

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisunla 350 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 20 ml viaal sisaldab 350 mg donanemabi (17,5 mg/ml).

Donanemab on rekombinantne monoklonaalne humaniseeritud antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 20 ml viaal sisaldab 11,5 mg naatriumi ja 4 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas kuni kergelt pruunikas lahus, mille pH on ligikaudu 5,5...6,5 ja osmolaarsus ligikaudu 300 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Donanemab on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on kliiniliselt diagnoositud Alzheimeri tõvest tingitud kerge kognitiivne häire ja kerge dementsus (varajane sümptomaatiline Alzheimeri tõbi) ning kes on apolipoproteiin E ε4 (ApoE ε4) heterosügootid või mitte kandjad ja kellel on kinnitatud amüloidpatoloogia (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama Alzheimeri tõve (AT) diagnoosimise ja ravi kogemusega arst, kellel on võimalus teha õigeaegselt magnetresonantstomograafia (MRT). Donanemabi tuleb manustada multidistsiplinaarse meeskonna järelevalve all, kes on saanud kuvauuringul ilmnevate amüloidiga seotud kõrvalekallete (*amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA) tuvastamise, jälgimise ja ravi alase väljaõppe ning kellel on infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion related reactions*, IRR) tuvastamise ja ravi kogemus.

Donanemabiga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart ning teavitada neid donanemabiga seotud riskidest (vt ka pakendi infoleht).

ApoE ε4 testimine

ApoE ε4 genotüübi hindamiseks tuleb kasutada vastaval eesmärgil välja töötatud CE-märgisega *in vitro* diagnostilist testi (*in vitro diagnostic*, IVD). Kui CE-märgisega IVD-d ei ole saadaval, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi (vt lõik 5.1).

ApoE ε4 staatuse testimine tuleb läbi viia enne donanemabiga ravi alustamist, et teada saada ARIA tekkerisk (vt lõigud 4.1 ja 4.4). Enne testimist tuleb patsiente vastavalt nõustada ja saada nõusolek vastavalt riiklikele või kohalikele juhistele, nagu on kohaldatav.

Annustamine

Valideeritud uuringu abil (nt positronemissioontomograafia [PET] uuring, tserebrospinaalvedeliku uuring või muu sobiv uuring) tuleb kinnitada AT-le vastav beetaamüloidi leid.

Donanemabi tuleb manustada iga 4 nädala järel. Donanemabi soovitatav annus on 350 mg esimese annusena, 700 mg teise annusena ja 1050 mg kolmanda annusena, millele järgneb 1400 mg manustamine iga 4 nädala järel. Ravi tuleb jätkata kuni valideeritud meetodi abil kinnitatud amüloidnaastude kadumiseni (nt 6. või 12. kuul, vt lõik 5.1). Ravi maksimaalne kestus on 18 kuud, mida ei tohi ületada isegi juhul, kui naastu kadumist ei ole kinnitatud.

Ravi individuaalset kasu-riski suhet tuleb regulaarsete intervallide järel uuesti hinnata, võttes arvesse haiguse progresseerumise kiirust.

Ravi lõpetamist enne selle maksimaalse 18-kuulise kestuse lõppu tuleb kaaluda juhul, kui patsiendid progresseeruvad mõõduka AT-ni.

Vahelejäänud annus

Kui infusioon jääb vahele, tuleb niipea kui võimalik uuesti alustada manustamist iga 4 nädala järel samas annuses.

Jälgimine, ravi katkestamine ja ravi lõpetamine kuvauuringul ilmnevate amüloidiga seotud kõrvalekallete korral

Donanemab võib põhjustada ARIA-t, mida iseloomustatakse kui tursega ARIA-t (ARIA-E), mida võib täheldada MRT-uuringul ajuturse või vaoefusioonidena, ja ARIA-t hemosideriini ladestumisega (ARIA-H), mis hõlmab mikrohemorraagiat ja pindmist sideroosi. Lisaks ARIA-le on donanemabiga ravitud patsientidel tekkinud intratserebraalsed hemorraagiad läbimõõduga üle 1 cm.

Enne ravi alustamist donanemabiga peab olema kättesaadav hiljutine (6 kuu jooksul tehtud) aju MRT-uuringu tulemus, et hinnata ARIA eelnevat olemasolu. MRT tuleb teha enne teist annust (1. kuul), enne kolmandat annust (2. kuul), enne neljandat annust (3. kuul) ja enne seitsmendat annust (6. kuul). Patsientidele, kellel esinevad ARIA riskitegurid (nagu ApoE ε4 heterosügootid) ja/või patsientidele, kellel on ravi käigus varem esinenud ARIA episoodid, tuleb teha täiendav MRT pärast aasta kestnud ravi (enne 12. annust). Kui patsiendil tekivad mis tahes ajal ravi jooksul ARIA-le viitavad sümptomid, tuleb teha kliiniline hindamine, sealhulgas MRT (vt lõik 4.4).

Tabelis 1 on toodud ravi katkestamise või ravi lõpetamise soovitused ARIA-E ja ARIA-H patsientidele.

Tabel 1. Annustamissoovitused ARIA-E ja ARIA-H patsientidele

Kliiniline sümptom	ARIA-E ja ARIA-H raskusaste ^a MRT-uuringul		
	Kerge	Mõõdukas	Raske
Asümptomaatiline	Kaaluda ravi katkestamist	Katkestada ravi	Lõpetada ravi
Sümptomaatiline	Katkestada ravi	Katkestada ravi	Lõpetada ravi

^aARIA MRT radioloogilise raskusastme klassifikatsiooni kriteeriumid vt tabel 2.

Asümptomaatilise kerge ARIA korral tuleb kaaluda ravi katkestamist ARIA radioloogiliste tunnuste, ARIA episoodide arvu ja kliinilise seisundi põhjal.

Asümptomaatilise mõõduka ARIA ja sümptomaatilise kerge/mõõduka ARIA korral tuleb ravi katkestada, kuni MRT näitab radioloogilise leiu taandumist (ARIA-E) või stabiliseerumist (ARIA-H) ning sümptomid (kui esinevad) on taandunud. Järelkontrolli MRT taandumise (ARIA-E) või stabiliseerumise (ARIA-H) hindamiseks tuleb teha 2...4 kuud pärast esialgset tuvastamist. Ravi taasalustamine või püsiv lõpetamine pärast ARIA-E taandumist või ARIA-H stabiliseerumist tugineb kliinilisel hinnangul, sealhulgas riskitegurite uuesti hindamisel (vt lõik 4.4). ARIA-E korral võib kaaluda tavapärase toetava ravi, sealhulgas kortikosteroidide kasutamist (vt lõik 4.8).

Radioloogiliselt või sümptomaatilise raske ARIA-E või ARIA-H korral tuleb ravi donanemabiga alaliselt lõpetada.

Ravi donanemabiga tuleb alaliselt lõpetada ka pärast seda, kui tekib kliiniliselt tõsine ARIA-E, tõsine ARIA-H või intratserebraalne hemorraagia läbimõõduga üle 1 cm.

Korduva ARIA-ga patsientidel peab ravi jätkamise kaalumisel lähtuma kliinilisest hinnangust. Ravi donanemabiga tuleb lõpetada pärast korduvaid sümptomaatilisi või radioloogiliselt mõõdukaid või raskeid ARIA episoodide.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus/maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub donanemabi asjakohane kasutus lastel Alzheimeri tõve raviks.

Manustamisviis

Donanemab on ainult intravenosseks manustamiseks. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt 30 minuti jooksul. Pärast infusiooni tuleb patsiente vähemalt 30 minutit jälgida. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ravielse MRT leiuna varasem intratserebraalne hemorraagia, rohkem kui 4 mikrohemorraagiat, pindmine sideroos või vasogeenne turse (ARIA-E) või muud leiud, mis viitavad aju amüloidangiopaatialle (*cerebral amyloid angiopathy*, CAA) (vt lõik 4.4).
- Veritsushäired, mis ei ole piisava kontrolli all.
- Ravi alustamine antikoagulantravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).
- Raske valgeaine haigus (vt lõik 4.4).
- Halvasti ravile alluv hüpertensioon.

- Seisundid, mis ei võimalda teha MRT-uuringut, sealhulgas klaustrofoobia või metallist (ferromagnetiliste) implantaatide/südamestimulaatori olemasolu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Piiratud kättesaadavuse programm

Soodustamaks donanemabi ohutut ja efektiivset kasutamist, peab ravi alustamine kõigil patsientidel toimuma tsentraalse registreerimissüsteemi kaudu, mida rakendatakse osana piiratud kättesaadavuse programmist.

Teavitusmaterjalid

Raviarstid peavad olema tuttavad teavitusmaterjaliga, mis on koostatud ARIA avastamiseks ja ohjamiseks, ning arutama patsiendi/hooldajaga donanemabiga seotud kasu ja riske. Patsiendiga tuleb arutada ka MRT-uuringu vastuseid ning kõrvaltoimete nähte ja sümptomeid ning millal otsida tervishoiutöötaja abi. Patsiendile antakse patsiendi kaart ja teda juhendatakse, et kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda.

Beetaamüloid-patoloogia

Enne ravi alustamist tuleb sobiva testi abil kinnitada beetaamüloid-patoloogia olemasolu.

Kuvauuringul ilmnevad amüloidiga seotud kõrvalekalded (ARIA)

ARIA-H tekib üldjuhul seoses ARIA-E esinemisega.

