

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisunla 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 350 mg donanemabia 20 ml:ssa (17,5 mg/ml).

Donanemabi on rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 20 ml:n injektioampulli sisältää 11,5 mg natriumia ja 4 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas tai opalisoiva, väritön, kellertävä tai ruskehtava liuos, jonka pH on 5,5–6,5 ja osmolariteetti noin 300 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Donanemabi on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on diagnosoitu Alzheimerin taudista johtuva lievä kognitiivinen heikentyminen ja lievä dementia (oireinen varhaisvaiheen Alzheimerin tauti), jotka ovat apolipoproteiini E ε4 (ApoE ε4) -heterosygootteja tai ei-kantajia, ja joilla on vahvistettu amyloidipatologia (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa Alzheimerin taudin toteamiseen ja hoitoon perehtynyt lääkäri yksikössä, jossa on välittömästi käytettävissä olevat magneettikuvausvalmiudet. Donanemabi annetaan sellaisen moniammatillisen hoitotiimin valvonnassa, joka on koulutettu amyloidin liittyvien poikkeavien kuvantamislöydösten (ARIA) havaitsemiseen ja hoitoon ja jolla on kokemusta infuusion liittyvien reaktioiden toteamisesta ja hoidosta.

Donanemabihoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti, ja heille on kerrottava donanemabin käyttöön liittyvistä riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

ApoE ε4 -määrittäminen

ApoE ε4 -genotyyppi on määritettävä asianmukaisella CE-merkityllä in vitro -diagnostiikkaan (IVD) tarkoitettulla testillä. Jos CE-merkittyä IVD-testiä ei ole saatavilla, on käytettävä jotakin toista validoitua menetelmää (ks. kohta 5.1).

ApoE ε4 -kantajuusstatus on määritettävä ennen donanemabihoidon aloitusta ARIA-muutosten kehittymisen riskin selvittämiseksi (ks. kohdat 4.1 ja 4.4). Ennen määrittystä potilaan on saatava asianmukaiset tiedot ja häneltä on tarvittaessa pyydettävä suostumus kansallisten tai paikallisten suositusten mukaisesti.

Annostus

Alzheimerin taudille tyypillinen beeta-amyloidilöydös on vahvistettava validoidulla menetelmällä (esim. positroniemissiotomografia, [PET-kuvaus], aivo-selkäydinnestenäytteen tutkimus tai muu asianmukainen tutkimus).

Donanemabi annetaan 4 viikon välein. Donanemabin suositeltu ensimmäinen annos on 350 mg, toinen annos on 700 mg, kolmas annos on 1 050 mg ja tämän jälkeen annos on 1 400 mg 4 viikon välein. Hoitoa jatketaan, kunnes amyloidiplakit ovat validoidulla menetelmällä vahvistetusti hävinneet (esim. 6 tai 12 kuukauden ajan, ks. kohta 5.1). Hoidon enimmäiskesto on 18 kuukautta. Tätä ei tule ylittää, vaikka plakkien häviämistä ei vahvistettaisi.

Hoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava uudelleen säännöllisin väliajoin yksilöllisin perustein ja taudin etenemisnopeus huomioiden.

Hoidon lopettamista aikaisemmin kuin 18 kuukauden enimmäiskeston jälkeen on harkittava, jos potilaan Alzheimerin tauti etenee keskivaikeaksi.

Väliin jäänyt annos

Jos infuusio jää väliin, hoitoa jatketaan mahdollisimman pian samalla annoksella 4 viikon välein.

Seuranta, hoidon keskeyttäminen ja hoidon lopettaminen, jos todetaan amyloidiin liittyviä poikkeavia kuvantamislöydöksiä (ARIA)

Donanemabi voi aiheuttaa ARIA-muutoksia. Näitä muutoksia voivat olla magneettikuvissa havaittava aivojen turvotus tai sulkusalueen effuusio (ARIA-E) ja hemosideriiniikertymät (ARIA-H), joihin liittyy mikroverenvuotoja ja pinnallista sideroosia. ARIA-muutosten lisäksi donanemabihoitoa saaneilla potilailla on todettu yli 1 cm:n kokoisia aivoverenvuotoja.

