριν από τη διενέργεια του ελέγχου, οι συνταγογράφοντες ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τον κίνδυνο εμφάνισης ARIA για κάθε γονότυπο.

Αυξημένος κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της δονανεμάμψης σε ασθενείς με παράγοντες που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες διαμέτρου μεγαλύτερης του 1 cm συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Συγχορηγούμενη αντιθρομβωτική αγωγή

Η χρήση αντιθρομβωτικών φαρμακευτικών προϊόντων (ασπιρίνη, άλλα αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά) επιτράπηκε κατά την ένταξη σε κλινικές δοκιμές με τη δονανεμάμψη. Η πλειονότητα των εκθέσεων σε αντιθρομβωτικά φάρμακα αφορούσε το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Ασθενείς που έλαβαν δονανεμάμψη και ένα αντιθρομβωτικό φάρμακο (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, άλλα αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά) δεν παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ARIA. Ο αριθμός των συμβάντων και η περιορισμένη έκθεση σε μη ακετυλοσαλικυλικά αντιθρομβωτικά φάρμακα περιορίζουν τη δυνατότητα εξαγωγής οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ARIA ή ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα.

Επειδή έχουν παρατηρηθεί ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες διαμέτρου μεγαλύτερης του 1 cm σε ασθενείς που λαμβάνουν δονανεμάμψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη δονανεμάμψη, απαιτείται επιπρόσθετη προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιθρομβωτικών ή θρομβολυτικών παραγόντων (π.χ. ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου) σε ασθενή που υποβάλλεται ήδη σε θεραπεία με δονανεμάμψη:

- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δονανεμάμψη χρειάζεται να γίνει έναρξη αντιπηκτικής αγωγής (για παράδειγμα περιστατικά αρτηριακών θρομβώσεων, οξεία πνευμονική εμβολή ή άλλες απειλητικές για τη ζωή ενδείξεις), τότε η δονανεμάμψη θα πρέπει να διακόπτεται. Μπορεί να γίνει επαναφορά της δονανεμάμψης εάν η αντιπηκτική αγωγή δεν ενδείκνυται πλέον ιατρικά. Επιτρέπεται η ταυτόχρονη χρήση ασπιρίνης και άλλης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.
- Παρόλο που στις κλινικές δοκιμές υπήρξε μόνο περιορισμένη έκθεση σε θρομβολυτικούς παράγοντες, υπάρχει εύλογος κίνδυνος σοβαρής ενδοκρανιακής αιμορραγίας που προκύπτει από την ταυτόχρονη χρήση με θρομβολυτικά. Η χρήση θρομβολυτικών παραγόντων θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός από άμεσα απειλητικές για τη ζωή ενδείξεις χωρίς εναλλακτική αντιμετώπιση (π.χ. πνευμονική εμβολή με αιμοδυναμική βλάβη) όταν τα οφέλη θα μπορούσαν να υπερτερούν των κινδύνων. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμώνται μεμονωμένα από τον ειδικό ιατρό και τον ασθενή.

Οι ARIA μπορεί να προκαλέσουν εστιακά νευρολογικά ελλείμματα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι κλινικοί ιατροί που θεραπεύουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο τα συμπτώματα να οφείλονται σε ARIA πριν χορηγήσουν θρομβολυτική θεραπεία σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με δονανεμάμψη. Η MRI

ή η ταυτοποίηση της αγγειακής απόφραξης μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ως αιτιολογία, και όχι των ARIA, και να καθοδηγήσει τη χρήση θρομβολυτικών ή θρομβεκτομής, όπου είναι κατάλληλο.

Η θεραπεία με τη δονανεμάμπη δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν εν εξελίξει αντιπηκτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ARIA και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Στις κλινικές δοκιμές της δονανεμάμπης, η ασφάλεια της δονανεμάμπης, δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς στους οποίους η MRI πριν από τη θεραπεία να δείχνει ARIA-E, περισσότερες από 4 μικροαιμορραγίες, περισσότερες από 1 περιοχές επιπολής σιδήρωσης, σοβαρή νόσο λευκής ουσίας ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μεγαλύτερη του 1 cm (βλ. παράγραφο 4.3). Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα ARIA, σε ασθενείς με εγκεφαλική μικροαιμορραγία ή/και επιπολής σιδήρωση πριν από τη θεραπεία. Η θεραπεία με τη δονανεμάμπη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με επιπολής σιδήρωση κατά την έναρξη και σε ασθενείς με > 4 μικροαιμορραγίες κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.3). Η παρουσία ενός αλληλόμορφου ApoE ε4 σχετίζεται με τη CAA, η οποία έχει αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου βάσει της παθολογίας της πρωτεΐνης tau

Η αναλογία οφέλους-κινδύνου ενδέχεται να σχετίζεται με τα αρχικά επίπεδα της πρωτεΐνης tau. Αριθμητικά υψηλότερα επίπεδα αποτελεσματικότητας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με χαμηλά έως μέτρια επίπεδα tau έναντι εκείνων με υψηλά επίπεδα tau (βλ. παράγραφο 5.1). Η κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με απουσία ή πολύ χαμηλά επίπεδα tau δεν έχει εδραιωθεί. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων παθολογίας της πρωτεΐνης tau, εφόσον διεξαχθούν, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στις εξατομικευμένες συζητήσεις σχετικά με την αναλογία οφέλους-κινδύνου για κάθε ασθενή.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη έγχυση έχουν παρατηρηθεί συχνά με τη χορήγηση της δονανεμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι ασυνήθιστα σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ή/και να περιλαμβάνουν αναφυλαξία και συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 30 λεπτών μετά την έγχυση. Τα σημεία και συμπτώματα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν ερύθημα, ρίγη, ναυτία, έμετο, εφίδρωση, κεφαλαλγία, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, δύσπνοια και αλλαγές στην αρτηριακή πίεση.

Η χορήγηση της δονανεμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ή όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ανοσογονικότητα

Στις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με το εικονικό φάρμακο, το 88,1 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA), ενώ όλοι οι ασθενείς με ADA εμφάνισαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Όλοι οι ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση είχαν ADA. Υψηλότερος τίτλος ADA συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων/συμβάντων άμεσης υπερευαισθησίας.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές (βλ. επίσης παράγραφο 5.1)

Οι ασθενείς με σύνδρομο Down μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά συμβάντων CAA και ARIA. Οι ασθενείς με σύνδρομο Down δεν έχουν μελετηθεί στις κλινικές δοκιμές με τη δονανεμάμπη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δονανεμάμπης σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι γνωστές.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg νατρίου ανά δόση 1.400 mg, που ισοδυναμεί με 2 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Όταν παρασκευάζεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %), η ποσότητα του νατρίου που συνεισφέρει ο διαλύτης χλωριούχου νατρίου θα κυμαίνεται από 53 mg (για δόση 350 mg αραιωμένη σε 10 mg/mL) έως 956 mg (για δόση 1.400 mg αραιωμένη σε 4 mg/mL), η οποία ισοδυναμεί με το 3 % – 48 % της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης που συνιστά ο ΠΟΥ. Αυτή είναι επιπλέον στην ποσότητα νατρίου που ήδη περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν.

Πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 16 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε δόση των 1.400 mg του φαρμακευτικού προϊόντος που ισοδυναμούν με περίπου 0,23 mg/kg. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα βάσει των χαρακτηριστικών της δονανεμάμπης.

Έχουν παρατηρηθεί ARIA-H και ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες διαμέτρου μεγαλύτερες του 1 cm σε ασθενείς που λαμβάνουν δονανεμάμπη. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χορήγηση αντιθρομβωτικών, καθώς ο κίνδυνος ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών με τη δονανεμάμπη μπορεί να είναι αυξημένος (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δονανεμάμπης σε εγκύους. Μια προσέγγιση βασισμένη στη συνολική αξιολόγηση των επιστημονικών ενδείξεων δεν υποδεικνύει άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της δονανεμάμπης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δονανεμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G (IgG) είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό, με τη συγκέντρωσή της να μειώνεται σύντομα μετά από αυτό το διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος στα βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου. Στη συνέχεια, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης της δονανεμάμπης κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνον εάν αυτή κρίνεται κλινικά απαραίτητη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της δονανεμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για να αξιολογηθεί η δονανεμάμπη ως προς τη δυνητική επίδρασή της στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δονανεμάμπη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων εάν παρουσιαστούν νευρολογικά ελλείμματα, όπως οπτικές διαταραχές, αλλοίωση της συνείδησης και επιληπτικές κρίσεις (παράγραφος 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με ήπια γνωσιακή διαταραχή λόγω της νόσου Αλτσχάιμερ ή ήπια νόσο Αλτσχάιμερ (βλ. παράγραφο 5.1), συνολικά 853 ενήλικες ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μια δόση δονανεμάμπης. Από αυτούς, οι 710 συμμετέχοντες αφορούσαν στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη (ετεροζυγώτες και μη φορείς ApoE ε4).