Donanemabi kliinilistes uuringutes on väga sageli täheldatud ARIA-t. ARIA tekib tavaliselt ravi varajases etapis ja on harilikult asümptomaatiline. Kui need esinevad, võivad ARIA-ga seoses teatatud sümptomiteks olla peavalu, segasus, iiveldus, oksendamine, tasakaaluhäired, pearinglus, treemor, nägemishäired, kõnehäired, kognitiivse funktsiooni halvenemine, teadvuse muutused ja epileptilised hoon. ARIA-ga seotud sümptomid taanduvad tavaliselt aja jooksul (vt lõik 4.8). Pärast ARIA esmast episoodi on selle kordumise määr donanemabiga ravi taaslustamise järgselt väga sage; 24,3 %-l esineb ARIA-E ja 35,9 %-l ARIA-H (vt lõik 4.8). Täheldatud on tõsiseid ARIA juhte ja mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). ARIA on avastatav MRT-uuringul ning kui ARIA-E kuvauuringul tüüpiliselt taandub, võib ARIA-H jääda püsima ja stabiliseeruda.

Enamikke ARIA juhte täheldati esmakordselt 24 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Enamik tõsiseid ARIA juhte tekkis ravi alustamise järgse 12 nädala jooksul. Ravi ajal donanemabiga peab olema võimalus teha MRT-uuring. Arvestades olemasolevaid riskitegureid, on amüloidivastaseks raviks sobivatel patsientidelrisk ka spontaanse ARIA tekkeks. ARIA-t tuleb kaaluda neuroloogiliste sümptomite võimaliku tekkepõhjusena.

Enne donanemabiga ravi alustamise otsust tuleb kaaluda donanemabist saadavat kasu AT ravimisel ning ARIA-ga seotud tõsiste kõrvaltoimete võimalikku riski (vt lõik 4.8).

MRT jälgimine ARIA korral

Soovitav on MRT-uuringu teostamine ravieelselt ja regulaarselt ravi ajal (vt lõik 4.2). Esimese 24 ravinädala jooksul donanemabiga on soovitatav suurem kliiniline valvsus ARIA suhtes.

Kui patsiendil tekivad ARIA-le viitavad sümptomid (vt lõik 4.8), tuleb läbi viia kliiniline hindamine, sealhulgas teha täiendav MRT-uuring (vt lõigud 4.2 ja 4.4 „Kuvauuringul ilmnevad amüloidiga seotud kõrvalekalded – ARIA“).

Ravi katkestamise ja ravi lõpetamise soovitused ARIA-ga patsientidel

ARIA-H sümptomid tekivad sageli ARIA-E foonil ja seda ravitakse sarnaselt ARIA-E-ga.

Ravi katkestamise ja ravi lõpetamise soovitused ARIA-E ja ARIA-H patsientidele on toodud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Ravi donanemabiga tuleb alaliselt lõpetada juhul, kui tekib tõsine ARIA-E, tõsine ARIA-H, intratserebraalne hemorraagia läbimõõduga üle 1 cm või korduvad sümptomaatilised või radioloogiliselt mõõdukad või rasked ARIA episoodid.

Radioloogiline raskusaste

Donanemabiga seotud ARIA radioloogiline raskusaste määratakse tabelis 2 toodud kriteeriumide alusel.

Tabel 2. ARIA MRT-põhised klassifikatsiooni kriteeriumid

ARIA tüüp	Radioloogiline raskusaste		
	Kerge	Mõõdukas	Raske
ARIA-E	FLAIR hüperintensiivsus piirdub vao ja/või korteksi/subkorteksi valgeainega ühes lokaliseerimises < 5 cm.	FLAIR hüperintensiivsus ühe suurima läbimõõduga 5...10 cm või rohkem kui 1 haaratud paiget, iga neist mõõduga < 10 cm.	FLAIR hüperintensiivsus > 10 cm koos kaasneva käärmisega. Täheldada võib ühte või enam eraldi/sõltumatut haaratud paiget.
ARIA-H mikrohemorraagia	≤ 4 uut mikrohemorraagia juhtu	5...9 uut mikrohemorraagia juhtu	≥ 10 uut mikrohemorraagia juhtu
ARIA-H pindmine sideroos	1 uus või suurenenud pindmise sideroosi fokaalne kolle	2 uut või suurenenud pindmise sideroosi fokaalset kollet	> 2 uut või suurenenud pindmise sideroosi fokaalset kollet

Lühendid: FLAIR = *fluid-attenuated inversion recovery*; ARIA-E = kuvauuringul ilmnevad amüloidiga seotud kõrvalekalded-turse/efusioonid; ARIA-H = kuvauuringul ilmnevad amüloidiga seotud kõrvalekalded-hemorraagia/hemosideriini ladestumine.

ApoE ε4 kandluse staatus ja ARIA risk

ApoE ε4 kandjatel on ARIA-E ja ARIA-H, kaasa arvatud tõsise ja sümptomaatilise ARIA esinemissagedus suurem (homosügootidel suurem kui heterosügootidel) kui mittekanjatel. Donanemab ei ole näidustatud patsientidele, kes on ApoE ε4 homosügootid (vt lõik 4.1). ApoE ε4 kandluse staatust tuleb testida enne ravi alustamist, et teada ARIA tekkeriski (vt lõik 4.2). Enne testimist peavad raviarstid arutama patsientidega ARIA riski erinevate genotüüpide puhul.

Suurenenud intratserebraalne hemorraagia risk

Ettevaatlik peab olema kaaludes donanemabi kasutamist intratserebraalse hemorraagia suurenenud tekkeriskile viitavate teguritega patsientidel.

Donanemabiga ravitud patsientidel on tekkinud intratserebraalsed hemorraagiad läbimõõduga üle 1 cm, sealhulgas surmlõppega juhud (vt lõik 4.8).

Samaaegne antitrombootiline ravi

Donanemabi kliinilistes uuringutes oli lubatud antitrombootiliste ravimite (aspiriin, teised tromboosivastased ravimid või antikoagulandid) ravieelne kasutus. Enamikel juhtudel said patsiendid antitrombootilise ravimina atsetüülsalitsüülhapet.

Samaaegselt donanemabi ja antitrombootilist ravimit (atsetüülsalitsüülhape, teised tromboosivastased ravimid või antikoagulandid) saanud patsientidel ei olnud ARIA esinemissagedus suurenenud. Juhtude arv ja muude antitrombootiliste ravimite kui atsetüülsalitsüülhappe vähene kasutus piirab lõplike järelduste tegemist ARIA või intratserebraalse hemorraagia riski kohta antitrombootilisi ravimeid saavatel patsientidel.

Kuna donanemabi saavatel patsientidel ja donanemabiga ravi ajal antitrombootilisi ravimeid saavatel patsientidel on täheldatud intratserebraalseid hemorraagiasid läbimõõduga üle 1 cm, tuleb rakendada täiendavat ettevaatust kaaludes antitrombootikumide või trombolüütilise ravimi (nt koe plasminogeeni aktivaatori) manustamist patsiendile, kes saab juba ravi donanemabiga.

- Kui antikoagulatsiooni on vaja alustada ravi ajal donanemabiga (näiteks arteri tromboosi juhud, äge kopsuarteri trombemboolia või muud eluohtlikud näidustused), siis tuleb ravi donanemabiga peatada. Donanemabi kasutamist võib uuesti alustada siis, kui antikoagulatsioon ei ole enam meditsiiniliselt näidustatud. Lubatud on aspiriini ja muu antitrombootilise ravi kasutamine.
- Kuigi kliinilistes uuringutes oli trombolüütikumide kasutamine piiratud, esineb trombolüütikumide samaaegsest kasutamisest tulenevalt usutav risk raske intrakraniaalse hemorraagia tekkeks. Trombolüütikumide kasutamisest tuleb hoiduda, välja arvatud juhul, kui tegemist on otseselt eluohtliku seisundiga ja puudub muu ravi (nt kopsuarteri trombemboolia hemodünaamika häiretega) ning kui kasu ületab riskid. Raviga seotud kasu ja riski peavad individuaalselt uuesti arutama erialaarst ja patsient.

ARIA võib põhjustada fokaalset neuroloogilist defitsiiti, mis sarnaneb isheemilise insuldi puhul täheldatuga. Enne trombolüütilise ravi kasutamist donanemabiga ravi saaval patsiendil peavad isheemilist insulti ravivad arstid kaaluma, kas nimetatud sümptomid võivad olla tingitud ARIA-st. MRT või veresoone oklusiooni tuvastamine võib aidata kindlaks teha, kas põhjus on pigem isheemiline insult kui ARIA ning sellest sõltub trombolüütikumide või trombektomia kasutamise vajadus.

Ravi donanemabiga ei tohi alustada samaaegselt antikoagulantravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

ARIA ja intratserebraalse hemorraagia muud riskitegurid

Donanemabi kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud donanemabi ohutust patsientidel, kellele ravieelselt tehtud MRT-uuring näitab ARIA-E leidu, rohkem kui 4 mikrohemorraagiat, rohkem kui ühte pindmise sideroosi kollet, rasket valgeaine haigust või intratserebraalset hemorraagiat läbimõõduga üle 1 cm (vt lõik 4.3).

ARIA suuremat esinemissagedust on täheldatud ravieelse aju mikrohemorraagia ja/või pindmise sideroosiga patsientidel. Ravi donanemabiga on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb ravieelselt pindmine sideroos, ning patsientidel, kellel esineb ravieelselt > 4 mikrohemorraagiat (vt lõik 4.3). ApoE ε4 alleeli olemasolu on seotud CAA-ga, mille puhul on suurenenud risk intratserebraalse hemorraagia tekkeks.

Tau patoloogial põhinev individuaalne kasu/riski suhe

Kasu-riski suhe võib sõltuda ravieelsest tau sisaldusest. Arvuliselt suuremat efektiivsuse taset on täheldatud väikese-keskmise tau sisaldusega patsientidel suure tau sisaldusega võrreldes (vt lõik 5.1). Kliiniline efektiivsus puuduva või väga väikese tau sisaldusega patsientidel ei ole tõestatud. Tau patoloogia testimise (kui on tehtud) tulemusi tuleb arvesse võtta patsiendi individuaalse kasu-riski suhte hindamisel.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Donanemabi manustamisel on sageli täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid võivad mõnikord olla rasked või eluohtlikud ja/või hõlmata anafülaksiat ning need tekivad tüüpiliselt infusiooni ajal või 30 minuti jooksul pärast infusiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid võivad olla punetus, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, higistamine, peavalu, rindkere pingsus, hingeldus ja vererõhu muutused.

Tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide või kliinilise vajaduse korral tuleb donanemabi manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Immunogeensus

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes tekkisid 88,1 %-l donanemabiga ravitud patsientidest ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADA) ning kõigil ADA-ga patsientidel esinesid neutraliseerivad antikehad. ADA leid oli olemas kõigil patsientidel, kes teatasid infusiooniga seotud reaktsioonidest. Suurem ADA tiiter oli seotud infusiooniga seotud reaktsioonide/kiiret tüüpi ülitundlikkuse juhtude suurema esinemissagedusega.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid (vt ka lõik 5.1)

Downi sündroomiga patsientidel võib olla suurem CAA ja ARIA juhtude esinemissagedus. Donanemabi kliinilistes uuringutes ei ole Downi sündroomiga patsiente uuritud. Donanemabi ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel on teadmata.

Naatrium

Ravim sisaldab 46 mg naatriumi ühes 1400 mg annuses, mis on võrdne 2 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Kui lahus valmistatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega, jääb naatriumkloriidi lahustist saadava naatriumi kogus vahemikku 53 mg (350 mg annuse puhul, mis on lahjendatud 10 mg/ml-ni) kuni 956 mg (1400 mg annuse puhul, mis on lahjendatud 4 mg/ml-ni), mis on võrdne 3...48 %-ga WHO poolt soovitatud maksimaalsest ööpäevasest kogusest. See lisandub ravimiga saadavale kogusele.

Polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 16 mg polüsorbaat 80 ühes 1400 mg annuses, mis on võrdne ligikaudu 0,23 mg/kg-ga. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Donanemabi omaduste põhjal ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimeid oodata.

Donanemabi saavatel patsientidel on täheldatud ARIA-H ja üle 1 cm läbimõõduga intratserebraalsete hemorraagiade teket. Seetõttu peab antitrombootiliste ravimite manustamist kaaludes olema ettevaatlik, sest donanemabi kasutamisel võib olla suurenenud intratserebraalsete hemorraagiade tekkerisk (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Donanemabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Tõendite kaalukuse meetod ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida donanemabi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas donanemab eritub rinnapiima. Inimese immunoglobuliin G (IgG) eritub teadaolevalt rinnapiima esimestel päevadel pärast sünnitust, kuid selle sisaldus rinnapiimas väheneb peagi väikeste

kontsentratsioonideni; seega ei saa välistada riski rinnaga toidetavale lapsele selle lühikese perioodi jooksul. Hiljem võib donanemabi kasutamist imetamise ajal kaaluda ainult kliinilise vajaduse korral.

Fertiilsus

Puuduvad andmed donanemabi mõju kohta inimeste fertiilsusele. Donanemabi võimaliku fertiilsust kahjustava toime hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Donanemab mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet juhul, kui tekib neuroloogiline defitsiit, näiteks nägemishäired, teadvuse muutused ja epileptilised hood (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Alzheimeri tõvest tingitud kerge kognitiivse häire või kerge Alzheimeri tõvega patsientidel läbi viidud platseebokontrolliga olulises uuringus (vt lõik 5.1) said kokku 853 täiskasvanud uuritavat vähemalt ühe donanemabi annuse. Nendest 710 osalejat kuulusid näidustuse populatsiooni (ApoE ε4 heterosügootid ja mittekanjd).

Donanemabiga ravitud patsientide ApoE ε4 kandluse staatuse põhjal olid 29,9 % (255/853) mittekanjd, 53,0 % (452/853) heterosügootid ja 16,8 % (143/853) homosügootid. Peale ARIA juhtude oli ohutusprofiil erinevate genotüüpide puhul sarnane.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) ja peavalu (14,6 %). Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid tõsine ARIA-E (1,3 %), tõsine ARIA-H (0,3 %) ja tõsine ülitundlikkus, sealhulgas infusiooniga seotud reaktsioonid (0,4 %). Anafülaktilisest reaktsioonist teatati aeg-ajalt (0,4 %) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Donanemabi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 3) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse vähenemise järjekorras, kus kõige sagedamad kõrvaltoimed on toodud esimesena. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 3. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikrohemorraagia Pindmine sideroos Peavalu	Intrakraniaalne hemorraagia ^c	
Seedetrakti häired		Iiveldus Oksendamine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioon ^d Ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon

^a Hinnatuna MRT alusel.

^b Sümptomiteks võivad olla peavalu, segasus, iiveldus, oksendamine, tasakaaluhäired, pearinglus, treemor, nägemishäired, kõnehäired, kognitiivse funktsiooni halvenemine, teadvuse muutused ja epileptilised hood.

^c Sealhulgas subduraalne hematoom, subarahnoidaalne hemorraagia, ajuhemorraagia, hemorraagiline insult ja tserebrovaskulaarne juhtum.

^d Infusiooniga seotud reaktsioonide ja ülitundlikkuse nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla erüteem, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, higistamine, peavalu, rindkere pingsus, hingeldus ja vererõhu muutused.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kuvauuringul ilmnevad amüloidiga seotud kõrvalekalded näidustuse populatsioonis

Olulises platseebokontrolliga uuringus, kus donanemabi manustati annuses 700 mg iga 4 nädala järel esimesed 3 annust ja seejärel 1400 mg iga 4 nädala järel, täheldati ARIA-t (ARIA-E või ARIA-H) 33 %-l (234/710) donanemabiga ravitud ApoE ε4 heterosügootidest ja mittekanjdjatest ning 13,5 %-l (98/728) platseebot saanud heterosügootidest ja mittekanjdjatest. Tõsistest ARIA juhtudest teatati 1,4 %-l (10/710) donanemabiga ravitud patsientidest. Donanemabist tingitud surmlõppega ARIA juhtusid esines olulises uuringus aeg-ajalt (0,4 %, kolm patsienti). ARIA-E-ga seotud kliinilised sümptomid taandusid ligikaudu 80 %-l patsientidest. ARIA-E sümptomiteks võivad olla peavalu, segasus, iiveldus, oksendamine, tasakaaluhäired, pearinglus, treemor, nägemishäired, kõnehäired, kognitiivse funktsiooni halvenemine, teadvuse muutused ja epileptilised hood.

ARIA-E-d täheldati 20,6 %-l (146/710) donanemabiga ravitud ApoE ε4 heterosügootidest ja mittekanjdjatest ning 1,8 %-l (13/728) platseebot saanud patsientidest. ARIA-E maksimaalne radioloogiline raskusaste oli kerge 6,2 %-l (44/710) patsientidest, mõõdukas 12,7 %-l (90/710) patsientidest ja raske 1,4 %-l (10/710) patsientidest. Sümptomaatilise ARIA-E-st teatati olulises uuringus 5,6 %-l (40/710) donanemabiga ravitud patsientidest. ARIA-E taandumiseks kulunud aja mediaan oli ligikaudu 8,3 nädalat. Donanemabiga ravitud ARIA-E-ga patsientidest ligikaudu 24,3 %-l (35/144) esines mitmeid ARIA-E episoode.

ARIA-H-d täheldati 27,6 %-l (196/710) donanemabiga ravitud ApoE ε4 heterosügootidest ja mittekanjdjatest ning 12,2 %-l (89/728) platseebot saanud patsientidest. ARIA-H maksimaalne radioloogiline raskusaste oli kerge 14,4 %-l (102/710) patsientidest, mõõdukas 5,5 %-l (39/710) patsientidest ja raske 7,6 %-l (54/710) patsientidest. Sümptomaatilise ARIA-H-st teatati 1,1 %-l (8/710) donanemabiga ravitud patsientidest ja 0,3 %-l (2/728) platseebot saanud patsientidest. Isoleeritud ARIA-H-d (st ARIA-H patsientidel, kellel ei esinenud samaaegselt ARIA-E-d) täheldati 12,4 %-l (88/710) donanemabiga ravitud patsientidest ja 11,5 %-l (84/728) platseebot saanud patsientidest. Donanemabiga ravitud ARIA-H-ga patsientidest ligikaudu 35,9 %-l (70/195) esines mitmeid ARIA-H episoode.

Platseebokontrolliga uuringutes tekkis enamik esmaseid ARIA radioloogilisi juhte ravi varajastes etappides (24 nädala jooksul pärast ravi alustamist), kuigi ARIA võib tekkida igal ajal ning patsientidel võib esineda rohkem kui üks episood.

ARIA-E korral võib kaaluda tavapärase toetava ravi, sealhulgas kortikosteroidide kasutamist, kuid ravi efektiivsus ei ole tõestatud.

Intrakraniaalne hemorraagia näidustuse populatsioonis

Pärast ravi donanemabiga tekkis intrakraniaalne hemorraagia 1,4 %-l (10/710) ApoE ε4 heterosügootidest ja mittekanjdjatest võrreldes 0,8 %-ga (6/728) platseebot saanud patsientidel. Nendest intratserebraalset hemorraagiat läbimõõduga üle 1 cm täheldati 0,4 %-l (3/710) donanemabiga ravitud patsientidest ja 0,3 %-l (2/728) platseebot saanud patsientidest. Lisaks täheldati ravigeelse pindmise sideroosiga osalejal, keda raviti olulises uuringus donanemabiga, surmlõppega ARIA-E-d koos samaaegse intratserebraalse hemorraagiaga.