Hiljattain (6 kuukauden sisällä) otetut aivojen magneettikuvat on oltava saatavilla ennen donanemabihoidon aloittamista, jotta voidaan arvioida jo olemassa olevia ARIA-muutoksia. Magneettikuvaus on tehtävä ennen toista annosta (1. kuukauden kohdalla), ennen kolmatta annosta (2. kuukauden kohdalla), ennen neljättä annosta (3. kuukauden kohdalla) ja ennen seitsemättä annosta (6. kuukauden kohdalla). Lisämagneettikuvaus on tehtävä vuoden kohdalla (ennen kahdettatoista annosta) potilailla, joilla on ARIA-tapahtumien riskitekijöitä kuten ApoE ε4 -heterotsygooteilla, ja/tai potilailla, joilla on ollut hoidon aikana aiempia ARIA-tapahtumia. Jos potilaalla ilmenee ARIA-muutoksiin viittaavia oireita milloin tahansa hoidon aikana, on tehtävä kliininen arviointi, johon sisältyy magneettikuvaus (ks. kohta 4.4).

Taulukossa 1 esitetään hoidon keskeyttämis- tai lopettamissuosituksot potilailla, joilla todetaan kuvantamislöydöksenä ARIA-E tai ARIA-H.

Taulukko 1. Hoidon keskeyttämissuosituksen ARIA-E- ja ARIA-H-potilailla

Kliiniset oireet	ARIA-E:n ja ARIA-H:n vaikeusaste ^a magneettikuvissa		
	Lievä	Keskivaikea	Vaikea
Oireeton	Hoidon keskeyttämistä harkittava	Hoito keskeytettävä	Hoito lopetettava
Oireinen	Hoito keskeytettävä	Hoito keskeytettävä	Hoito lopetettava

^aARIA-muutosten vaikeusasteen luokittelukriteerit radiologisessa arvioinnissa (magneettikuvissa), ks. taulukko 2

Jos kyseessä on oireeton lievä ARIA, hoidon keskeyttämistä on harkittava ARIA-muutosten radiologisten ominaisuuksien, ARIA-muutosten lukumäärän ja kliinisen tilan perusteella.

Jos kyseessä on oireeton keskivaikea ARIA tai oireinen lievä/keskivaikea ARIA, hoito on keskeytettävä, kunnes magneettikuvauksessa todetaan radiologinen korjautuminen (ARIA-E) tai stabiloituminen (ARIA-H) ja mahdolliset oireet korjautuvat. Seurantamagneettikuvaus on tehtävä korjautumisen (ARIA-E) tai stabiloitumisen (ARIA-H) arvioimiseksi 2–4 kuukauden kuluttua siitä, kun tila on todettu. Päätöksen hoidon jatkamisesta tai hoidon pysyvästä lopetuksesta ARIA-E:n korjautumisen tai ARIA-H:n stabiloitumisen jälkeen on perustuttava kliiniseen arvioon, johon sisältyy riskitekijöiden uudelleenarviointi (ks. kohta 4.4). ARIA-E-tapauksissa voidaan harkita tavanomaista tukihoitoa, kuten kortikosteroideja (ks. kohta 4.8).

Donanemabihoito on lopetettava pysyvästi, jos kuvantamislöydös tai oireet ovat vaikea-asteisia (ARIA-E tai ARIA-H).

Donanemabihoito on myös lopetettava pysyvästi, jos todetaan kliinisesti vakava ARIA-E, vakava ARIA-H tai yli 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto.

Kliinistä harkintaa on käytettävä arvioitaessa, jatketaanko hoitoa potilailla, joilla ilmenee uusiutuva ARIA. Donanemabihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee uusiutuvia oireisia tai radiologisesti keskivaikeita tai vaikeita ARIA-tapahtumia.

Erityisryhmät

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Donanemabin käyttö pediatrialle potilaille Alzheimerin taudin hoidossa ei ole asianmukaista.