Με βάση την κατάσταση φορέα ApoE ε4 των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, το 29,9 % (255/853) ήταν μη φορείς, το 53,0 % (452/853) ήταν ετεροζυγώτες και το 16,8 % (143/853) ήταν ομοζυγώτες. Με εξαίρεση των συμβάντων ARIA, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο σε όλους τους γονότυπους.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) και κεφαλαλγία (14,6 %). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: Σοβαρές ARIA-E (1,3 %), σοβαρές ARIA-H (0,3 %) και σοβαρή υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (0,4 %). Αναφυλακτική αντίδραση αναφέρθηκε όχι συχνά (0,4 %) (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες με τη δονανεμάμπη (Πίνακας 3) αναφέρονται με βάση την κατηγορία / οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία / οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, ενώ πρώτες αναφέρονται οι πιο συχνές αντιδράσεις. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ARIA-E ^{α,β} ARIA-H ^{α,β} Μικροαιμορραγία Επιπολής σιδήρωση Κεφαλαλγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία ^γ	
Γαστρεντερικές διαταραχές		Ναυτία Έμετος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ^δ Υπερευαισθησία	Αναφυλακτική αντίδραση

^α Όπως αξιολογήθηκε με MRI.

^β Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, σύγχυση, ναυτία, έμετο, αστάθεια, ζάλη, τρόμο, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ομιλίας, επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας, αλλοίωση της συνείδησης και επιληπτικές κρίσεις.

^γ Περιλαμβάνει υποσκληρίδιο αιμάτωμα, υπαραχνοειδή αιμορραγία, εγκεφαλική αιμορραγία, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

^δ Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση και της υπερευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν ερύθημα, ρίγη, ναυτία, έμετο, εφίδρωση, κεφαλαλγία, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, δύσπνοια και μεταβολές της αρτηριακής πίεσης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Απεικονιστικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το αμυλοειδές στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη

Στην πιλοτική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, όπου η δονανεμάμπη χορηγήθηκε στο δοσολογικό σχήμα των 700 mg κάθε 4 εβδομάδες για τις 3 πρώτες δόσεις και στη συνέχεια 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες, ARIA (ARIA-E ή ARIA-H) παρατηρήθηκαν στο 33 % (234/710) των ασθενών που ήταν ετεροζυγώτες και μη φορείς του ApoE ε4 και έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 13,5 % (98/728) των ασθενών που ήταν ετεροζυγώτες και μη φορείς και έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβαρά συμβάντα ARIA αναφέρθηκαν στο 1,4 % (10/710) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη. Θανατηφόρα περιστατικά ARIA λόγω δονανεμάμπης σημειώθηκαν όχι συχνά στην πιλοτική μελέτη (0,4 %, τρεις ασθενείς). Τα κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με ARIA-E υποχώρησαν περίπου στο 80 % των ασθενών. Τα συμπτώματα των ARIA-E μπορεί να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, σύγχυση, ναυτία, έμετο, αστάθεια, ζάλη, τρόμο, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ομιλίας, επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας, αλλοίωση της συνείδησης και επιληπτικές κρίσεις.

ARIA-E παρατηρήθηκαν στο 20,6 % (146/710) των ασθενών που ήταν ετεροζυγώτες και μη φορείς του ApoE ε4, που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 1,8 % (13/728) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μέγιστη ακτινολογική βαρύτητα των ARIA-E ήταν ήπια στο 6,2 % (44/710), μέτρια στο 12,7 % (90/710) και σοβαρή στο 1,4 % (10/710) των ασθενών. Συμπτωματικές ARIA-E αναφέρθηκαν στο 5,6 % (40/710) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη στην πιλοτική μελέτη. Ο διάμεσος χρόνος υποχώρησης των ARIA-E ήταν περίπου 8,3 εβδομάδες. Από τους ασθενείς με ARIA-E που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, περίπου το 24,3 % (35/144) των συμμετεχόντων παρουσίασαν πολλαπλά επεισόδια ARIA-E.

ARIA-H παρατηρήθηκαν στο 27,6 % (196/710) των ασθενών που ήταν ετεροζυγώτες και μη φορείς του ApoE ε4, που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 12,2 % (89/728) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μέγιστη ακτινολογική βαρύτητα των ARIA-H ήταν ήπια στο 14,4 % (102/710), μέτρια στο 5,5 % (39/710) και σοβαρή στο 7,6 % (54/710) των ασθενών. Συμπτωματικές ARIA-H αναφέρθηκαν στο 1,1 % (8/710) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 0,3 % (2/728) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μεμονωμένες ARIA-H (δηλαδή ARIA-H σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν επίσης ARIA-E) παρατηρήθηκαν στο 12,4 % (88/710) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 11,5 % (84/728) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς με ARIA-H που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, περίπου το 35,9 % (70/195) των συμμετεχόντων παρουσίασαν πολλαπλά επεισόδια ARIA-H.

Η πλειονότητα των πρώτων ακτινολογικών συμβάντων ARIA στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες εμφανίστηκε πρώιμα στη διάρκεια της θεραπείας (εντός 24 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας), αν και οι ARIA μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε στιγμή και οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν περισσότερα από ένα επεισόδια.

Σε περιπτώσεις ARIA-E, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της πρότυπης υποστηρικτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας δεν έχει εδραιωθεί.

Ενδοκρανιακή αιμορραγία στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη

Ενδοκρανιακή αιμορραγία αναφέρθηκε στο 1,4 % (10/710) των ασθενών που ήταν ετεροζυγώτες και μη φορείς του ApoE ε4 μετά τη θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 0,8 % (6/728) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ειδικότερα, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μεγαλύτερη του 1 cm παρατηρήθηκε στο 0,4 % (3/710) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη και στο 0,3 % (2/728) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, σε ένα συμμετέχοντα με

επιπολής σιδήρωση κατά την ένταξη που έλαβε θεραπεία με δονανεμάμπη στην πιλοτική μελέτη, αναφέρθηκε θανατηφόρος ARIA-H με συνοδό ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Κατάσταση φορέα ApoE ε4 και κίνδυνος εμφάνισης ARIA

Στην πιλοτική μελέτη, η συνολική επίπτωση των ARIA, ήταν χαμηλότερη σε μη φορείς (24,7 % στη δονανεμάμπη έναντι 12,0 % στο εικονικό φάρμακο) και σε ετεροζυγώτες (37,6 % στη δονανεμάμπη έναντι 14,1 % στο εικονικό φάρμακο) σε σχέση με ομοζυγώτες (55,9 % στη δονανεμάμπη έναντι 21,9 % στο εικονικό φάρμακο). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δονανεμάμπη, ARIA-E εμφανίστηκαν στο 15,7 % των μη φορέων και στο 23,2 % των ετεροζυγωτών σε σύγκριση με το 41,3 % των ομοζυγωτών. Συμπτωματικές ARIA-E εμφανίστηκαν στο 3,9 % των μη φορέων και στο 6,6 % των ετεροζυγωτών σε σύγκριση με το 8,4 % των ομοζυγωτών. ARIA-H εμφανίστηκαν στο 18,8 % των μη φορέων και στο 32,5 % των ετεροζυγωτών σε σύγκριση με το 50,3 % των ομοζυγωτών. Συμπτωματικές ARIA-H εμφανίστηκαν στο 0,4 % των μη φορέων, στο 1,5 % των ετεροζυγωτών και στο 1,4 % των ομοζυγωτών. Σοβαρές ARIA εμφανίστηκαν στο 0,8 % των μη φορέων και στο 1,8 % των ετεροζυγωτών σε σύγκριση με το 2,8 % των ομοζυγωτών.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη

Σε μια πιλοτική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, παρατηρήθηκαν αντιδράσεις στην έγχυση στο 8,3 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 0,4 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αναφυλακτική αντίδραση αναφέρθηκε όχι συχνά (0,4 %). Σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας σημειώθηκαν στο 0,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη, σε σύγκριση με το 0,1 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Όλοι οι ασθενείς που ανέφεραν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση είχαν ADA. Υψηλότερος τίτλος ADA συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων / συμβάντων άμεσης υπερευαισθησίας.

Η πλειονότητα των αντιδράσεων στην έγχυση και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 4 δόσεων της δονανεμάμπης, αν και μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε στιγμή. Οι διακοπές της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη οφείλονταν σε αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) (3,5 %), υπερευαισθησία (0,6 %) και αναφυλακτική αντίδραση (0,4 %), ενώ δεν καταγράφηκαν περιστατικά διακοπής θεραπείας λόγω αυτών των συμβάντων στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Η εκ νέου χορήγηση οδήγησε σε επακόλουθα συμβάντα IRR/υπερευαισθησίας στο 46,9 % περίπου των ασθενών, με τη βαρύτητα και τον τύπο των συμπτωμάτων να είναι συνήθως παρόμοια με εκείνα των αρχικών συμβάντων.

Προφυλακτικά φάρμακα πριν από τις επακόλουθες εγχύσεις δεν απέτρεψε την επανεμφάνιση αντιδράσεων στην έγχυση (IRR).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν χορηγηθεί εφάπαξ δόσεις έως και 40 mg/kg (περίπου 2.800 mg σε άτομο με σωματικό βάρος 70 kg).