ApoE ε4 kandluse staatus ja ARIA risk

Olulises uuringus oli ARIA üldine esinemissagedus väiksem mittekanjdjatel (24,7 % donanemabi vs. 12,0 % platseebo puhul) ja heterosügootidel (37,6 % donanemabi vs. 14,1 % platseebo puhul) kui homosügootidel (55,9 % donanemabi vs. 21,9 % platseebo puhul). Donanemabiga ravitud patsientide seas tekkis ARIA-E 15,7 %-l mittekanjdjatest ja 23,2 %-l heterosügootidest võrreldes 41,3 %-ga

homosügootide puhul. Sümpmaatiline ARIA-E tekkis 3,9 %-l mittekanjdjatest ja 6,6 %-l heterosügootidest võrreldes 8,4 %-ga homosügootide puhul. ARIA-H tekkis 18,8 %-l mittekanjdjatest ja 32,5 %-l heterosügootidest võrreldes 50,3 %-ga homosügootide puhul. Sümpmaatiline ARIA-H tekkis 0,4 %-l mittekanjdjatest, 1,5 %-l heterosügootidest ja 1,4 %-l homosügootidest. Tõsine ARIA tekkis 0,8 %-l mittekanjdjatest ja 1,8 %-l heterosügootidest võrreldes 2,8 %-ga homosügootide puhul.

Infusiooniga seotud reaktsioonid näidustuse populatsioonis

Olulises platseebokontrolliga uuringus täheldati infusioonireaktsioone 8,3 %-l donanemabiga ravitud ja 0,4 %-l platseebot saanud patsientidest. Anafülaktilisest reaktsioonist teatati aeg-ajalt (0,4 %). Tõsised infusioonireaktsioonid või ülitundlikkus tekkisid 0,4 %-l donanemabiga ravitud ja 0,1 %-l platseebot saanud patsientidest.

Kõigil infusiooniga seotud reaktsioonidest teatanud patsientidel esinesid ADA-d. Suurem ADA tiiter oli seotud infusiooniga seotud reaktsioonide/kiiret tüüpi ülitundlikkuse juhtude suurema esinemissagedusega.

Enamik infusioonireaktsioone ja ülitundlikkusreaktsioone on tekkinud donanemabi esimese 4 annuse puhul, kuigi need võivad tekkida igal ajal. Donanemabiga ravitud patsientidel olid ravi lõpetamise põhjusteks infusiooniga seotud reaktsioon (3,5 %), ülitundlikkus (0,6 %) ja anafülaktiline reaktsioon (0,4 %), samal ajal kui platseeborühmas nendel põhjustel ravi lõpetamist ei täheldatud.

Ravi taasalustamine viis järgnevate infusiooniga seotud reaktsioonide/ülitundlikkuse juhtude tekkeni ligikaudu 46,9 %-l patsientidest, kellel olid sümptomite raskus ja tüüp harilikult sarnased esmaste episoodide puhul täheldatutele.

Profülaktiliste ravimite manustamine enne järgneva infusiooni ei hoidnud ära infusiooniga seotud reaktsioonide kordumist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Manustatud on kuni 40 mg/kg üksikannuseid (ligikaudu 2800 mg 70 kg kaaluvale isikule). ARIA-E tekkis seda annust saanud neljast patsiendist kahel ja see taandus. Üleannustamise korral võib vajadusel alustada MRT jälgimist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, dementsusevastased ained, ATC-kood: N06DX05

Toimemehhanism

Donanemab on immunoglobuliin gamma 1 (IgG1) tüüpi monoklonaalne antikeha, millel on kõrge afiinsus beetaamüloidi modifitseeritud N-terminaalse trunkeeritud vormi (N3pE A β) suhtes. N3pE A β leidub väikeses koguses aju amüloidnaastudes ning see ei ole leitav plasmast või tserebrospinaalvedelikust. Donanemab seondub N3pE A β -ga ning aitab kaasa naastu eemaldamisele mikrogliia vahendatud fagotsütoosi kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Donanemabiga ravitud patsientide protsent, kes saavutasid uuringus TRAILBLAZER-ALZ 2 amüloidi kadumise (st alla 24,1 ühiku Centiloid-skaalal), oli näidustuse populatsioonis 24. nädalal 32,5 %, 52. nädalal 69,5 % ja 76. nädalal 80,8 %.

Uuringus TRAILBLAZER-ALZ 2 oli donanemabi ja platseebo vaheline erinevus amüloidi sisalduse muutuse osas ravi algusest kuni 76. nädalani näidustuse populatsioonis statistiliselt oluline (-89,24 ühikut Centiloid-skaalal).

Uuringus TRAILBLAZER-ALZ 6 täheldati 24. nädalal sarnast amüloidnaastu vähenemist annustamisskeemi 350/700/1050 mg puhul, millele järgnes 1400 mg iga 4 nädala järel, võrreldes annustamisskeemiga, kus esimese kolme infusiooniga manustati 700 mg, millele järgnes 1400 mg iga 4 nädala järel, mida hinnati olulises uuringus.

Donanemabi ekspositsioon vähenes ADA tiitri suurenedes. Beetaamüloidi vähenemine leiti olenemata ADA tiitrist. Ei täheldatud seost ADA leiu ning iADRS-i ja CDR-SB tulemuste vahel (vt ka lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

III faasi uuring TRAILBLAZER-ALZ 2

Donanemabi ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi uuringus (TRAILBLAZER-ALZ 2). See oli topeltprime platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega uuring varajase sümptomaatilise AT (AT-st tingitud kerge kognitiivne häire või kerge AT dementsus, MMSE skoor 20...28 [kaasa arvatud]) ja amüloidi PET-uuringuga kinnitatud beetaamüloid-patoloogia tunnustega 60...85-aastastel patsientidel. Osalejatel esinesid flortautsiipiiri PET-uuringul ka patoloogilise tau ladestumise tunnused.

Selles uuringus randomiseeriti 1736 patsienti vahekorras 1 : 1 saama 700 mg donanemabi iga 4 nädala järel (esimesed 3 annust) ja seejärel 1400 mg iga 4 nädala järel intravenoosse infusioonina (N = 860) või platseebot (N = 876) kokku kuni 72 nädala jooksul. Näidustuse populatsioonis randomiseeriti 1447 patsienti (83,4 %). Annustamist jätkati kuni uuringu lõpuni või amüloidnaastu kadumiseni, mida määratleti kui naastu taset alla 25 ühiku Centiloid-skaalal kahel järjestikusel amüloidi PET-uuringul või ühel PET-uuringul, mis näitab naastu taset alla 11 ühiku Centiloid-skaalal. Lisaks oli ravist tingitud ARIA korral lubatud ravi peatamine. Kui patsiendid said uuringuga liitumise ajal juba sümptomaatilist ravi (atsetüülkoliini inhibiitorid (AChEI) ja/või N-metüül-D-aspartaadi inhibiitor memantiin), võis nende ravimite kasutamist jätkata. Uuri ja äranägemisel võis uuringu ajal sümptomaatilist ravi lisada või muuta. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel esines eelnevalt olemasolev ARIA-E, rohkem kui 4 mikrohemorraagiat, rohkem kui üks pindmise sideroosi kolle, ükskõik milline intratserebraalne hemorraagia läbimõõduga > 1 cm või raske valgeaine haigus.

Ravieelne keskmine (SD) vanus oli 73 (6,2) aastat (vahemik 59...86 aastat), keskmine (SD) ravieelne kehakaal oli 71,7 kg (15,7), vähemalt 6 kuu jooksul oli esinenud järkjärguline ja progresseeruv mälufunktsiooni muutus ja keskmine (SD) MMSE (*Mini-Mental State Examination*, vaimse seisundi lühiauuring) skoor oli 22,29 (3,88). Ravieelselt oli 59,4 %-l MMSE skoor < 24. 57,4 % olid naissoost, 91,5 % europiidest rassist, 5,7 % hispaaniakeelsed või latiinod, 6,0 % asiaadid ja 2,3 % mustanahalised. Randomiseeritud patsientide koguarvust 29 % ei olnud ApoE ε4 kandjad, 54 % olid heterosügootid ja 17 % homosügootid. 55,6 % patsientidest said AChEI-d ja 20,3 % memantiini. 61,0 % patsientidest olid kas AChEI või memantiini kasutajad. Amüloidi keskmine (SD) algase Centiloid-skaalal oli 102,5 (34,5) ühikut. 68,2 % ja 31,8 % kuulusid vastavalt madala-keskmise ja kõrge tau kategooriatesse. Uuringuravi lõpetas kokku 24,7 % patsientidest, nendest 29,3 % donanemabi rühmas ja 20,1 % platseeborühmas.

Skriiningul flortautsiipiiriga tehtud tau PET-uuringu põhjal oli uuringus kaks esmase analüüsi populatsiooni: 1) madala-keskmise tau sisalduse populatsioon ja 2) uuringu kogupopulatsioon (madala-keskmise pluss kõrge tau sisalduse populatsioon).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kognitiivsete funktsioonide ja toimetuleku muutus, mõõdetuna liidetud Alzheimeri tõve hindamisskaala (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*, iADRS) skoori alusel, uuringu algusest kuni 76. nädalani. iADRS on kognitsiooni ja igapäevase toimetuleku liitmõõdik, mis koosneb Alzheimeri tõve hindamisskaala-kognitiivse alamiskaala (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*, ADAS-Cog₁₃: skoorivahemik 0...85) ja Alzheimeri tõve koostööuuringu – igapäevatoimingute (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living*, ADCS-iADL: skoorivahemik 0...59) skaala punktidest, mõõtes peamisi domeene kogu AT kliinilise kulu ulatuses. Koguskoor jääb vahemikku 0 kuni 144, kus madalamad skoorid näitavad halvemat kognitiivset võimekust ja toimetulekuvõimet. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid dementsuse kliiniline hindamisskaala – domeenide summa (*Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes*, CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Näidustuse populatsiooni kohta saadud olulised uuringuleiud *post-hoc* analüüsis, kus kasutati puuduvate andmete käsitlemiseks konservatiivset meetodit, on toodud tabelis 4 allpool.