Antotapa

Donanemabi on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Kukin injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Laimennettu liuos on annettava vähintään 30 minuutin aikana. Potilaita on tarkkailtava vähintään 30 minuutin ajan infuusion jälkeen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Lähtötilanteen magneettikuvauslöydöksenä aiempi aivoverenvuoto, enemmän kuin 4 mikroverenvuotoa, pinnallista sideroosia tai vasogeeninen turvotus (ARIA-E) tai muita löydöksiä, jotka viittaavat aivojen amyloidangiopatiaan (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden verenvuotohäiriö ei ole riittävässä hallinnassa.
- Hoidon aloittaminen potilailla, jotka saavat parhaillaan antikoagulanttihoitoa (ks. kohta 4.4).
- Vaikea valkean aineen tauti (ks. kohta 4.4).

- Potilaat, joiden hypertensio on huonossa hoitotasapainossa.
- Tilat, jotka estävät MRI-tutkimuksen, kuten klaustrofobia tai metallisen (ferromagneettinen) implantin/sydämentahdistimen käyttö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Valvotun saatavuuden ohjelma

Donanemabin turvallisen ja tehokkaan käytön edistämiseksi kaikkien potilaiden hoidon aloituksen on tapahduttava keskitetyn rekisteröintijärjestelmän kautta osana valvotun saatavuuden ohjelmaa.

Koulutusmateriaalit

Lääkettä määräävän lääkärin on perehdyttävä ARIA-muutosten havaitsemista ja hoitoa koskeviin koulutusmateriaaleihin ja keskusteltava donanemabihoidon hyödyistä ja riskeistä potilaan tai hänestä huolehtivan henkilön kanssa. Potilaan kanssa on keskusteltava magneettikuvauksista ja haittavaikutusten merkeistä ja oireista sekä siitä, milloin on otettava yhteys terveydenhuoltoon. Potilaalle annetaan potilaskortti, ja häntä neuvotaan pitämään se aina mukanaan.

Patologiset beeta-amyloidimuutokset

Patologiset beeta-amyloidimuutokset on vahvistettava asianmukaisella määrityksellä ennen hoidon aloitusta.

Amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset (ARIA)

ARIA-H ilmenee yleensä samanaikaisesti ARIA-E:n kanssa.

ARIA-muutoksia on todettu hyvin yleisesti donanemabin kliinisissä tutkimuksissa. ARIA-muutokset ilmaantuvat yleensä hoidon varhaisessa vaiheessa, ja yleensä ovat oireettomia. Kun ARIA-muutoksia todetaan, niihin liittyviä raportoituja oireita voivat olla päänsärky, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, tasapainohäiriöt, heitehuimaus, vapina, näköhäiriöt, puheen häiriöt, kognitiivisten toimintojen heikentyminen, tajunnantason muutokset ja kouristuskohdaukset. ARIA-tapahtumiin liittyvät oireet häviävät yleensä ajan myötä (ks. kohta 4.8). Ensimmäisen ARIA-tapahtuman jälkeen uusiutuminen donanemabihoidon jatkamisen yhteydessä on hyvin yleistä: 24,3 %:lla potilaista, joilla on ARIA-E ja 35,9 %:lla potilaista, joilla on ARIA-H (ks. kohta 4.8). Vakavia ARIA-tapauksia on todettu, ja jotkut niistä ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). ARIA-muutokset voidaan havaita magneettikuvantamisella ja vaikka ARIA-E kuvantamislöydös tyypillisesti häviää, ARIA-H kuvantamislöydös saattaa jatkua ja vakiintua.

Useimmat ARIA-tapahtumat havaittiin ensimmäisen kerran 24 viikon kuluessa hoidon aloituksesta.

Useimmat vakavat ARIA-tapahtumat ilmaantuivat 12 viikon kuluessa hoidon aloituksesta.

Donanemabihoitojakson aikana on oltava saatavilla magneettikuvausmahdollisuus. Olemassa olevien riskitekijöiden vuoksi potilailla, joille amyloidihoidot soveltuvat, on myös spontaanien ARIA-tapahtumien riski. ARIA-muutokset on huomioitava neurologisten oireiden mahdollisena etiologisena tekijänä.