ARIA-E εμφανίστηκαν σε 2 από τους 4 ασθενείς που έλαβαν αυτή τη δόση και υποχώρησαν. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να ξεκινήσει παρακολούθηση μέσω MRI και υποστηρικτική θεραπεία, εάν κριθεί απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, φάρμακα κατά της άνοιας, Κωδικός ATC: N06DX05

Μηχανισμός δράσης

Η δονανεμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1), με υψηλή συγγένεια για μια τροποποιημένη μορφή του β-αμυλοειδούς που φέρει περικεκομμένο το αμινοτελικό άκρο του (N3pE Αβ). Το N3pE Αβ εντοπίζεται σε χαμηλά επίπεδα στις αμυλοειδικές πλάκες του εγκεφάλου και δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η δονανεμάμπη προσδένεται στο N3pE Αβ και συμβάλλει στην κάθαρση των πλακών αμυλοειδούς μέσω της φαγοκυττάρωσης με μικρογλοιακή διαμεσολάβηση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη και πέτυχαν κάθαρση αμυλοειδούς (δηλαδή λιγότερο από 24,1 Centiloids) στη Μελέτη TRAILBLAZER-ALZ 2 ήταν 32,5 % την εβδομάδα 24, 69,5 % την εβδομάδα 52 και 80,8 % την εβδομάδα 76 στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη.

Στη μελέτη TRAILBLAZER-ALZ 2, η διαφορά μεταξύ της δονανεμάμπης και του εικονικού φαρμάκου στην μεταβολή του επιπέδου του αμυλοειδούς από τα αρχικά επίπεδα την εβδομάδα 76 ήταν στατιστικά σημαντική στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη (- 89,24 Centiloids).

Στη μελέτη TRAILBLAZER-ALZ 6, παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της αμυλοειδούς πλάκας την εβδομάδα 24 για το δοσολογικό σχήμα των 350/700/1.050 mg, ακολουθούμενο από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες, σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα των 700 mg για τις 3 πρώτες εγχύσεις και στη συνέχεια 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες που μελετήθηκε στην πιλοτική μελέτη.

Η έκθεση στη δονανεμάμπη μειώθηκε καθώς αυξάνονταν οι τίτλοι των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA). Η μείωση του β-αμυλοειδούς παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τους τίτλους των ADA. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των ADA και των αποτελεσμάτων στις κλίμακες iADRS και CDR-SB (βλ. επίσης παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη TRAILBLAZER-ALZ 2 Φάσης III

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δονανεμάμπης αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη Φάσης III (TRAILBLAZER-ALZ 2). Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραλλήλων ομάδων, σε ασθενείς ηλικίας 60 έως 85 ετών με πρώιμη συμπτωματική AD (Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή (MCI) λόγω της AD ή ήπια άνοια AD, με βαθμολογία MMSE από 20 έως και 28) και επιβεβαιωμένες ενδείξεις παθολογίας του β-αμυλοειδούς μέσω τομογραφίας PET για απεικόνιση αμυλοειδούς. Οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν επίσης ενδείξεις παθολογικής εναπόθεσης της πρωτεΐνης tau, όπως ανιχνεύθηκε μέσω τομογραφίας PET με φλορταουσιπίρη.

Σε αυτή τη μελέτη, 1.736 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε 700 mg δονανεμάμπης κάθε 4 εβδομάδες για τις πρώτες 3 δόσεις, και στη συνέχεια 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης (N = 860) είτε εικονικό φάρμακο (N = 876) για μια συνολική διάρκεια έως 72 εβδομάδων. Τυχαιοποιήθηκαν 1.447 (83,4 %) ασθενείς του πληθυσμού που αντιστοιχεί στην ένδειξη. Η δοσολογία συνεχίστηκε είτε έως την ολοκλήρωση της μελέτης είτε έως την κάθαρση των πλακών αμυλοειδούς, η οποία οριζόταν ως μείωση των πλακών σε επίπεδο κάτω των 25 Centiloids σε δύο διαδοχικές τομογραφίες PET για απεικόνιση αμυλοειδούς ή σε μία

τομογραφία PET που καταδείκνυε επίπεδο πλακών κάτω των 11 Centiloids. Επιπλέον, επιτρεπόταν η διακοπή της δοσολογίας σε περίπτωση εμφάνισης ARIA κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν οι ασθενείς λάμβαναν ήδη συμπτωματική θεραπεία (αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (AChEI) ή/και τον αναστολέα του υποδοχέα της Ν-μεθυλ-D-ασπαργινικού οξέος, μεμαντίνη) κατά την ένταξη στη μελέτη οι θεραπείες αυτές μπορούσαν να συνεχιστούν. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ήταν δυνατόν να προστεθούν ή να τροποποιηθούν συμπτωματικές θεραπείες, κατά την κρίση του ερευνητή. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσες ARIA-E, περισσότερες από 4 μικροαιμορραγίες, περισσότερες από 1 περιοχές επιπολής σιδήρωσης, οποιαδήποτε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία > 1 cm ή σοβαρή νόσο της λευκής ουσίας.

Κατά την ένταξη στην μελέτη, η μέση (SD) ηλικία ήταν 73 (6,2) έτη, με εύρος από 59 έως 86 έτη, και το μέσο (SD) σωματικό βάρος ήταν 71,7 kg (15,7) με σταδιακή και προοδευτική επιδείνωση της μνημονικής λειτουργίας για τουλάχιστον 6 μήνες και η μέση (SD) βαθμολογία στη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (MMSE) ήταν 22,29 (3,88). Κατά την ένταξη στην μελέτη, το 59,4 % των ασθενών είχε βαθμολογία MMSE < 24. Το 57,4 % ήταν γυναίκες, το 91,5 % ήταν Λευκοί, το 5,7 % ήταν Ισπανόφωνοι ή λατινοαμερικανικής καταγωγής, το 6,0 % ήταν Ασιάτες και το 2,3 % ήταν Μαύροι. Από το συνολικό αριθμό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, το 29 % δεν ήταν φορείς του ApoE ε4, το 54 % ήταν ετεροζυγώτες, και το 17 % ήταν ομοζυγώτες. Το 55,6 % των ασθενών λάμβαναν AChEI και το 20,3 % μεμαντίνη. Το 61,0 % των ασθενών λάμβαναν είτε AChEI είτε μεμαντίνη. Η μέση τιμή (SD) του αμυλοειδούς κατά Centiloids κατά την ένταξη στην μελέτη ήταν 102,5 (34,5). Το 68,2 % των ασθενών ανήκε στην ομάδα με χαμηλά-μέτρια επίπεδα tau, ενώ το 31,8 % στην ομάδα με υψηλά επίπεδα tau. Συνολικά, το 24,7 % των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Από αυτούς, το 29,3 % ήταν ασθενείς που ανήκαν στο σκέλος της δονανεμάμπης, και το 20,1 % των ασθενών ανήκε στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Υπήρχαν δύο πληθυσμοί κατά την κύρια ανάλυση, βάσει των απεικονίσεων PET με σάρωση με φλορταουσιπίρη για την ανίχνευση tau κατά την αρχική εκτίμηση: 1) πληθυσμός με χαμηλά-μέτρια επίπεδα tau και 2) συνολικός πληθυσμός (πληθυσμός με χαμηλά-μέτρια και υψηλά επίπεδα tau).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη γνωσιακή λειτουργία και τη λειτουργικότητα, όπως μετρήθηκαν από τη βαθμολογία στην ενοποιημένη Κλίμακα Αξιολόγησης της Νόσου Αλτσχάιμερ (iADRS), από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 76. Η iADRS είναι μια ενοποιημένη αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας και της καθημερινής λειτουργικότητας, η οποία αποτελείται από θέματα της Υποκλίμακας Γνωσιακής Λειτουργίας της Κλίμακας Αξιολόγησης της Νόσου Αλτσχάιμερ (ADAS-Cog₁₃: εύρος βαθμολογίας 0-85) και της Κλίμακας Συνεργατικής Μελέτης της Νόσου Αλτσχάιμερ - σημαντικές Δραστηριότητες της Καθημερινής Ζωής (ADCS-iADL: εύρος βαθμολογίας 0-59), αξιολογώντας τους βασικούς τομείς στο κλινικό συνεχές της Νόσου Αλτσχάιμερ. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 144, με τις χαμηλότερες βαθμολογίες να αντανakλούν χειρότερη γνωσιακή και λειτουργική απόδοση. Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την Κλίμακα Κλινικής Ταξινόμησης της Άνοιας - Άθροισμα Κουτιών (CDR-SB), την ADAS-Cog₁₃ και την ADCS-iADL.

Σημαντικά ευρήματα από τη μελέτη για τον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη σε post hoc ανάλυση με χρήση συντηρητικής μεθόδου για το χειρισμό των ελλειπόντων δεδομένων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 παρακάτω.