Kogupopulatsiooni puhul oli sama konservatiivset meetodit kasutades donanemabi ja platseebo vaheline algväärtusega võrreldud muutuse erinevus iADRS-i puhul 2,38 (95 % CI: 0,985; 3,782) ning CDR-SB puhul -0,61 (95 % CI: -0,850; -0,366). Toime oli sarnane kogupopulatsioonis ja näidustusega kitsendatud populatsioonis.

Tabel 4. Donanemabi uuringu TRAILBLAZER-ALZ 2 76. nädala efektiivsusanalüüsi tulemused näidustuse populatsioonis (ApoE ε4 heterosügootid ja mittekandajd), kasutades puuduvate andmete käsitlemiseks konservatiivset meetodit^a

Kliiniline tulemusnäitaja	ApoE ε4 heterosügootid ja mittekandjad	
	Dona N = 717	Platseebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Keskmine algväärtus (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS keskmine muutus algväärtusest	-10,82	-13,47
Erinevus platseebost (95 % CI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Keskmine algväärtus (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS keskmine muutus algväärtusest	1,73	2,42
Erinevus platseebost (95 % CI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Keskmine algväärtus (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS keskmine muutus algväärtusest	5,67	7,03
Erinevus platseebost (95 % CI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Keskmine algväärtus (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS keskmine muutus algväärtusest	-4,91	-6,37
Erinevus platseebost (95 % CI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Lühendid: ApoE ε4 = apolipoproteiin E-d kodeeriva geeni alleeli alatüüp 4; CDR-SB = dementsuse kliiniline hindamisskaala – domeenide summa; CI = usaldusvahemik; Dona = donanemab; iADRS = liidetud Alzheimeri tõve hindamisskaala; LS = vähimruudud; MMRM = korduvmõõtmiste segamudel; N = osalejate arv; SD = standardhälve.

a ITT (ravikavatsuslikus) populatsioonis teostatud analüüsid, mis hõlmasid kõiki randomiseeritud osalejaid; *post-hoc* sensitiivsusanalüüsid, mis kasutasid puuduvate andmete käsitlemiseks konservatiivseid meetodeid (*jump to reference* [J2R] ja *copy increments in reference* [CIR] imputatsioonid).

Madala-keskmise tau populatsioon

Madala-keskmise tau populatsioonis (588 donanemabi patsienti vs. 594 platseebo patsienti) oli puuduvate andmete käsitlemiseks konservatiivset meetodit kasutades 76. nädalal LS keskmine erinevus donanemabi ja platseebo vahel 3,15 (32,2 %) (95 % CI: 1,738; 4,557) iADRS-i ning -0,61 (32,0 %) (95 % CI: -0,891; -0,330) CDR-SB puhul.

Kõrge tau populatsioon

Post-hoc analüüsis kõrge tau populatsioonis (271 donanemabi patsienti vs. 281 platseebo patsienti) oli puuduvate andmete käsitlemiseks konservatiivset meetodit kasutades 76. nädalal LS keskmine erinevus donanemabi ja platseebo vahel 0,41 (2,1 %) (95 % CI: -2,518; 3,338) iADRS-i ning -0,54 (16,0 %) (95 % CI: -1,014; -0,066) CDR-SB puhul.

III faasi uuring TRAILBLAZER-ALZ 6

Donanemabi annustamisskeemi 350/700/1050 mg, millele järgnes 1400 mg iga 4 nädala järel, hinnati IIIb faasi (TRAILBLAZER-ALZ 6) mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus täiskasvanutel, kellel esines varajane sümptomaatiline AT (AT-st tingitud kerge kognitiivne häire või kerge AT dementsus, MMSE skoor 20...28 [kaasa arvatud]) ning amüloidi PET-uuringuga kinnitatud beetaamüloid-patoloogia tunnused.

843 patsienti randomiseeriti vahekorras 1 : 1 : 1 : 1 saama nelja donanemabi annustamisskeemi kokku 72 nädala jooksul: 700 mg esimese kolme infusiooni puhul, seejärel 1400 mg iga 4 nädala järel (n = 207), või üks kolmest alternatiivsest donanemabi annustamisskeemist (sealhulgas annustamisskeem: 350/700/1050 mg, millele järgnes 1400 mg iga 4 nädala järel; n = 212); manustatud koguanus oli kõigi skeemide puhul sama.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli osalejate osakaal, kellel oli 24. nädalaks tekkinud ARIA-E. Tulemused näitasid, et 24. nädalaks tekkis ARIA-E 14 %-l patsientidest, kes said 350/700/1050 mg, millele järgnes 1400 mg iga 4 nädala järel, võrreldes 24 %-ga patsientide puhul, kes said 700/700/700 mg, millele järgnes 1400 mg iga 4 nädala järel (41 % väiksem suhteline risk). Amüloidnaastu sarnast vähenemist täheldati 24. nädalal kõigi annustamisskeemide puhul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama donanemabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Alzheimeri tõve ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Donanemab on ainult intravenosseks manustamiseks.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist on donanemabi eliminatsioon kahefaasiline. Tsentraalne jaotusruumala on 3,36 l interindividuaalse varieeruvusega 18,7 %. Perifeerne jaotusruumala on 4,83 l interindividuaalse varieeruvusega 93,9 %. Kliinilise farmakoloogia uuringus oli ravimi kontsentratsiooni täheldatud suhe tserebrospinaalvedelikus/seerumis ligikaudu 0,2 %.

Biotransformatsioon

Donanemab on monoklonaalne antikeha, mis peaks lagunema katabolismi teel väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks sarnaselt endogeense IgG-ga, seega puudub ensümaatiliste radade metaboolne inhibeerimine või indutseerimine. Donanemabi puhul ei ole oodata metabolismi tsütokroom P450 ravimeid metaboliseerivate ensüümide vahendusel, mis vastutavad väikeste molekulide metabolismi ja eritumise eest, mistõttu aktiivseid metaboliite ei teki.

Eritumine

Donanemabi poolväärtusaeg on ligikaudu 12,1 päeva. Donanemabi kliirens oli 0,0255 l/h (interindividuaalne varieeruvus 24,9 %).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemiku 350 mg kuni 1400 mg kasutamisel suurenes donanemabi ekspositsioon seerumis proportsionaalselt annusega ja ajas lineaarselt.

Muud sisemised tegurid

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud donanemabi farmakokineetikat vanus (54...88), sugu (55,0 % naissoost) ega rass (89,9 % europiidsest rassist, 6,3 % asiaadid, 2,9 % mustanahalised ja 0,3 % Ameerika indiaanlased või muu). Kui kehakaalul (vahemik 39...157 kg, keskmine 74 kg) leiti olevat mõju nii kliirensile kui ka jaotusruumalale, ei näita sellest tingitud muutused vajadust annuse kohandamise järele.

Immunogeensus

Donanemabi kliirens suurenes lineaarselt logaritmilise ADA tiitriga. Selline tiitrist sõltuv kliirensi suurenemine viis $AUC_{\tau,ss}$ väärtuste vähenemiseni 17 % võrra ja järgmisele annusele eelneva ravimikontsentratsiooni ($C_{min,ss}$) vähenemiseni 31 % võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Kuigi donanemabi ekspositsioon vähenes ADA tiitri suurenedes, ei olnud ADA teke seotud donanemabi kliinilise efektiivsuse kadumisega.

Neeru- ja maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud neeru- ja maksakahjustus donanemabi farmakokineetikat. Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Mudelipõhised ekspositsiooni-ravivastuse analüüsid näitasid, et ravi donanemabiga oli seotud iADRS-i ja CDR-SB kliinilise halvenemise vähenemisega. Täheldati ka seost beetaamüloid-naastu algtasemega võrreldud vähenemise ning iADRS-i ja CDR-SB kliinilise halvenemise vahel.

Lisaks demonstreeriti mudelipõhist seost donanemabiga ravi ja ARIA-E vahel ning tuvastati riskitegurid, nagu ApoE ϵ 4 genotüüp, ravieelsete mikrohemorraagiade arv ja pindmise sideroosi ravieelne esinemine.

Ravivabal perioodil hakkasid amüloidi PET väärtused suurenema mediaankiirusega 2,80 ühikut Centiloid-skaalal/aastas.

Üksikannuste 350...2800 mg (ligikaudu 2 korda suurem olulises uuringus 70 kg kaaluvale patsiendile manustatud 1400 mg annusest) ja korduvannuste 350...1400 mg manustamisel suurenesid ekspositsiooni väärtused (C_{max} ja AUC) proportsionaalselt. Sarnast ekspositsiooni täheldati donanemabi annustamisskeemi 350/700/1050 mg puhul, millele järgnes 1400 mg manustamine iga 4 nädala järel, võrreldes annustamiskeemiga, kus esimese kolme infusiooni puhul manustati 700 mg, millele järgnes 1400 mg manustamine iga 4 nädala järel, mis oli olulises uuringus kliinilise efektiivsuse tõestuseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Donanemabi võimaliku kartsinogeensus, genotoksilisuse,

reproduktsioonitoksilisuse või fertiilsust kahjustava toime hindamiseks ei ole loomakatseid läbi viidud.

Kõigi andmete tõendite kaalukuse hindamine, sealhulgas bioloogilise sihtmärgi (ainult ladestunud beetaamüloid-naastud), ravimi olemuse (monoklonaalse antikeha molekuli suur spetsiifilisus looduslikult esinevate aminohapete ja monosahhariidide sihtmärgi ja koostise suhtes), toimemehhanismi (amüloidnaastu eemaldamine fagotsütoosi teel kesknärvisüsteemis) ja toksilisuse uuringutes toimete puudumise hindamine näitab reproduktsioonitoksilisuse või kartsinogeensuse väikest võimalikku riski.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhape (E 330)
Polüsorbaat 80 (E 433)
Naatriumtsitraat (E 331)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Kisunla sisaldab polüsorbaat 80. Polüsorbaadid suurendavad teadaolevalt di-(2-etüülheksüül)ftalaadi (DEHP) ekstraktsiooni kiirust polüvinüülkloriidist (PVC). Donanemabi manustamiskõlbliku lahuse valmistamiseks ja manustamiseks kasutatavad materjalid peavad olema DEHP-vabad.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida kuni kasutamiseni külmkapis (2 °C...8 °C).
Võib hoida väljaspool külmkappi kuni 3 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C).
Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda ega loksutada.