Donanemabihoidon aloituksesta päätettäessä on huomioitava donanemabista saatava hyöty Alzheimerin taudin hoidossa ja ARIA-muutoksiin liittyvien vakavien haittatapahtumien mahdollinen riski (ks. kohta 4.8).

ARIA-muutosten seuranta magneettikuvauksella

Aivojen lähtötason magneettikuvausta ja säännöllistä seurantaa magneettikuvauksella suositellaan (ks. kohta 4.2). Ensimmäisten 24 donanemabihoitoviikon aikana suositellaan tehostettua kliinistä tarkkailua mahdollisen ARIA-tapahtuman varalta.

Jos potilaalla ilmenee ARIA-tapahtumaan viittaavia oireita (ks. kohta 4.8), on tehtävä kliininen arviointi, johon sisältyy lisämagneettikuvantaminen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4 “Amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset (ARIA)”)

Hoidon keskeyttämis- ja lopettamissuositukset potilailla, joilla todetaan ARIA

Jos ARIA-H:n oireita ilmenee, samanaikaisesti esiintyy usein myös ARIA-E. Tila hoidetaan samalla tavalla kuin ARIA-E.

Hoidon keskeyttämis- ja lopettamissuositukset potilailla, joilla todetaan ARIA-E tai ARIA-H, esitetään taulukossa 1 (ks. kohta 4.2).

Donanemabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan vakava ARIA-E, vakava ARIA-H, yli 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto, tai uusiutuvia oireisia tai radiologisesti keskivaikeita tai vaikeita ARIA-tapahtumia.

Vaikeusasteen radiologinen arviointi

Donanemabihoitoon liittyvien ARIA-muutosten vaikeusasteen radiologisen arvioinnin luokittelukriteerit esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. ARIA-muutosten luokittelukriteerit magneettikuvissa

ARIA-tyyppi	Vaikeusasteen radiologinen arviointi		
	Lievä	Keskivaikea	Vaikea
ARIA-E	FLAIR-hyperintensiteettimuutos rajoittuu aivourteiden ja/tai aivokuoren/aivojen kuorikerroksen alaiseen valkeaan aineeseen yhdelle < 5 cm:n alueelle.	FLAIR-hyperintensiteettimuutos: yksi muutos, jonka suurin läpimitta 5–10 cm, tai useita muutoksia, joiden koko < 10 cm.	FLAIR-hyperintensiteettimuutos, jonka koko on > 10 cm ja johon liittyy aivopaimun turvotusta ja aivourteen häviämistä. Erillisiä/itsenäisiä muutosalueita voi olla yksi tai enemmän.
ARIA-H mikroverenvuoto	≤ 4 uutta mikroverenvuotoa	5–9 uutta mikroverenvuotoa	≥ 10 uutta mikroverenvuotoa
ARIA-H pinnallinen sideroosi	1 uusi tai suurentunut pinnallisen sideroosin fokaalinen muutosalue	2 uutta tai suurentunutta pinnallisen sideroosin fokaalista muutosaluetta	> 2 uutta tai suurentunutta pinnallisen sideroosin fokaalista muutosaluetta

Lyhenteet: FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, nesteen osalta vaimennettu käänteispalautumissekvenssi; ARIA-E = amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset - turvotus/effuusiot; ARIA-H = amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset - verenvuoto/hemosideriiniikertymät

ApoE ε4 -kantajuus ja ARIA-riski

ApoE ε4 -kantajilla esiintyy useammin (homotsygooteilla useammin kuin heterotsygooteilla) ARIA-E- ja ARIA-H-muutoksia, mukaan lukien vakava ja oireinen ARIA, verrattuna muihin. Donanemabia ei ole tarkoitettu potilaille, jotka ovat ApoE ε4 -homotsygootteja (ks. kohta 4.1).

ApoE ε4 -kantajuusstatus on määritettävä ennen hoidon aloitusta ARIA-muutosten kehittymisen riskin selvittämiseksi (ks. kohta 4.2). Ennen määrittystä lääkärin on keskusteltava potilaan kanssa eri genotyyppeihin liittyvästä ARIA-riskistä.