Για τον συνολικό πληθυσμό, χρησιμοποιώντας την ίδια συντηρητική μέθοδο, οι διαφορές ανάμεσα στη δονανεμάμπη και το εικονικό φάρμακο στη μεταβολή από την αρχική τιμή στη iADRS ήταν 2,38 (95 % CI: 0,985, 3,782) και στη CDR-SB ήταν -0,61 (95 % CI: -0,850, -0,366). Το αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο στον συνολικό πληθυσμό και στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα ανάλυσης αποτελεσματικότητας της μελέτης δονανεμάμπης TRAILBLAZER-ALZ 2 την εβδομάδα 76, στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη (ετεροζυγώτες και μη φορείς ApoE ε4) χρησιμοποιώντας συντηρητική μέθοδο για το χειρισμό ελλειπόντων δεδομένων^α

Κλινικό Καταληκτικό Σημείο	Ετεροζυγώτες και μη φορείς ApoE ε4	
	Dona N = 717	Εικονικό φάρμακο N = 730
iADRS (MMRM)		
Μέση αρχική τιμή (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή	-10,82	-13,47
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95 % CI)	2,65 (1,04, 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Μέση αρχική τιμή (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή	1,73	2,42
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95 % CI)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Μέση αρχική τιμή (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή	5,67	7,03
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95 % CI)	-1,35 (-2,19, -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Μέση αρχική τιμή (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή	-4,91	-6,37
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95 % CI)	1,46 (0,50, 2,42)	

Συντομογραφίες: ApoE ε4 = υπότυπος 4 αλληλόμορφου που κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη Class E, CDR-SB = Κλίμακα Κλινικής Ταξινόμησης της Άνοιας – Άθροισμα Κουτιών, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Dona = δονανεμάμπη, iADRS = ενσωματωμένη Κλίμακα Αξιολόγησης της Νόσου Αλτσχάιμερ, LS = Ελάχιστα Τετράγωνα, MMRM = μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, N = αριθμός συμμετεχόντων, SD = τυπική απόκλιση.

^α Αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμό ITT (πρόθεση για θεραπεία) που περιλάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες. Post hoc αναλύσεις ευαισθησίας με χρήση συντηρητικών μεθόδων για τη διαχείριση ελλειπόντων δεδομένων (πολλαπλός καταλογισμός με μετάβαση στην αναφορά και προσανξήσεις αντιγραφής στην αναφορά).

Πληθυσμός με χαμηλά-μέτρια επίπεδα tau

Στον πληθυσμό με χαμηλά-μέτρια επίπεδα tau (588 ασθενείς που έλαβαν δονανεμάμπη έναντι 594 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο), με τη χρήση συντηρητικής μεθόδου για τη διαχείριση ελλειπόντων δεδομένων, η διαφορά στη μέση LS ανάμεσα στη δονανεμάμπη και στο εικονικό φάρμακο ήταν 3,15 (32,2 %) (95 % CI: 1,738, 4,557) στη iADRS και -0,61 (32,0 %) (95 % CI: -0,891, -0,330) στη CDR-SB την Εβδομάδα 76.

Πληθυσμός με υψηλά επίπεδα tau

Σε μια post-hoc ανάλυση στον πληθυσμό με υψηλά επίπεδα tau (271 ασθενείς που έλαβαν δονανεμάμπη έναντι 281 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο), με τη χρήση συντηρητικής μεθόδου για τη διαχείριση ελλειπόντων δεδομένων, η διαφορά στη μέση LS ανάμεσα στη δονανεμάμπη και στο εικονικό φάρμακο ήταν 0,41 (2,1 %) (95 % CI: -2,518, 3,338) στη iADRS και -0,54 (16,0 %) (95 % CI: -1,014, -0,066) στη CDR-SB την Εβδομάδα 76.

Μελέτη Φάσης III TRAILBLAZER-ALZ 6

Το δοσολογικό σχήμα της δονανεμάμπης των 350/700/1.050 mg ακολουθούμενο από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη Φάσης IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) σε ενήλικες με πρόωπη συμπτωματική AD (MCI λόγω AD ή ήπια άνοια λόγω AD, βαθμολογία MMSE 20 έως και 28) και ενδείξεις παθολογίας βήτα αμυλοειδούς επιβεβαιωμένες με σάρωση PET.

843 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1:1 σε τέσσερα δοσολογικά σχήματα δονανεμάμπης για συνολικά 72 εβδομάδες, 700 mg για τις τρεις πρώτες εγχύσεις, στη συνέχεια 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες (n=207) ή σε ένα από τα τρία εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα δονανεμάμπης (συμπεριλαμβανομένου του δοσολογικού σχήματος: 350/700/1.050 mg ακολουθούμενο από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες: n=212) με την ίδια συνολική ποσότητα φαρμάκου να χορηγείται σε όλα τα σχήματα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με οποιαδήποτε εμφάνιση ARIA-E έως την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 14 % των ασθενών που έλαβαν 350/700/1050 mg, ακολουθούμενα από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες, σε σύγκριση με το 24 % που έλαβε 700/700/700 mg, ακολουθούμενο από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες, εμφάνισαν ARIA-E έως την εβδομάδα 24, με 41 % χαμηλότερο σχετικό ρίσκο. Παρόμοιες μειώσεις της αμυλοειδούς πλάκας παρατηρήθηκαν στις 24 εβδομάδες σε όλα τα δοσολογικά σχήματα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη δονανεμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της νόσου Αλτσχάιμερ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η δονανεμάμπη προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χορήγηση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η δονανεμάμπη υφίσταται διφασική αποβολή. Ο κεντρικός όγκος κατανομής είναι 3,36 L με διακύμανση 18,7 % μεταξύ των ατόμων. Ο περιφερικός όγκος κατανομής είναι 4,83 L, με διακύμανση 93,9 % μεταξύ των ατόμων. Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακολογίας, η αναλογία συγκέντρωσης εγκεφαλονωτιαίου υγρού και ορού υπολογίστηκε περίπου στο 0,2 %.

Βιομετασχηματισμός

Η δονανεμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών μονοπατιών με τον ίδιο τρόπο με εκείνον των ενδογενών IgG, συνεπώς δεν παρατηρείται αναστολή ή επαγωγή μεταβολικών ενζυματικών μονοπατιών. Η δονανεμάμπη δεν αναμένεται να μεταβολίζεται από τις οικογένειες των ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων του κυτοχρώματος P450, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τον μεταβολισμό και την αποβολή μικρών μορίων, και συνεπώς δεν θα μπορούσε να παράγει δραστικούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δονανεμάμπης είναι περίπου 12,1 ημέρες. Η κάθαρση της δονανεμάμπης ήταν 0,0255 L/h (με διακύμανση 24,9 % μεταξύ των ατόμων).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η δονανεμάμπη επέδειξε αναλογική της δόσης αύξηση και γραμμικότητα ως προς τον χρόνο στην έκθεση στον ορό για δοσολογικό εύρος από 350 mg έως 1.400 mg.

Άλλοι ενδογενείς παράγοντες

Η ΦΚ της δονανεμάμπης δεν επηρεάστηκε από την ηλικία (54-88 έτη), το φύλο (55,0 % γυναίκες) ή τη φυλή (89,9 % Λευκοί, 6,3 % Ασιάτες, 2,9 % Μαύροι και 0,3 % Ινδιάνοι της Αμερικής ή Άλλοι), σύμφωνα με μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού. Ενώ το σωματικό βάρος (εύρος 39 έως 157 kg, μέσος όρος 74 kg) βρέθηκε ότι επηρεάζει την κάθαρση και τον όγκο κατανομής, οι παρατηρούμενες μεταβολές δεν υποδεικνύουν μια ανάγκη για ρύθμιση της δόσης.

Ανοσογονικότητα

Η κάθαρση της δονανεμάμπης αυξήθηκε γραμμικά σε συνάρτηση με τον λογάριθμο του τίτλου των ADA. Αυτή η αύξηση της κάθαρσης σε σχέση με τον τίτλο οδήγησε σε μείωση 17 % της $AUC_{\tau,ss}$ και σε μείωση 31 % της συγκέντρωσης του φαρμάκου πριν από την επόμενη δόση ($C_{trough,ss}$) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Αν και η έκθεση στη δονανεμάμπη μειώθηκε με την αύξηση του τίτλου των ADA, η ανάπτυξη ADA δεν σχετίστηκε με απώλεια της κλινικής αποτελεσματικότητας της δονανεμάμπης.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασαν τη ΦΚ της δονανεμάμπης, σύμφωνα με την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού. Δεν απαιτείται δοσολογική προσαρμογή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Αναλύσεις έκθεσης ανταπόκρισης, βασισμένες σε μοντέλα, κατέδειξαν ότι η θεραπεία με δονανεμάμπη σχετίστηκε με μείωση της κλινικής έκπτωσης στις κλίμακες iADRS και CDR-SB. Παρατηρήθηκε επίσης συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των πλακών β-αμυλοειδούς από την ένταξη στην μελέτη και της κλινικής έκπτωσης στις κλίμακες iADRS και CDR-SB.

Επιπλέον, καταδείχθηκε βάσει μοντελοποίησης συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με δονανεμάμπη και της εμφάνισης ARIA-E, καθώς και ταυτοποιήθηκαν παράγοντες κινδύνου όπως ο γονότυπος ApoE ε4, ο αριθμός των μικροαιμορραγιών κατά την ένταξη στην μελέτη και η παρουσία επιπολής σιδήρωσης κατά την ένταξη στη μελέτη.

Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου διακοπής της θεραπείας, οι τιμές αμυλοειδούς στην PET άρχισαν να αυξάνονται με διάμεσο ρυθμό 2,80 Centiloids/έτος.