Lahjendatud infusioonilahus

Valmislahus tuleb kohe ära kasutada.
Kui seda ei kasutata kohe, tuleb donanemabi valmislahust hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 72 tundi või kuni 12 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) eeldusel, et lahjendamine on aset leidnud aseptilistes tingimustes.
Säilitamisajad sisaldavad infusiooni kestust.
Donanemabi valmislahusel ei tohi lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kisunla on saadaval 20 ml üksikannust sisaldavas I tüüpi klaasist läbipaistvas viaalis, millel on klorobutüülastomeerist punnkork, alumiiniumsulgur ja polüpropüleenist kaas, pakendatuna eraldi karpi.
Pakendis on 1 viaal ja mitmikpakendid sisaldavad 2 viaali (kahte 1 viaaliga pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kisunla sisaldab polüsorbaat 80; seetõttu peab ettevalmistamiseks ja manustamiseks kasutama sobivaid materjale (vt lõik 6.2). Donanemabi infusioonilahuse peab valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades.

Enne valmistamist tuleb donanemabil lasta soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes, kui lahus ja pakend seda võimaldavad. Donanemabi ei tohi kasutada, kui see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Pärast lahjendamist ja valmistamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega (vt tabel 5) manustatakse donanemab intravenoosse infusioonina.

Tabel 5. Donanemabi ettevalmistamine

Kisunla annus (mg)	Kisunla kogus (ml)	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahuse kogus (ml)	Infusiooni teel manustatava lahjendatud lahuse lõplik kogus (ml)	Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml...67,5 ml	35 ml...87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) kuni 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml...135 ml	70 ml...175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) kuni 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^c	45 ml...202,5 ml	105 ml...262,5 ml	1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) kuni 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1400 mg	80 ml ^d	60 ml...270 ml	140 ml...350 ml	1400 mg/350 ml (4 mg/ml) kuni 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a lõplik kontsentratsioon 4 mg/ml kuni 10 mg/ml

^b 2 Kisunla viaali

^c 3 Kisunla viaali

^d 4 Kisunla viaali

Segamiseks pöörata ettevaatlikult infusioonikotti.

Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt 30 minuti jooksul. Manustada tuleb kogu infusioonilahus.

Infusiooni lõpus tuleb infusioonisüsteem läbi loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega.

Pärast infusiooni tuleb patsienti vähemalt 30 minutit jälgida.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1926/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. september 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Kisunla turuletulekut igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja vastava riigi pädeva asutusega kooskõlastama teavitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja mis tahes muud programmi aspektid. Müügiloa hoidja kooskõlastab ka piiratud kättesaadavuse programmi (*controlled access programme*, CAP) üksikasjad.

Piiratud kättesaadavuse programmi eesmärk on soodustada donanemabi ohutut ja efektiivset kasutust, kinnitades patsientide õige valiku vastava näidustuse või diagnoosi, geneetilise profiili ja olemasoleva MRT põhjal. Kõik patsiendid registreeritakse CAP registreerimissüsteemis enne donanemabiga ravi alustamist.

Teavitusmaterjalide eesmärk on tervishoiutöötajate ja patsientide/hooldajate informeerimine ARIA (-E/-H) tekkevõimalusest ja riskiteguritest, kaasa arvatud nähtudest, sümptomitest ja ravist.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Kisunlat turustatakse, võimaldatakse enne ja pärast turuletulekut kõigile Kisunlat välja kirjutavatele tervishoiutöötajatele ja Kisunlaga ravi saavatele patsientidele/hooldajatele ligipääs/antakse järgmised teavitusmaterjalid:

- tervishoiutöötaja teavitusmaterjalid,
- patsiendi kaart.

Teavitusmaterjalid tervishoiutöötajatele:

Raviarstidele ja radioloogidele mõeldud teavitusmaterjal sisaldab tervishoiutöötaja juhendit ja raviarsti kontroll-loendit, sealhulgas järgmisi põhielemente:

Tervishoiutöötaja juhend:

- Teave donanemabi CAP-i tingimuste kohta. Donanemabi tuleb manustada multidistsiplinaarse meeskonna järelevalve all, kes on saanud ARIA jälgimise ja ravi alase väljaõppe ning kellel on infusiooniga seotud reaktsioonide tuvastamise ja ravi kogemus, et tagada donanemabiga ravi saavate patsientide õige käsitus.
- Donanemabi kasutamine võib põhjustada ARIA (-E või -H) teket ning patsiente tuleb juhendada otsima ARIA-le viitavate nähtude või sümptomite tekkimisel viivitamatult arstiabi.
- ARIA sümptomid võivad olla (kuid mitte ainult) peavalu, oksendamine, tasakaaluhäired, pearinglus, treemor, segasus, nägemishäired, kõnehäired, kognitiivse funktsiooni halvenemine, teadvuse muutused ja epileptilised hood ning need võivad meenutada insulti või insuldisarnaseid sümptomeid.
- ARIA-E ja -H saab mõlemad liigitada MRT põhjal kergeks, mõõdukaks või raskeks ning kliiniliste sümptomite põhjal sümptomaatiliseks või asümptomaatiliseks. Enamik tõsiseid ARIA reaktsioone tekkis 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist. ARIA-E korral võib kaaluda tavapärase toetava ravi, sealhulgas kortikosteroidide kasutamist.
- ARIA-E või -H riskitegurid on ravieelne aju mikrohemorraagia, pindmine sideroos ja ApoE ε4 kandluse staatus (homosügootidel rohkem kui heterosügootidel) võrreldes mittekandjatega. Donanemab on näidustatud ApoE ε4 heterosügootidele või mittekandjatele.
- Enne donanemabiga ravi alustamist on kohustuslik ApoE ε4 kandluse staatuse testimine, et saada teada ARIA tekkerisk.
- Ravi donanemabiga tuleb alustada või jätkata vastavalt näidustusele ja vastunäidustustele, mida on kirjeldatud vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 ja 4.3.
- Järgida tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 kirjeldatud soovitusi annustamise ja ravi lõpetamise kohta ARIA-E ja ARIA-H patsientidele.
- Donanemabiga ravi saavatel patsientidel on teatatud ARIA-H juhtudest ja intratserebraalsest hemorraagiast läbimõduga üle 1 cm. Ettevaatlik peab olema kaaludes antitrombootiliste ravimite või trombolüütikumi manustamist donanemabi saavale patsiendile, sest see võib suurendada ajuverejooksu riski, nagu on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4.
- Ravi donanemabiga ei tohi alustada antikoagulantravi saavatel patsientidel.
- Insuldisarnaste sümptomitega patsientidel tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ARIA võimalusega.
- ARIA võib põhjustada fokaalset neuroloogilist defitsiiti, mis sarnaneb isheemilise insuldi puhul täheldatuga. Enne trombolüütilise ravi kasutamist donanemabiga ravi saaval patsiendil peavad isheemilist insulti ravivad arstid kaaluma, kas nimetatud sümptomid võivad olla tingitud ARIA-st. MRT või veresoone oklusiooni tuvastamine võib aidata kindlaks teha, kas põhjus on pigem isheemiline insult kui ARIA ning sellest sõltub trombolüütikumide või trombektomia kasutamise vajadus.
- Patsiendi kaardi eesmärk ja kasutus, sealhulgas kaardi kogu aeg kaasas kandmise olulisus ning vajadus näidata seda tervishoiutöötajatele erakorralistes olukordades.

Raviarsti kontroll-loend:

Enne ravi alustamist:

- Donanemabiga ravi alustamine tuleb kõikide patsientide puhul registreerida „EL-i CAP registreerimissüsteemis“, mida rakendatakse osana piiratud kättesaadavuse programmist.
- ApoE ε4 kandluse staatuse testimine on kohustuslik, et saada teada ARIA tekkerisk. Donanemabi kasutamine ei ole näidustatud ApoE ε4 homosügootidest kandjatel (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.1).
- Donanemabiga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart ja teavitada neid selle ravimiga seotud riskidest.
- Enne ravi alustamist donanemabiga tuleb kinnitada beetaamüloid-patoloogia olemasolu ning AT-st tingitud kerge kognitiivse häire või kerge AT dementsuse kliiniline diagnoos.
- MRT tuleb teha ravieelselt (6 kuu jooksul enne ravi alustamist), et hinnata ARIA riskitegureid, sealhulgas aju mikrohemorraagia ja pindmise sideroosi olemasolu. Donanemabi kasutamine rohkem kui 4 mikrohemorraagia või pindmise sideroosiga patsientidel on vastunäidustatud.
- Ravi donanemabiga ei tohi alustada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.3 kirjeldatud vastunäidustuste korral.

Raviaegne jälgimine:

- Ravi tuleb jätkata kuni amüloidnaastude kadumiseni (nt 6. või 12. kuul, vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.1), mis on kinnitatud valideeritud meetodiga. Ravi maksimaalne kestus on 18 kuud, mida ei tohi ületada isegi juhul, kui naastu kadumine ei ole kinnitatud.
- MRT tuleb teha enne teist annust, enne kolmandat annust, enne neljandat annust ja enne seitsmendat annust. Patsientidele, kellel esinevad ARIA riskitegurid (nagu ApoE ε4 heterosügootid) ja patsientidele, kellel on ravi käigus varem esinenud ARIA episoodide, tuleb teha täiendav MRT pärast aasta kestnud ravi (enne kaheteistkümnendat annust).
- ARIA korral tuleb järgida ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 kirjeldatud ravi katkestamise soovitusi. ARIA sümptomite tekkimisel on näidustatud täiendav MRT. Järelkontrolli MRT taandumise (ARIA-E) või stabiliseerumise (ARIA-H) hindamiseks tuleb teha 2...4 kuud pärast esialgset tuvastamist.
- ARIA-E korral võib kaaluda tavapärase toetava ravi, sealhulgas kortikosteroidide kasutamist.
- Ravi taasalustamine või püsiv lõpetamine pärast ARIA-E taandumist ja ARIA-H stabiliseerumist tugineb kliinilisel hinnangul, sealhulgas riskitegurite uuesti hindamisel
- Ravi donanemabiga tuleb alaliselt lõpetada pärast seda, kui tekib tõsine ARIA-E, tõsine ARIA-H, intratserebraalne hemorraagia läbimõõduga üle 1 cm või korduvad sümptomaatilised või radioloogiliselt mõõdukad või rasked ARIA episoodid.