Kohonnut aivoverenvuodon riski

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa donanemabin käyttöä potilailla, joilla on tekijöitä, jotka viittaavat suurentuneeseen aivoverenvuodon riskiin. Donanemabihoitoa saaneilla potilailla on todettu läpimitaltaan yli 1 cm:n kokoisia, myös kuolemaan johtaneita aivoverenvuotoja (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen antitromboottinen hoito

Antitromboottisten lääkevalmisteiden (asetyyilisalisyylihappon, muut verihiutaleiden estäjät tai antikoagulantit) käyttö oli sallittua lähtötilanteessa donanemabin kliinisissä tutkimuksissa. Suurimmalla osalla altistus antitromboottiselle lääkkeelle tarkoitti asetyyilisalisyylihapon käyttöä.

ARIA-muutokset eivät olleet yleisempiä samanaikaisesti donanemabia ja antitromboottista lääkehoitoa (asetyyilisalisyylihappon, muut verihiutaleiden tai hyytymisen estäjät) saaneilla potilailla. Tapahtumien lukumäärä ja vähäinen altistuminen muille antitromboottisille lääkeaineille kuin asetyyilisalisyylihapolle rajoittavat mahdollisuutta tehdä kattavia päätelmiä ARIA-muutosten tai aivoverenvuodon riskistä antitromboottisia lääkeaineita käyttävillä potilailla.

Koska läpimitaltaan yli 1 cm:n kokoisia aivoverenvuotoja on todettu donanemabia käyttävillä potilailla ja antitromboottisia aineita donanemabihoidon aikana saaneilla potilailla, erityistä varovaisuutta on noudatettava harkittaessa antitromboottisten lääkkeiden tai trombolyyttisten aineiden (esim. kudospasminogeenin aktivaattorin) antamista potilaille, jotka jo saavat donanemabia:

- Jos antikoagulaatiohoito täytyy aloittaa donanemabihoidon aikana (esim. valtimotromboosi, akuutti keuhkoembolia tai muu henkeä uhkaava tila), donanemabihoito on keskeytettävä. Donanemabihoitoa voidaan jatkaa, jos antikoagulaatiohoito ei ole enää lääketieteellisesti tarpeen. Asetyyilisalisyylihapon ja muiden verihiutaleiden estäjien samanaikainen käyttö on sallittua.
- Vaikka altistuminen trombolyyttisille lääkeaineille oli vähäistä kliinisissä tutkimuksissa, trombolyyttien samanaikaisesta käytöstä johtuva vakavan kallonsisäisen verenvuodon riski on mahdollinen. Trombolyyttisten aineiden käyttöä on vältettävä, lukuun ottamatta välittömästi henkeä uhkaavia tiloja, joihin ei ole vaihtoehtoja hoitoa (esim. keuhkoembolia, johon liittyy hemodynaaminen epävakaus), jolloin hyödyt voivat olla riskejä suuremmat. Erikoislääkärin on arvioitava hoidon hyötyjä ja riskejä uudelleen yksilöllisesti yhdessä potilaan kanssa.

ARIA voi aiheuttaa samanlaisia fokaalisia neurologisia puutosoireita kuin iskeeminen aivohalvaus. Iskeemistä aivohalvausta hoitavan lääkärin on ennen trombolyyttihoitoa aloitusta huomioitava mahdollisuus, että donanemabihoitoa saavan potilaan oireet johtuvat ARIA-muutoksista. Magneettikuvaus tai verisuonitukoksen havaitseminen voi auttaa toteamaan, että oireet johtuvat iskeemisestä aivohalvauksesta eivätkä ARIA-muutoksista, ja antaa tietoa, jonka perusteella voidaan tarvittaessa valita asianmukainen trombolyytti- tai trombektomiahoito.

Donanemabihoitoa ei pidä aloittaa potilailla, jotka saavat parhaillaan antikoagulanttihoitoa (ks. kohta 4.3).