Σε μεμονωμένες δόσεις από 350 έως 2.800 mg (περίπου 2 φορές τη δοσολογία των 1.400 mg για 70 kg σωματικού βάρους που μελετήθηκαν στην πιλοτική μελέτη), και πολλαπλές δόσεις των 350 έως 1.400 mg, οι εκθέσεις (C_{max} και AUC) αυξήθηκαν αναλογικά. Παρόμοια έκθεση παρατηρήθηκε για το δοσολογικό σχήμα της δονανεμάμπης των 350/700/1.050 mg, ακολουθούμενο από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες, σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα της δονανεμάμπης των 700 mg για τις τρεις πρώτες εκχύσεις, ακολουθούμενο από 1.400 mg κάθε 4 εβδομάδες που καθιέρωσε την κλινική αποτελεσματικότητα στην πιλοτική μελέτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της δονανεμάμπης ως προς το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης, γονοτοξικότητας, αναπαραγωγικής τοξικότητας ή διαταραχής της γονιμότητας.

Μια αξιολόγηση που βασίζεται στη συνολική αξιολόγηση όλων των επιστημονικών ενδείξεων, συμπεριλαμβανομένων της βιολογίας του στόχου (που εντοπίζεται αποκλειστικά στις εναποτεθείσες πλάκες Αβ), της φύσης του προϊόντος (υψηλή ειδικότητα του μορίου του μονοκλωνικού αντισώματος για τον στόχο και σύνθεση από φυσικώς απαντώμενα αμινοξέα και μονοσακχαρίτες), του μηχανισμού δράσης (φαγοκυτταρική απομάκρυνση των πλακών αμυλοειδούς στο ΚΝΣ) και της απουσίας επιδράσεων στις τοξικολογικές μελέτες, υποδηλώνει χαμηλό ενδεχόμενο κίνδυνο αναπαραγωγικής τοξικότητας ή καρκινογόνου δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ (E 330)
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Νάτριο κιτρικό (E 331)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Kisunla περιέχει πολυσορβικό 80. Είναι γνωστό ότι τα πολυσορβικά αυξάνουν τον ρυθμό εκχύλισης του φθαλικού δι-(2-αιθυλοεξυλο) εστέρα (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος της δονανεμάμπης θα πρέπει να μην περιέχουν DEHP.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) έως τη χρήση του.
Μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου για έως 3 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C).
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Μην καταψύχετε ή ανακινείτε.

Αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Χρησιμοποιήστε το παρασκευασμένο διάλυμα δόσης αμέσως.
Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάσσετε το διάλυμα δόσης της δονανεμάμπης σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως 72 ώρες ή για έως 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C), υπό την προϋπόθεση ότι η αραίωση πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή άσηπτων τεχνικών.
Οι χρόνοι φύλαξης περιλαμβάνουν τη διάρκεια της έγχυσης.
Μην καταψύχετε το διάλυμα δόσης δονανεμάμπης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Kisunla διατίθεται σε διαυγές, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 20 mL, μίας δόσης, με πώμα από ελαστομερές χλωροβουτυλίου και σφραγίδα αλουμινίου με πώμα από πολυπροπυλένιο, συσκευασμένο ξεχωριστά σε χάρτινη συσκευασία.
Διατίθεται σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 2 (2 συσκευασίες του 1) φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Kisunla περιέχει πολυσορβικό 80. Ως εκ τούτου, πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλα υλικά για την προετοιμασία και τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.2). Το διάλυμα δονανεμάμπης προς έγχυση θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται από έναν κατάλληλα καταρτισμένο επαγγελματία υγείας με την εφαρμογή άσηπτης τεχνικής:

Αφήστε τη δονανεμάμπη να εξισορροπηθεί σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από την προετοιμασία.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όταν κάτι τέτοιο επιτρέπεται από το διάλυμα και τον περιέκτη. Μην χρησιμοποιείτε τη δονανεμάμπη εάν είναι θολή ή εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια.

Μετά την αραίωση και την προετοιμασία σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) (βλ. Πίνακα 5), η δονανεμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Πίνακας 5: Προετοιμασία της δονανεμάμπης

Δόση Kisunla (mg)	Όγκος Kisunla (mL)	Όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) (mL)	Τελικός όγκος αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση (mL)	Τελική συγκέντρωση αραιωμένου διαλύματος (mg/mL) ^a
350 mg	20 mL	15 mL έως 67,5 mL	35 mL έως 87,5 mL	350 mg/87,5 mL (4 mg/mL) έως 350 mg/35 mL (10 mg/mL)
700 mg	40 mL ^β	30 mL έως 135 mL	70 mL έως 175 mL	700 mg/175 mL (4 mg/mL) έως 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1.050 mg	60 mL ^γ	45 mL έως 202,5 mL	105 mL έως 262,5 mL	1.050 mg/262,5 mL (4 mg/mL) έως 1.050 mg/105 mL (10 mg/mL)
1.400 mg	80 mL ^δ	60 mL έως 270 mL	140 mL έως 350 mL	1.400 mg/350 mL (4 mg/mL) έως 1.400 mg/140 mL (10 mg/mL)

^a τελική συγκέντρωση από 4 mg/mL έως 10 mg/mL

^β 2 φιαλίδια Kisunla

^γ 3 φιαλίδια Kisunla

^δ 4 φιαλίδια Kisunla

Ανακινήστε απαλά τον σάκκο έγχυσης για να αναμειχθεί το διάλυμα.

Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα σε διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών. Χορηγήστε ολόκληρο το διάλυμα έγχυσης.

Ξεπλύνετε τη γραμμή έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Παρακολουθήστε τον ασθενή μετά την έγχυση για τουλάχιστον 30 λεπτά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Σεπτεμβρίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Kisunla σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων σχετικών πτυχών. Ο ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να συμφωνήσει τις λεπτομέρειες του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης (CAP).

Το πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης στοχεύει στην προώθηση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης της δονανεμάμπης επιβεβαιώνοντας τη σωστή επιλογή των ασθενών με βάση τη σχετική ένδειξη ή διάγνωση, το γενετικό προφίλ και τη διαθέσιμη MRI. Όλοι οι ασθενείς θα καταχωρηθούν στο σύστημα καταγραφής του CAP πριν από την έναρξη της θεραπείας με τη δονανεμάμπη.

Τα εκπαιδευτικά υλικά στοχεύουν στην ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών/φροντιστών σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους και τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ARIA (-E/-H), συμπεριλαμβανομένων των σημείων, των συμπτωμάτων και της διαχείρισής τους.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Kisunla, πριν και μετά την κυκλοφορία, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/λάβουν το Kisunla έχουν πρόσβαση/τους παρέχονται τα ακόλουθα εκπαιδευτικά υλικά:

- Εκπαιδευτικά υλικά για τους επαγγελματίες υγείας
- Κάρτα Ασθενούς

Εκπαιδευτικά υλικά για τους επαγγελματίες υγείας (HCP)

Το εκπαιδευτικό υλικό για συνταγογράφοντες ιατρούς και ακτινολόγους πρέπει να περιλαμβάνει έναν οδηγό για τους HCP και έναν κατάλογο ελέγχου για συνταγογράφοντες ιατρούς, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων βασικών στοιχείων:

Οδηγός για HCP:

- Πληροφορίες σχετικά με τους όρους του CAP της δονανεμάμπης. Η θεραπεία με δονανεμάμπη θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη διεπιστημονικής ομάδας, εκπαιδευμένης στην παρακολούθηση και τη διαχείριση των ARIA και έμπειρης στην ανίχνευση και αντιμετώπιση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, ώστε να διασφαλίζεται η κατάλληλη φροντίδα των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με δονανεμάμπη.
- Η χρήση της δονανεμάμπης μπορεί να προκαλέσει ARIA (-E ή -H), και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που είναι ενδεικτικά για ARIA.
- Τα συμπτώματα των ARIA μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε κεφαλαλγία, έμετο, αστάθεια, ζάλη, τρόμο, σύγχυση, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ομιλίας, επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας, αλλοίωση της συνείδησης και επιληπτικές κρίσεις, και ενδέχεται να μιμούνται αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συμπτώματα παρόμοια με εκείνα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Οι ARIA -E και -H μπορούν να ταξινομηθούν ως ήπιες, μέτριες ή σοβαρές με βάση την MRI και ως συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές με βάση τα κλινικά συμπτώματα. Οι πιο σοβαρές αντιδράσεις ARIA εμφανίστηκαν εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το ενδεχόμενο χορήγησης της συνήθους υποστηρικτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξετάζεται σε περίπτωση εμφάνισης ARIA-E.
- Οι παράγοντες κινδύνου για ARIA-E ή ARIA-H περιλαμβάνουν την ύπαρξη εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών, επιπολής σιδήρωσης πριν από τη θεραπεία και την κατάσταση φορέα ApoE ε4 (οι ομοζυγώτες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους ετεροζυγώτες) σε σύγκριση με τους μη φορείς. Η δονανεμάμπη ενδείκνυται σε ασθενείς ετεροζυγώτες ή μη φορείς του ApoE ε4.
- Ο έλεγχος της κατάστασης φορέα ApoE ε4 είναι υποχρεωτικός πριν από την έναρξη της θεραπείας με δονανεμάμπη, ώστε να αξιολογείται ο κίνδυνος ανάπτυξης ARIA.
- Η θεραπεία με δονανεμάμπη θα πρέπει να ξεκινά ή να συνεχίζεται σύμφωνα με την ένδειξη και τις αντενδείξεις που περιγράφονται στις παραγράφους 4.1 και 4.3 της ΠΧΠ αντιστοίχως.
- Οι δοσολογικές συστάσεις και η διακοπή της θεραπείας για ασθενείς με ARIA-E και ARIA-H θα πρέπει να ακολουθούνται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ.