Patsiendi kaart:

Patsiendile/hooldajale suunatud põhielemendid:

- Patsiendi kaart peab patsiendi/hooldajaga kogu aeg kaasas olema ning seda tuleb näidata teistele patsiendi ravis osalevatele tervishoiutöötajatele, kaasa arvatud erakorralistes olukordades.
- Ravi donanemabiga võib põhjustada kuvauuringul ilmnevaid amüloidiga seotud kõrvalkaldeid (ARIA).
- ARIA sümptomid võivad olla peavalu, segasus, pearinglus, nägemishäired, iiveldus, afaasia, nõrkus või epileptilised hood.
- ARIA sümptomite tekkimisel peavad patsiendid otsima arstiabi või arstiga nõu pidama.
- Pereliikme või hooldaja erakorralised kontaktandmed.
- Raviarsti kontaktandmed.

Patsiendi ravis osalevatele tervishoiutöötajatele suunatud põhielemendid:

- ARIA (tuvastatav MRT-uuringul) võib põhjustada fokaalset neuroloogilist defitsiiti, mis sarnaneb isheemilise insuldi puhul täheldatuga. Kuna ARIA tekib sagedamini esimesel 6 ravikuul donanemabiga, peavad isheemilist insulti ravivad arstid enne trombolüütilise ravi kasutamist donanemabiga ravi saava patsiendi puhul kaaluma, kas nimetatud sümptomid võivad olla tingitud ARIA-st (lisateave ARIA ja samaaegse antitrombootilise ravi kohta on toodud Kisunla ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4).

Piiratud kättesaadavuse programm

Müügiloa hoidja kooskõlastab iga riigi pädeva asutusega piiratud kättesaadavuse programmi üksikasjad ja peab riiklikult nimetatud programmi rakendama, tagamaks, et piiratud kättesaadavuse programm (CAP) soodustab donanemabi ohutut ja efektiivset kasutust.

Piiratud kättesaadavuse programm hõlmab järgmisi põhimõtteid, mis rakendatakse kõigis liikmesriikides. Need on:

- (1) piirata donanemabi kättesaadavust mujal kui eelnevalt väljaalitud keskustes ning
- (2) rakendada registreerimissüsteemi, aitamaks tervishoiutöötajatel
 - i. hinnata patsiendi sobivust,
 - ii. anda kiire ülevaade teavitusmaterjalidest ja
 - iii. kinnitada materjalide järgimist.

CAP võimaldab eelnevalt välja valida nõutavatele kriteeriumidele vastavad keskused, raviarstidel hinnata donanemabi sobivust, kasutada valideeritud meetodit aju amüloidpatoloogia hindamiseks, manustada veeniinfusioone, teha MRT [plaaneline ja mitteplaaneline] ARIA jälgimiseks ja teha ApoE ε4 test. Sellele järgneb ravimitarne apteekidesse nendes valitud keskustes, kus töötavad raviarstid, kes on saanud tervishoiutöötajatele mõeldud teavitusmaterjalid donanemabiga ravi kohta. Raviarstid nendes keskustes kasutavad enne donanemabi manustamist patsiendile registreerimissüsteemi, et:

- tõendada vajaliku tervishoiutöötaja teavitusjuhendi saamist ja sellest arusaamist,
 - kinnitada (anonüümitud) patsiendi vastavust vajalikele ravimiteabes toodud sobivuse kriteeriumidele
 - ning tunnistada, et patsienti on nõustatud donanemabiga seotud riskide kohta ning talle on antud patsiendi kaart.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Ohutusregister ARIA iseloomustamiseks donanemabiga ravi saavatel patsientidel Müügiloa hoidja viib läbi vaatleva registriuuringu, et anda ohutusandmeid donanemabi kasutamise kohta tavapraktika käigus, kus fookuses on iseloomustada sümptomaatilise ARIA (esmane eesmärk) ja asümptomaatilise ARIA (teisene eesmärk) esinemissagedust ja raskust. ARIA episoodidega patsiente jälgitakse, et hinnata sekkumisi ning taandumise (ARIA-E) või stabiliseerumise (ARIA-H) aega ning samuti pikemaajalisi kognitiivseid tulemusi ja mõju haiguse progressioonile. Lisaks kirjeldatakse ülitundlikkusjuhtude ja intrakraniaalse hemorraagia esinemissagedust. Intrakraniaalset hemorraagiat hinnatakse ka patsientide alamrühmas, kes saavad samaaegset antitrombootilist või trombolüütilist ravi.	Lõplik aruanne: 31. detsember 2031

Teiseste andmebaaside uuring, et iseloomustada donanemabiga ravi saavaid patsiente Müügiloa hoidja viib läbi vaatleva kohortuuringu, kasutades teiseseid andmebaase, mille eesmärk on anda andmeid donanemabi kasutamise kohta tavapraktika käigus. Selle uuringu fookuses on iseloomustada ülitundlikkusjuhtude ja intrakraniaalse hemorraagia juhtude esinemissagedust, kirjeldada donanemabi kasutust ning hinnata näitajaid, nagu MRT teostamine, ravitud patsientide populatsioon ja annustamise paradigmat, toetamaks riskivähendamise meetmete efektiivsuse hindamist.	Lõplik aruanne: 31. detsember 2030
--	---

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP - VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisunla 350 mg infusioonilahuse kontsentraat
donanemab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml viaal sisaldab 350 mg donanemabi (17,5 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhape (E 330), polüsorbaat 80 (E 433), naatriumtsitraat (E 331), sahharoos, süstevesi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
350 mg/20 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1926/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (*Blue Box*'iga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisunla 350 mg infusioonilahuse kontsentraat
donanemab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml viaal sisaldab 350 mg donanemabi (17,5 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhape (E 330), polüsorbaat 80 (E 433), naatriumtsitraat (E 331), sahharoos, süstevesi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
350 mg/20 ml
Mitmikpakend: 2 viaali (kaks 1 viaaliga pakendit).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1926/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ilma *Blue Box*'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisunla 350 mg infusioonilahuse kontsentraat
donanemab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml viaal sisaldab 350 mg donanemabi (17,5 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhape (E 330), polüsorbaat 80 (E 433), naatriumtsitraat (E 331), sahharoos, süstevesi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

Üks 20 ml viaal. Mitmikpakendi osa, eraldi ei müüda.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1926/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kisunla 350 mg steriilne kontsentraat
donanemab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

350 mg/20 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kisunla 350 mg infusioonilahuse kontsentraat donanemab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kisunla ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kisunla saamist
3. Kuidas Kisunlat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kisunlat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kisunla ja milleks seda kasutatakse

Kisunlas sisalduv toimeaine on donanemab. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse dementsusevastasteks ravimiteks. Donanemab on monoklonaalne antikeha, mis toimib nagu organismis toodetav valk. Donanemab tunneb ära ja seondub spetsiifiliselt beetaamüloidiks nimetatava valguga, mis osaleb Alzheimeri tõve tekkes. Seondumine beetamüloid-valguga stimuleerib organismi immuunsüsteemi, mis selle eemaldab.

Kisunlat kasutatakse Alzheimeri tõve progresseerumise (süvenemise) aeglustamiseks täiskasvanutel, kelle ajus on ebanormaalsed beetaamüloid-valkude kogumid, kellel on Alzheimeri tõvest tingitud kerge kognitiivne häire (raskendatud mõtlemine, asjade meeles pidamine ja otsuste tegemine) või kerge dementsus (intellektuaalse funktsiooni kaotus) ning kes kannavad apolipoproteiin E4-ks (tuntud ka kui ApoE ε4) nimetatava geeniga ühte koopiat, või täiskasvanutel, kes ei ole selle geeniga kandjad. Teie tervishoiutöötaja teeb testi veendumaks, et Kisunla on teie jaoks õige ravim.

2. Mida on vaja teada enne Kisunla saamist

Ärge kasutage Kisunlat

- kui olete donanemabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on varem esinenud ajuverejooksu või kui magnetresonantstomograafia (MRT) näitab teie ajus väikseid verejookse või vedelikukogumeid.
- kui teil on ravile allumatu veritsushäire.
- kui te saate ravimeid (antikoagulantide) verehüüvete ehk trombide tekke vältimiseks.
- kui teie ajus leiduv valgeaine (kahvatu kude, mis sisaldab närvikiude, mis näevad välja nagu niidid) on muutunud või kahjustatud.
- kui teil on ravile allumatu kõrge vererõhk.
- kui teile ei saa teha MRT-uuringut, sest teil esineb suletud ruumi kartus (klaustrofoobia), teie kehas on metallimplantaate või teile on paigaldatud metallist südamerütmi korrigeeriv seade (südamestimulaator).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kisunla kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Teavitage Kisunlat manustavat tervishoiutöötajat otsekohe sellest, kui teil tekib Kisunla infusiooni (veeni tilgutamise) ajal või vahetult pärast seda allergiline reaktsioon. Selle sümptomiteks on punetus, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, higistamine, peavalu, pingetunne rindkeres, hingeldus ja vererõhu muutused (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kuvauuringul ilmnevad amüloidiga seotud kõrvalekalded (*Amyloid Related Imaging Abnormalities, ARIA*)

Kisunla võib põhjustada kõrvaltoimet, mida nimetatakse kuvauuringul ilmnevateks amüloidiga seotud kõrvalekalleteks (ARIA). ARIA-l on kaks tüüpi:

- vedeliku kogunemine ühes või enamas ajupiirkonnas (ARIA-E);
- veritsuskolded ajus või aju pinnal (ARIA-H).