Muut ARIA-muutosten ja aivoverenvuodon riskitekijät

Donanemabia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa donanemabin turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on hoitoa edeltävänä magneettikuvauslöydöksenä ARIA-E, yli 4 mikroverenvuotoa, useampi kuin yksi alue, jossa esiintyy pinnallista sideroosia, vaikea valkean aineen tauti tai yli 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto (ks. kohta 4.3).

ARIA-muutosten esiintyvyyden on todettu olevan suurempi myös potilailla, joilla on ennen hoitoa todettu aivojen mikroverenvuoto ja/tai pinnallista sideroosia. Donanemabihoito on vasta-aiheinen potilailla, joilla on lähtötilanteessa pinnallista sideroosia, ja potilailla, joilla on lähtötilanteessa > 4 mikroverenvuotoa (ks. kohta 4.3).

ApoE ε4 -alleelin esiintyminen liittyy aivojen amyloidangiopatiaan, mikä puolestaan lisää aivoverenvuodon riskiä.

Tau-patologiaan perustuva yksilöllinen hyöty-riskisuhde

Hyöty-riskisuhde saattaa riippua lähtötilanteen tau-pitoisuudesta. Tehon on todettu olevan numeerisesti suurempi potilailla, joiden tau-pitoisuudet ovat pienet tai keskisuuret, kuin potilailla, joiden tau-pitoisuudet ovat suuret (ks. kohta 5.1). Kliinistä tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla ei ole lainkaan tau-proteiinia tai tau-pitoisuus on hyvin pieni. Jos tau-patologiamääritys tehdään, tulokset on otettava huomioon keskusteltaessa hoidon yksilöllisistä hyödyistä ja riskeistä.

Infuusioreaktiot

Donanemabin annon yhteydessä on usein todettu infuusioreaktioita (ks. kohta 4.8). Melko harvinaisissa tapauksissa nämä reaktiot voivat olla vaikeita tai henkeä uhkaavia ja/tai niihin voi liittyä anafylaktinen reaktio. Reaktiot ilmenevät yleensä infuusion aikana tai 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä. Infuusioon liittyvän reaktion löydöksiä ja oireita voivat olla eryteema, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, hikoilu, päänsärky, puristava tunne rinnassa, hengenahdistus ja verenpaineen muutokset.

Donanemabin antaminen on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava, jos potilaalla todetaan vakava infuusioreaktio, tai kliinisen tarpeen mukaan.

Immunogeenisuus

Kliinisissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 88,1 %:lle donanemabihoitoa saaneista potilaista kehittyi lääkevasta-aineita ja heistä kaikilla todettiin neutraloivia vasta-aineita. Kaikilla potilailla, joilla ilmoitettiin infuusioreaktioita, todettiin lääkevasta-aineita. Suurempi lääkevasta-ainetitteri liittyi infuusioreaktioiden / välittömien yliherkkyyystapahtumien suurentuneeseen ilmaantuvuuteen.

Kliinisistä tutkimuksista poissuljetut potilaat (ks. myös kohta 5.1)

Downin oireyhtymää sairastavilla potilailla saattaa olla suurempi riski aivojen amyloidiangiopatiaan ja ARIA-tapahtumien esiintymiseen. Downin oireyhtymää sairastavia potilaita ei ole tutkittu donanemabin kliinisissä tutkimuksissa. Donanemabin turvallisuudesta ja tehosta näillä potilailla ei ole olemassa tietoja.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 46 mg natriumia per 1 400 mg:n annos, joka vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 mg:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kun valmiste laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, NaCl-laimentimen natriummäärän vaihteluväli on 53 mg (350 mg:n annos laimennettuna pitoisuuteen 10 mg/ml) – 956 mg (1 400 mg:n annos laimennettuna pitoisuuteen 4 mg/ml). Määrä vastaa 3–48 % WHO:n suosittelemasta päivittäisestä enimmäissaannista. Tähän määrään ei sisälly lääkevalmisteen sisältämä natriummäärä.