- Συμβάντα ARIA-H και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μεγαλύτερης του 1 cm έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δονανεμάμπη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την εξέταση του ενδεχομένου χορήγησης αντιθρομβωτικών ή θρομβολυτικού παράγοντα σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με δονανεμάμπη, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ.
- Η θεραπεία με δονανεμάμπη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν εν εξελίξει αντιπηκτική θεραπεία.
- Το ενδεχόμενο εμφάνισης ARIA θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διαφορική διάγνωση ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα παρόμοια με εκείνα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Οι ARIA μπορεί να προκαλέσουν εστιακά νευρολογικά ελλείμματα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Οι κλινικοί ιατροί που θεραπεύουν ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο τα συμπτώματα να οφείλονται σε ARIA πριν από τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με δονανεμάμπη. Η MRI ή ο εντοπισμός αγγειακής απόφραξης μπορεί να βοηθήσει να ταυτοποιηθεί ότι το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, και όχι οι ARIA, αποτελεί την αιτία, και να ενημερώσει για τη χρήση θρομβολυτικών ή θρομβεκτομής, όπου είναι κατάλληλο.
- Ο σκοπός και η χρήση της κάρτας ασθενούς συμπεριλαμβάνουν τη σημασία της διατήρησής της ανά πάσα στιγμή και της παροχής της στους HCP σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης.

Κατάλογος ελέγχου για συνταγογράφοντες ιατρούς:

Πριν την έναρξη της θεραπείας:

- Η έναρξη της θεραπείας με δονανεμάμπη σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να αποτυπώνεται στο «Σύστημα Καταγραφής του CAP στην ΕΕ» που εφαρμόζεται ως μέρος ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης.
- Ο έλεγχος της κατάστασης φορέα ApoE ε4 είναι υποχρεωτικός για την ενημέρωση του κινδύνου ανάπτυξης ARIA. Η χρήση της δονανεμάμπης σε ασθενείς ομόζυγους φορείς του ApoE ε4 δεν ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ).
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δονανεμάμπη πρέπει να λάβουν την κάρτα ασθενούς και να ενημερωθούν για τους κινδύνους που σχετίζονται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Θα πρέπει να επιβεβαιωθεί η παρουσία παθολογίας του β-αμυλοειδούς, καθώς και η κλινική διάγνωση είτε ήπιας γνωσιακής διαταραχής λόγω της AD είτε ήπιας άνοιας AD, πριν την έναρξη της θεραπείας με δονανεμάμπη.
- Θα πρέπει να διενεργηθεί MRI κατά την έναρξη (εντός 6 μηνών πριν την έναρξη της θεραπείας), για την αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για ARIA, συμπεριλαμβανομένων της παρουσίας εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών και επιτολής σιδήρωσης. Η χρήση της δονανεμάμπης αντενδείκνυται σε ασθενείς με > 4 μικροαιμορραγίες ή επιτολής σιδήρωσης.
- Η θεραπεία με δονανεμάμπη δεν θα πρέπει να ξεκινά, σύμφωνα με τις αντενδείξεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως την κάθαρση των πλακών αμυλοειδούς (π.χ. στους 6 ή 12 μήνες, βλ. παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ) όπως επιβεβαιώνεται με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου. Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι οι 18 μήνες, η οποία δε θα πρέπει να ξεπεραστεί/υπερβαίνεται ακόμα και εάν δεν επιβεβαιώνεται η κάθαρση της αμυλοειδικής πλάκας.
- Θα πρέπει να πραγματοποιούνται MRIs πριν από τη δεύτερη δόση, πριν από την τρίτη δόση, πριν από την τέταρτη δόση και πριν από την έβδομη δόση. Θα πρέπει να διενεργείται μια επιπρόσθετη MRI στον πρώτο χρόνο της θεραπείας (πριν από την δωδέκατη δόση) σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ARIA όπως οι ετεροζυγώτες του ApoE ε4 και οι ασθενείς με προηγούμενα συμβάντα ARIA νωρίτερα κατά τη θεραπεία.
- Σε περίπτωση εμφάνισης ARIA, παρακαλώ ακολουθήστε τις συστάσεις για διακοπή της δοσολογίας, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ. Επιπρόσθετη MRI ενδείκνυται εάν εμφανιστούν συμπτώματα των ARIA. Θα πρέπει να πραγματοποιείται μια MRI

παρακολούθησης 2 έως 4 μήνες μετά την αρχική ταυτοποίηση, για την αξιολόγηση της υποχώρησης (ARIA-E) ή της σταθεροποίησης (ARIA-H).

- Το ενδεχόμενο χορήγησης της συνήθους υποστηρικτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξετάζεται σε περίπτωση εμφάνισης ARIA-E.
- Η επανέναρξη της χορήγησης ή η οριστική διακοπή μετά την υποχώρηση των ARIA-E και τη σταθεροποίηση των ARIA-H θα πρέπει να καθοδηγείται από την κλινική κρίση, συμπεριλαμβανομένης της επανεκτίμησης των παραγόντων κινδύνου.
- Η δονανεμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, μετά την εμφάνιση σοβαρών ARIA-E, σοβαρών ARIA-H, ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μεγαλύτερης του 1 cm ή επαναλαμβανόμενων συμπτωματικών ή ακτινολογικά επιβεβαιωμένων μέτριων ή σοβαρών συμβάντων ARIA.

Κάρτα Ασθενούς:

Βασικά στοιχεία που απευθύνονται στον ασθενή/φροντιστή:

- Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να παραμένει πάντοτε στον ασθενή/φροντιστή και να κοινοποιείται σε άλλους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων επειγόντων περιστατικών.
- Η θεραπεία με δονανεμάμπη μπορεί να προκαλέσει απεικονιστικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το αμυλοειδές (ARIA).
- Τα συμπτώματα των ARIA μπορεί να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, σύγχυση, ζάλη, οπτικές διαταραχές, ναυτία, αφασία, αδυναμία ή επιληπτικές κρίσεις.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητούν ιατρική βοήθεια ή συμβουλές εάν παρουσιαστούν συμπτώματα ARIA.
- Στοιχεία επικοινωνίας για επείγουσες καταστάσεις μέλους της οικογένειας ή φροντιστή.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφοντος ιατρού.

Βασικά στοιχεία που απευθύνονται στους HCP που εμπλέκονται στη θεραπεία του ασθενούς:

- Οι ARIA (ανιχνεύονται με MRI) μπορεί να προκαλέσουν εστιακά νευρολογικά ελλείμματα παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επειδή οι ARIA εμφανίζονται συχνότερα κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας με δονανεμάμπη, οι κλινικοί ιατροί που θεραπεύουν το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να εξετάσουν εάν αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να οφείλονται σε ARIA πριν χορηγήσουν θρομβολυτική θεραπεία σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με δονανεμάμπη (Για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε Kisunla ΠΧΠ παράγραφο 4.4 ARIA και Συγχρηγούμενη αντιθρομβωτική αγωγή).

Πρόγραμμα Ελεγχόμενης Πρόσβασης

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σχετικά με τις λεπτομέρειες ενός Προγράμματος Ελεγχόμενης Πρόσβασης και πρέπει να το εφαρμόσει σε εθνικό επίπεδο ώστε να διασφαλίσει ότι το Πρόγραμμα Ελεγχόμενης Πρόσβασης (CAP) προάγει την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση της δονανεμάμπης.

Το Πρόγραμμα Ελεγχόμενης Πρόσβασης περιλαμβάνει τις ακόλουθες βασικές αρχές που θα ενσωματωθούν σε κάθε σύστημα σε όλα τα Κράτη Μέλη. Αυτές είναι οι εξής:

- (1) περιορισμένη πρόσβαση στη δονανεμάμπη σε προεπιλεγμένα κέντρα και
- (2) εφαρμόζοντας ένα σύστημα καταχώρησης για την παροχή βοήθειας στους HCPs στους παρακάτω τομείς
 - i. αξιολόγηση επιλεξιμότητας των ασθενών,
 - ii. παροχή γρήγορης αναφοράς σε εκπαιδευτικά υλικά και
 - iii. επιβεβαίωση της τήρησης των υλικών.