ARIA on kõrvaltoime, mis harilikult tekib ravi varajases etapis, tavaliselt esimese 24 ravinädala jooksul. Enamikel inimestel sümptomeid ei esine. Kuid ravi ajal Kisunlaga on tekkinud tõsiseid sümptomeid põhjustanud ARIA juhud, millest mõned on lõppenud surmaga. Need juhud tekkisid tavaliselt esimese 12 ravinädala jooksul.

ARIA sümptomiteks on peavalu, segasus, iiveldus, oksendamine, tasakaaluhäired, pearinglus, värisemine, nägemise muutused, kõnehäired, epileptilised hood (krambid).

Kui teil tekivad sümptomid, mis võivad olla ARIA nähud, teatage sellest otsekohe oma arstile.

ARIA on nähtav aju MRT-uuringul. Arst suunab teid MRT-uuringule 6 kuu jooksul enne ravi alustamist, enne teist annust, enne kolmandat annust, enne neljandat annust ja enne seitsmendat annust. Kui te olete ApoE ε4 geeni ühe koopia kandja või kui teil tekkis ravi ajal ARIA, tuleb MRT teha ka enne kaheteistkümnendat annust (ühe raviaasta täitudes). Kui teil tekivad ARIA sümptomid, võidakse mis tahes ajal ravi jooksul teha lisauuringuid.

Olenevalt MRT tulemustest võib teie arst ravi Kisunlaga lõpetada. Ravi võidakse lõpetada ajutiselt või alaliselt.

ARIA geneetilised riskitegurid

Mõned inimesed kannavad teatud geeni, mida nimetatakse apolipoproteiin E4-ks (ApoE ε4). Nendel inimestel võib olla suurem risk ARIA tekkeks. Enne ravi alustamist Kisunlaga teeb teie arst testi, et teada saada, kas olete ApoE ε4 kandja.

ARIA teised riskitegurid

Suurem risk ARIA tekkeks võib olla ka inimestel, kellel on varem olnud ajuverejooks. Enne ravi alustamist Kisunlaga teeb arst selle kontrollimiseks MRT-uuringu.

Tau testimine

Kui arst seda vajalikuks peab, võib ta teha teile tau testi. Tau on teatud ajus leiduv valk, mis osaleb samuti Alzheimeri tõve tekkes ja alates selle valgu teatud sisaldusest võib Kisunla toimida paremini.

Lapsed ja noorukid

Kisunlat ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest seda ei ole antud vanuserühmas uuritud.

Downi sündroom

Kisunlat ei tohi kasutada Downi sündroomiga seotud Alzheimeri tõvega patsientidel, sest nendel patsientidel ei ole ravimi kasutamist uuritud.

Muud ravimid ja Kisunla

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tuleb enne Kisunla manustamist arstile või apteekrile teada anda, kui te võtate trombide ehk verehüüvete teket vältivaid ravimeid (nimetatakse antikoagulantideks). Kisunlat ei tohi koos nende ravimitega kasutada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Kisunla toime rasedatele on teadmata. Raseduse ajal tuleb Kisunla kasutamisest hoiduda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned Kisunla kõrvaltoimed (näiteks ARIA sümptomid, nagu nägemise muutused, teadvuse muutused ja krambid) võivad mõjutada patsiendi autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Kisunla sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 46 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 1400 mg annuses. See on võrdne 2 %-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Enne Kisunla manustamist segatakse see lahusega, mis võib sisaldada naatriumi. Pidage nõu oma arstiga, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

Kisunla sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 16 mg polüsorbaat 80 ühes 1400 mg annuses, mis vastab ligikaudu 0,23 mg/kg-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Patsiendi kaart

Arst annab teile patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet. Oluline on seda patsiendi kaarti endaga kogu aeg kaasas kanda ja näidata seda oma partnerile või hooldajatele. Patsiendi kaarti tuleb näidata teistele teie ravis osalevatele tervishoiutöötajatele, kaasa arvatud erakorralistes olukordades.

3. Kuidas Kisunlat manustatakse

Kisunlat manustatakse teile tervishoiutöötaja järelevalve all. Enne ravi alustamist Kisunlaga peab teile olema viimase 6 kuu jooksul tehtud aju MRT-uuring ning teid testitakse, kas olete ApoE ε4 kandja (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Annus

Kisunlaga ravi alguses saate te esimese infusiooniga 350 mg annuse, teise infusiooniga 700 mg annuse ja kolmanda infusiooniga 1050 mg annuse üks kord iga nelja nädala järel. Seejärel annust suurendatakse 1400 mg-ni üks kord iga nelja nädala järel.

Kisunlat tilgutatakse teie käsivarre veeni (intravenoosne infusioon) vähemalt 30 minuti jooksul. Igale infusioonile järgneva 30 minuti jooksul jälgitakse teid allergiliste reaktsioonide suhtes.

Millal lõpetada Kisunla kasutamine

Teie arst otsustab, kui kaua teid Kisunlaga ravitakse, kuid ravi kogukestus ei tohi ületada 18 kuud.

Kui teile manustatakse Kisunlat rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile tervishoiutöötaja. Kui arvate, et teile on kogemata manustatud liiga palju Kisunlat, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate või jätate Kisunla annuse vahele

Kui te unustate või jätate Kisunla manustamise visiidi vahele, leppige niipea kui võimalik kokku uue visiidi aeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed, teatage sellest otsekohe oma arstile:

Rohkem kui 1 inimesel 10-st võib tekkida järgmine kõrvaltoime:

ARIA juhud, mis põhjustasid tõsiseid sümptomeid ning millest mõned on lõppenud surmaga.

Sümptomiteks on peavalu, segasus, iiveldus, oksendamine, tasakaaluhäired, pearinglus, värisemine, nägemise muutused, kõnehäired, peapööritus, teadvuse muutused, krambid.

Kuni 1 inimesel 100-st võib tekkida järgmine kõrvaltoime:

Allergiline reaktsioon selle ravimi manustamise ajal või vahetult pärast seda. Sümptomiteks on õhetus, külmavärinad, iiveldus, higistamine, peavalu, pingetunne rindkeres, hingamisraskus, lihasevalud, vererõhu muutused.

Kui infusiooni ajal tekib mõni neist sümptomitest, tuleb infusioon otsekohe lõpetada.

Kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- turse ehk vedeliku kogunemine ajus (ARIA-E);
- verejooks või raua kogunemine ajus (ARIA-H);
- peavalu.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- ajuverejooks;
- iiveldus;
- oksendamine;
- allergilised reaktsioonid ja muud infusioonist tingitud reaktsioonid.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- järsku tekkiv raske allergiline reaktsioon koos hingamisraskuse, turse, peapöörituse, kiire südame löögisageduse, higistamise ja teadvuse kaotusega (anafülaktiline reaktsioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kisunlat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda ega loksutada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kisunlat võib hoida väljaspool külmkappi kuni 3 päeva toatemperatuuril kuni 25 °C.

Seda ravimit ei tohi kasutada, kui see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Kisunlat ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Tervishoiutöötaja on vastutav kasutamata ravimi nõuetekohase hävitamise eest. See meede aitab kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kisunla sisaldab

- Toimeaine on donanemab.
Üks viaal sisaldab 350 mg donanemabi 20 ml-s (17,5 mg/ml).
- Teised koostisosad on sidrunhape (E 330), polüsorbaat 80 (E 433), naatriumtsitraat (E 331), sahharoos, süstevesi.

Kuidas Kisunla välja näeb ja pakendi sisu

Kisunla infusioonilahuse kontsentraat on lahus läbipaistvas klaasviaalis. Selle värvus võib varieeruda värvitust kuni kergelt kollaka kuni kergelt pruunikani. Pakendis on 1 viaal ja mitmikpakendis 2 viaali (kaks 1 viaaliga pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Lahjendamine enne intravenooset infusiooni

1. Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilist tehnikat kasutades, et tagada valmislahuse steriilsus.
2. Enne valmistamist laske donanemabil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul.
3. Kontrollige viaali sisu. Kontsentraat peab olema selge, värvitu kuni kergelt kollakas kuni kergelt pruunikas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Vastasel korral tuleb see minema visata.
4. Tõmmake sobiva suurusega nõela abil välja vajalik kogus donanemabi ja lisage see infusioonikotti.
 - 350 mg donanemabi saamiseks: 20 ml;
 - 700 mg donanemabi saamiseks: 40 ml;
 - 1050 mg donanemabi saamiseks: 60 ml;
 - 1400 mg donanemabi saamiseks: 80 ml.Kontsentraati tohib lahjendada ainult infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust. Lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on ligikaudu 4 mg/ml kuni ligikaudu 10 mg/ml. Kasutage lahjendamiseks ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust.
5. Segamiseks pöörake infusioonikotti aeglaselt.

Lahjendatud lahuse manustamine

6. Intravenoosse manustamise komplekt (infusioonisüsteem) tuleb ühendada ettevalmistatud intravenoosse infusiooni kotiga ja süsteem eeltäita. Infusioon peab kestma vähemalt 30 minutit.
7. Infusiooni lõpus tuleb täisannuse manustamise tagamiseks infusioonisüsteem läbi loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega. Loputamine peab toimuma sama kiirusega nagu Kisunla manustamine. Kisunla lahuse infusioonisüsteemist väljaloputamise aeg lisandub minimaalselt 30-minutilise kestusega infusiooniajale.
8. Pärast infusiooni jälgige patsienti vähemalt 30 minutit.