Το CAP επιτρέπει την προεπιλογή κέντρων με τα απαιτούμενα κριτήρια, συνταγογράφους ικανούς να αξιολογήσουν την επιλεξιμότητα για τη δονανεμάμπη, την πρόσβαση σε επικυρωμένη μέθοδο για την αξιολόγηση της παθολογίας του αμυλοειδούς του εγκεφάλου, την πρόσβαση σε IV εγχύσεις, την πρόσβαση σε MRI [προγραμματισμένη και μη προγραμματισμένη] για την παρακολούθηση των ARIA, και την πρόσβαση σε ελέγχους για το ApoE ε4. Αυτό θα ακολουθηθεί από διανομή του φαρμάκου στα φαρμακεία αυτών των επιλεγμένων κέντρων με συνεργαζόμενους συνταγογράφους οι οποίοι έχουν λάβει τα εκπαιδευτικά υλικά για τους HCP σχετικά με τη θεραπεία με τη δονανεμάμπη. Οι συνταγογράφοι σε αυτά τα κέντρα, πριν ένας ασθενής λάβει δονανεμάμπη, θα χρησιμοποιούν το σύστημα καταγραφής για να

- επιβεβαιώνουν τη λήψη και κατανόηση του απαιτούμενου εκπαιδευτικού οδηγού για HCP,
- επιβεβαιώνουν ότι ο (ανώνυμος) ασθενής πληροί τα απαιτούμενα κριτήρια επιλεξιμότητας ανά κατηγορία,
- και να επαληθεύει ότι ο ασθενής έχει ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους της δονανεμάμπης και του έχει δοθεί η κάρτα ασθενούς.

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη Ημερομηνία
Μητρώο ασφάλειας για τον χαρακτηρισμό των ARIA σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει μελέτη παρατήρησης καταγραφής για την παροχή δεδομένων ασφάλειας σχετικά με τη δονανεμάμπη ως συνήθη πρακτική, με έμφαση στον χαρακτηρισμό της επίπτωσης και της βαρύτητας των συμπτωματικών ARIA (πρωταρχικός στόχος) και των ασυμπτωματικών ARIA (δευτερεύων στόχος). Ασθενείς με συμβάντα ARIA θα παρακολουθηθούν για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων και των χρονοδιαγραμμάτων υποχώρησης (ARIA-E) ή σταθεροποίησης (ARIA-H) καθώς και των μακροπρόθεσμων γνωσιακών αποτελεσμάτων και την επίδραση στην εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, θα περιγραφεί η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων υπερευαισθησίας και ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία θα αξιολογηθεί επίσης στην υποομάδα των ασθενών που λαμβάνουν ταυτόχρονη αντιθρομβωτική ή θρομβολυτική θεραπεία.	Τελική έκθεση: 31 Δεκεμβρίου 2031
Δευτερεύουσα μελέτη βάσης δεδομένων για το χαρακτηρισμό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δονανεμάμπη Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει μελέτη παρατήρησης κοόρτης χρησιμοποιώντας δευτερεύουσες βάσεις δεδομένων με στόχο την παροχή δεδομένων για τη δονανεμάμπη ως συνήθη πρακτική. Το επίκεντρο αυτής της μελέτης είναι ο χαρακτηρισμός της συχνότητας συμβάντων υπερευαισθησίας και συμβάντων ενδοκρανιακής αιμορραγίας, η περιγραφή της χρήσης της δονανεμάμπης και η αξιολόγηση μέτρων όπως η λήψη της MRI, ο πληθυσμός ασθενών που υποβλήθηκε σε θεραπεία και παραδείγματα δοσολογίας για την υποστήριξη της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.	Τελική έκθεση: 31 Δεκεμβρίου 2030

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisunla 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
δονανεμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg δονανεμάμπης σε 20 mL (17,5 mg/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ (E 330), πολυσορβικό 80 (E 433), κιτρικό νάτριο (E 331), σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
350 mg/20 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Για μία μόνο χρήση.
Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1926/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (με Blue Box)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Kisunla 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
δονανεμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg δονανεμάμπης σε 20 mL (17,5 mg/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ (E 330), πολυσορβικό 80 (E 433), κιτρικό νάτριο (E 331), σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
350 mg/20 mL
Πολυσυσκευασία: 2 (2 συσκευασίες του 1) φιαλίδια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Για μία μόνο χρήση.
Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliusslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1926/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (χωρίς Blue Box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisunla 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
δονανεμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg δονανεμάμπης σε 20 mL (17,5 mg/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ (E 330), πολυσορβικό 80 (E 433), κιτρικό νάτριο (E 331), σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 20 mL. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Για μία μόνο χρήση.
Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1926/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kisunla 350 mg στείρο πυκνό διάλυμα
δονανεμάμπη
Για IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

350 mg/20 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kisunla 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δονανεμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kisunla και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Kisunla
3. Πώς χορηγείται το Kisunla
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kisunla
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kisunla και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Kisunla, είναι η δονανεμάμπη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται φάρμακα κατά της άνοιας. Η δονανεμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα ως πρωτεΐνη που παράγει φυσικά το σώμα σας. Η δονανεμάμπη αναγνωρίζει και προσδένεται ειδικά σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται βήτα αμυλοειδής, η οποία εμπλέκεται στη νόσο Αλτσχάιμερ. Δεσμεύοντας τις πρωτεΐνες βήτα αμυλοειδούς, διεγείρεται το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος και τις αφαιρεί.

Το Kisunla χρησιμοποιείται για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου Αλτσχάιμερ σε ενήλικες που έχουν παθολογική συσσώρευση πρωτεϊνών β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, και είτε ήπια γνωσιακή διαταραχή (δυσκολία στη σκέψη, τη μνήμη και τη λήψη αποφάσεων) είτε ήπια άνοια (απώλεια διανοητικής λειτουργίας) λόγω της νόσου Αλτσχάιμερ και φέρουν ένα αντίγραφο του γονιδίου που ονομάζεται απολιποπρωτεΐνη E4, γνωστό και ως ApoE ε4, ή σε ενήλικες που δε φέρουν αυτό το γονίδιο. Ο πάροχος της υγειονομικής σας περίθαλψης, θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι το Kisunla είναι κατάλληλο για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Kisunla

Μην χρησιμοποιήσετε το Kisunla

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δονανεμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είχατε στο παρελθόν αιμορραγία στον εγκέφαλο ή εάν η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI) δείχνει μικρές κηλίδες αιμορραγίας ή υγρού στον εγκέφαλο.
- εάν έχετε πρόβλημα μη ελεγχόμενης αιμορραγίας.
- εάν λαμβάνετε φάρμακα (αντιπηκτικά) για την πρόληψη θρόμβων αίματος.
- εάν έχετε διαταραχές και βλάβη στη λευκή ουσία του εγκεφάλου σας, ο ωχρός ιστός περιέχει νευρικές ίνες (δομές σαν νήματα).

- εάν έχετε μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν δεν μπορείτε να υποβληθείτε σε MRI επειδή αντιμετωπίζετε το φόβο των κλειστών χώρων (κλειστοφοβία), έχετε μεταλλικά εμφυτεύματα ή σας έχει εμφυτευθεί μεταλλική συσκευή διαχείρισης καρδιακού ρυθμού (βηματοδότης).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kisunla.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Εάν εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη λήψη της έγχυσης (στάγδην) του Kisunla, ενημερώστε αμέσως τον επαγγελματία υγείας που σας χορηγεί το Kisunla. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ερυθρότητα, ρίγη, αίσθημα ναυτίας, έμετο, εφίδρωση, πονοκέφαλο, σφίξιμο στο στήθος, δύσπνοια και μεταβολές στην αρτηριακή πίεση (βλ. επίσης παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Απεικονιστικές Ανωμαλίες Σχετιζόμενες με το Αμυλοειδές (ARIA)

Το Kisunla μπορεί να προκαλέσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται απεικονιστικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το αμυλοειδές (ARIA). Υπάρχουν δύο τύποι ARIA:

- Συσσώρευση υγρού σε μία ή περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου (ARIA-E).
- Κηλίδες αιμορραγίας στον εγκέφαλο, ή στην επιφάνεια του εγκεφάλου (ARIA-H).

Οι ARIA είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συνήθως εμφανίζεται σε πρώιμο στάδιο της θεραπείας, συνήθως μέσα στις πρώτες 24 εβδομάδες θεραπείας. Οι περισσότεροι άνθρωποι δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Ωστόσο, περιστατικά ARIA που οδήγησαν σε σοβαρά συμπτώματα έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kisunla· κάποια από αυτά τα περιστατικά ήταν θανατηφόρα. Αυτά τα περιστατικά συνήθως εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας. Συμπτώματα των ARIA περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, σύγχυση, αίσθημα ναυτίας, έμετο, απώλεια ισορροπίας, ζάλη, τρόμο, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ομιλίας, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που θα μπορούσαν να είναι σημεία των ARIA.

Οι ARIA είναι ορατές σε MRI εγκεφάλου. Ο γιατρός σας θα προγραμματίσει τομογραφίες MRI εντός 6 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας, πριν από τη δεύτερη δόση, πριν από την τρίτη δόση, πριν από την τέταρτη δόση και πριν από την έβδομη δόση. Εάν φέρετε ένα αντίγραφο του γονιδίου ApoE ε4 ή είχατε εμφανίσει ARIA κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μία τομογραφία MRI πριν από την δωδέκατη δόση (στον ένα χρόνο θεραπείας). Πρόσθετες μαγνητικές τομογραφίες μπορεί να πραγματοποιηθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν εμφανίσετε συμπτώματα ARIA.

Ανάλογα με τα αποτελέσματα της MRI, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία με το Kisunla. Αυτό μπορεί να είναι προσωρινό ή μόνιμο.

Γενετικοί παράγοντες κινδύνου για ARIA

Κάποια άτομα φέρουν ένα συγκεκριμένο γονίδιο που ονομάζεται απολιποπρωτεΐνη E4 (ApoE ε4). Αυτά τα άτομα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ARIA. Ο γιατρός σας θα εξετάσει εάν είστε φορέας του ApoE ε4 πριν την έναρξη της θεραπείας με το Kisunla.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ARIA

Άτομα που είχαν προηγούμενη αιμορραγία στον εγκέφαλο μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ARIA. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει MRI για να το ελέγξει αυτό πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Kisunla.

Δοκιμή για tau

Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μια εξέταση για tau εάν το κρίνει απαραίτητο. Η tau είναι μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη στον εγκέφαλο που εμπλέκεται επίσης με τη νόσο Αλτσχάιμερ και από ένα ορισμένο επίπεδο αυτής της πρωτεΐνης, το Kisunla μπορεί να λειτουργήσει καλύτερα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Kisunla δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του δεν έχει διερευνηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Σύνδρομο Down

Το Kisunla δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σύνδρομο Down με σχετιζόμενη νόσο Αλτσχάιμερ. Η χρήση του δεν έχει διερευνηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Kisunla

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν σας χορηγηθεί το Kisunla εάν παίρνετε φάρμακα (που ονομάζονται αντιπηκτικά) για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος. Το Kisunla δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με αυτά τα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Οι επιδράσεις του Kisunla σε εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστές. Η χρήση του Kisunla κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες του Kisunla, όπως τα συμπτώματα των ARIA (π.χ. οπτικές διαταραχές, αλλαγές επιπέδου συνείδησης και σπασμοί), μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα ενός ασθενούς στην οδήγηση και τη χρήση μηχανημάτων.

Το Kisunla περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 46 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε δόση των 1.400 mg. Αυτό ισοδυναμεί με το 2 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα. Πριν σας χορηγηθεί, το Kisunla αναμιγνύεται με ένα διάλυμα που μπορεί να περιέχει νάτριο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν βρίσκεστε σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι.

Το Kisunla περιέχει πολυσорβικό 80

Το φάρμακο αυτό περιέχει 16 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε δόση 1.400 mg του φαρμάκου, που ισοδυναμεί με περίπου 0,23 mg/kg. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

Κάρτα Ασθενούς

Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας. Είναι σημαντικό να έχετε συνεχώς αυτήν την κάρτα ασθενούς μαζί σας και να τη δείχνετε στον σύντροφό σας ή τους φροντιστές σας. Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να κοινοποιείται σε άλλους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη θεραπεία σας, συμπεριλαμβανομένων των καταστάσεων έκτακτης ανάγκης.

3. Πώς χορηγείται το Kisunla

Το Kisunla θα σας χορηγηθεί υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Kisunla, θα πρέπει να έχετε υποβληθεί σε MRI του εγκεφάλου σας εντός των τελευταίων 6 μηνών

και να εξεταστείτε εάν είστε φορέας ApoE ε4 (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Δόση

Κατά την έναρξη της θεραπείας με το Kisunla, θα λάβετε δόση 350 mg για την πρώτη έγχυση, δόση 700 mg για τη δεύτερη έγχυση και δόση 1.050 mg για την τρίτη έγχυση, μια φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες. Η δόση στη συνέχεια αυξάνεται σε 1.400 mg, χορηγούμενη μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Το Kisunla χορηγείται μέσω στάγδην έγχυσης στη φλέβα του χεριού σας (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών. Μετά από κάθε έγχυση, θα παρακολουθείστε για αλλεργικές αντιδράσεις για τουλάχιστον 30 λεπτά.

Πότε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kisunla

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα λαμβάνετε θεραπεία με το Kisunla. Ωστόσο, η συνολική διάρκεια της θεραπείας με το Kisunla δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τους 18 μήνες.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Kisunla από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας. Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί κατά λάθος υπερβολική ποσότητα Kisunla, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε μια δόση του Kisunla

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε μια προγραμματισμένη συνάντηση για τη λήψη του Kisunla, προγραμματίστε ένα νέο ραντεβού όσο το δυνατόν συντομότερα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Περισσότερα από 1 στα 10 άτομα μπορεί να εμφανίσουν την παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια:

Περιστατικά ARIA που οδήγησαν σε σοβαρά συμπτώματα, κάποια από αυτά τα περιστατικά ήταν θανατηφόρα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, σύγχυση, αίσθημα ναυτίας, έμετο, απώλεια ισορροπίας, ζάλη, τρόμο, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ομιλίας, ζάλη με αίσθημα αδειάσματος στο κεφάλι, αλλαγές επιπέδου συνείδησης, σπασμοί.

Έως και 1 στα 100 άτομα μπορεί να εμφανίσουν την παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια:

Αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα, ρίγη, αίσθημα ναυτίας, εφίδρωση, πονοκέφαλο, σφίξιμο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, μυϊκούς πόνους, μεταβολές της αρτηριακής πίεσης.

Εάν εμφανιστεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Οίδημα (πρήξιμο) ή συσσώρευση υγρού στον εγκέφαλο (ARIA-E)
- Αιμορραγία ή συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (ARIA-H)
- Πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία στον εγκέφαλο
- Αίσθημα ναυτίας
- Έμετος
- Αλλεργικές αντιδράσεις και άλλες αντιδράσεις που οφείλονται στην έγχυση.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα (πρήξιμο), ζάλη ή άδειασμα στο κεφάλι, γρήγορος καρδιακός παλμός, εφίδρωση και απώλεια συνείδησης (αναφυλακτική αντίδραση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kisunla

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε ή ανακινείτε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Kisunla μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου για έως 3 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, εάν είναι θολό ή εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια.

Το Kisunla δεν πρέπει να απορρίπτεται στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί είναι υπεύθυνος για την ορθή απόρριψη οποιουδήποτε αχρησιμοποίητου προϊόντος. Αυτό το μέτρο θα βοηθήσει στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kisunla

- Η δραστική ουσία είναι η δονανεμάμπη.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg δονανεμάμπης σε 20 mL (17,5 mg/mL)
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ (E 330), πολυσορβικό 80 (E 433), κιτρικό νάτριο (E 331), σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Kisunla και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Kisunla πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι διάλυμα σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο. Το χρώμα του μπορεί να κυμαίνεται από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο έως ελαφρώς καφέ. Μεγέθη συσκευασίας: 1 φιαλίδιο και πολυσυσκευασία 2 φιαλιδίων (2 συσκευασίες του 1). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Γαλλία

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

Πορτογαλία

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αραίωση πριν από την ενδοφλέβια έγχυση

1. Παρασκευάζετε το διάλυμα προς έγχυση με την εφαρμογή άσηπτης τεχνικής για να διασφαλίζεται η στεριότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος.
2. Αφήστε τη δονανεμάμπη να εξισορροπηθεί σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από την προετοιμασία.
3. Επιθεωρήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Το πυκνό διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο έως ελαφρώς καφέ, ενώ δεν θα πρέπει να περιέχει ορατά σωματίδια. Σε διαφορετική περίπτωση, θα πρέπει να απορρίπτεται.
4. Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο της δονανεμάμπης με τη χρήση μιας βελόνας με κατάλληλο μέγεθος και μεταφέρετέ τον στον σάκκο έγχυσης.
 - Για 350 mg δονανεμάμπη: 20 mL
 - Για 700 mg δονανεμάμπη: 40 mL
 - Για 1.050 mg δονανεμάμπη: 60 mL
 - Για 1.400 mg δονανεμάμπη: 80 mL

Το πυκνό διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται μόνο σε σάκκους έγχυσης που περιέχουν ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %). Η τελική συγκέντρωση μετά την αραίωση είναι περίπου 4 mg/mL έως περίπου 10 mg/mL. Χρησιμοποιείτε μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) για αραίωση.

5. Ανακινήστε απαλά τον σάκκο έγχυσης για να αναμειχθεί το διάλυμα.

Χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος

6. Το σετ ενδοφλέβιας χορήγησης (γραμμή έγχυσης) θα πρέπει να είναι συνδεδεμένο με τον παρασκευασθέντα σάκκο ενδοφλέβιας χορήγησης και η γραμμή θα πρέπει να έχει εκπλυθεί. Η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 30 λεπτά.
7. Κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης, για τη διασφάλιση της χορήγησης μιας πλήρους δόσης, η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %). Η έκπλυση θα πρέπει να χορηγείται με τον ίδιο ρυθμό με εκείνον που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση του Kisunla. Ο χρόνος που απαιτείται για την έκπλυση του διαλύματος του Kisunla από τη γραμμή έγχυσης είναι επιπρόσθετος του ελάχιστου χρόνου έγχυσης των 30 λεπτών.
8. Παρακολουθήστε τον ασθενή μετά την έγχυση για τουλάχιστον 30 λεπτά.