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 16 mg polysorbaatti 80:tä jokaista 1 400 mg:n lääkeannosta kohden, joka vastaa noin 0,23 mg/kg. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Donanemabin ominaisuuksien perusteella farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

Donanemabia saavilla potilailla on todettu ARIA-H-muutoksia ja läpimitaltaan yli 1 cm:n kokoisia aivoverenvuotoja (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa antitromboottisten

lääkkeiden antamista, sillä donanemabiin liittyvä aivoverenvuodon riski saattaa olla suurentunut (ks.kohta 4.3 ja 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Donanemabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Näyttöön perustuva lähestymistapa ei viittaa suoriin tai epäsuoriin lisääntymistoksisiin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi donanemabin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö donanemabi ihmisillä äidinmaitoon. Ihmisen immunoglobuliini G:n (IgG) tiedetään erittyvän äidinmaitoon ensimmäisten synnytyksenjälkeisten päivien aikana, minkä jälkeen erittyvä pitoisuus pienenee pian matalaksi. Näin ollen imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois tämän lyhyen ajanjakson aikana. Myöhemmin imetyksen aikana donanemabin käyttöä voidaan harkita vain, jos se on kliinisesti välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Donanemabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläintutkimuksia ei ole tehty siitä, heikentääkö donanemabi hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Donanemabilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, jos potilaalla ilmenee neurologisia puutosoireita, kuten näköhäiriöitä, tajunnantason muutoksia tai kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumekontrolloidussa pivotaalitutkimuksessa yhteensä 853 Alzheimerin taudin aiheuttamaa lievää kognitiivista heikentymistä tai lievää Alzheimerin tautia sairastavaa aikuispotilasta (ks. kohta 5.1) sai vähintään yhden annoksen donanemabia. Näistä osallistujista 710 kuului ilmoitettuun käyttöaiheen mukaiseen populaatioon (ApoE ε4 -heterotsygootit ja ei-kantajat).

ApoE ε4 -kantajuuden perusteella jaoteltuna donanemabihoitoa saaneista potilaista 29,9 % (255/853) ei ollut ApoE ε4 -kantajia, 53,0 % (452/853) oli heterotsygootteja ja 16,8 % (143/853) oli homotsygootteja. ARIA-tapahtumia lukuun ottamatta turvallisuusprofiili oli eri genotyypeillä samanlainen.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ARIA-E (20,60 %), ARIA-H (27,6 %) ja päänsärky (14,6 %). Tärkeimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakava ARIA-E (1,3 %), vakava ARIA-H (0,3 %) ja vakava yliherkkyys, mukaan lukien infuusioreaktiot (0,4 %). Anafylaktisia reaktioita ilmoitettiin melko harvoin (0,4 %) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Donanemabin kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset (taulukko 3) luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka

perustuu seuraavaan luokitteluun: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 3. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikroverenvuoto Pinnallinen sideroosi Päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto ^c	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi Oksentelu	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Infuusioreaktio ^d Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio

^a Magneettikuvauksen perusteella.

^b Oireita voivat olla päänsärky, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, tasapainohäiriöt, heitehuimaus, vapina, näköhäiriöt, puheen häiriöt, kognitiivisten toimintojen heikentyminen, tajunnantason muutokset ja kouristuskohotukset.

^c Sisältää subduraalihakematooman, subaraknoidaalisen verenvuodon, aivoverenvuodon, hemorragisen aivohalvauksen ja aivoverisuonitapahtuman.

^d Infuusioreaktion ja yliherkkyyden löydöksiä ja oireita voivat olla mm. punoitus, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, hikoilu, päänsärky, puristava tunne rinnassa, hengenahdistus ja verenpaineen muutokset.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa

Lumekontrolloidussa pivotaalitutkimuksessa donanemabia annettiin annostusohjelmalla, jossa potilas sai 700 mg neljän viikon välein kolmen ensimmäisen annoksen ajan, minkä jälkeen annos oli 1 400 mg neljän viikon välein. Tutkimuksessa todettiin ARIA (ARIA-E tai ARIA-H) 33 %:lla (234/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista, jotka olivat ApoE $\epsilon 4$ -heterotsygootteja tai ei-kantajia, verrattuna 13,5 %:n (98/728) potilaista, jotka olivat ApoE $\epsilon 4$ -heterotsygootteja tai ei-kantajia ja saivat lumehoitoa. Vakavia ARIA-tapahtumia ilmoitettiin 1,4 %:lla (10/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista. Donanemabin aiheuttamat kuolemaan johtaneet ARIA-tapahtumat olivat pivotaalitutkimuksessa melko harvinaisia (0,4 %, kolme potilasta). ARIA-E-muutoksiin liittyneet kliiniset oireet korjaantuivat noin 80 %:lla potilaista. ARIA-E:n oireita voivat olla päänsärky, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, tasapainohäiriöt, heitehuimaus, vapina, näköhäiriöt, puheen häiriöt, kognitiivisten toimintojen heikentyminen, tajunnantason muutokset ja kouristuskohotukset.

ARIA-E todettiin 20,6 %:lla (146/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista, jotka olivat ApoE $\epsilon 4$ -heterotsygootteja tai ei-kantajia, ja 1,8 %:lla (13/728) lumehoitoa saaneista potilaista. ARIA-E:n radiologinen vaikeusaste oli lievä 6,2 %:lla (44/710) potilaista, keskivaikea 12,7 %:lla (90/710) potilaista ja vaikea 1,4 %:lla (10/710) potilaista. Oireinen ARIA-E ilmoitettiin 5,6 %:lla (40/710) pivotaalitutkimuksessa donanemabihoitoa saaneista potilaista. ARIA-E:n korjaantumisen mediaaniaika oli noin 8,3 viikkoa. Noin 24,3 %:lla (35/144) donanemabihoitoa saaneista ARIA-E-potilaista todettiin useita ARIA-E-episodeja.

ARIA-H todettiin 27,6 %:lla (196/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista, jotka olivat ApoE $\epsilon 4$ -heterotsygootteja tai ei-kantajia ja 12,2 %:lla (89/728) lumehoitoa saaneista potilaista. ARIA-H:n radiologinen vaikeusaste oli lievä 14,4 %:lla (102/710) potilaista, keskivaikea 5,5 %:lla (39/710) potilaista ja vaikea 7,6 %:lla (54/710) potilaista. Oireinen ARIA-H ilmoitettiin 1,1 %:lla (8/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista ja 0,3 %:lla (2/728) lumehoitoa saaneista potilaista. Erillinen ARIA-H (eli ARIA-H potilailla, joilla ei ollut myös ARIA-E-muutoksia) todettiin 12,4 %:lla (88/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista ja 11,5 %:lla (84/728) lumehoitoa saaneista potilaista. Noin

35,9 %:lla (70/195) donanemabihoitoa saaneista ARIA-H-potilaista todettiin useita ARIA-H-episodeja.

Pääosa ensimmäisistä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa radiologisesti todetuista ARIA-tapahtumista todettiin hoidon varhaisessa vaiheessa (24 viikon kuluessa hoidon aloituksesta), mutta ARIA-muutoksia voi kehittyä milloin tahansa ja episodeja voi olla enemmän kuin yksi.

ARIA-E-tapauksissa voidaan harkita tavanomaista tukihoitoa, kuten kortikosteroideja, mutta hoidon vaikuttavuutta ei ole varmistettu.

Kallonsisäinen verenvuoto käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa

Kallonsisäinen verenvuoto ilmoitettiin 1,4 %:lla (10/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista, jotka olivat ApoE ε4 -heterosygooteja tai ei-kantajia, ja 0,8 %:lla (6/728) lumehoitoa saaneista potilaista. Heistä yli 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto löytyi 0,4%:lla (3/710) donanemabihoitoa saaneista potilaista ja 0,3%:lla (2/728) lumehoitoa saaneista potilaista. Lisäksi pivotaalitutkimuksessa ilmoitettiin kuolemaan johtanut ARIA-H ja samanaikainen aivoverenvuoto donanemabihoitoa saaneella osallistujalla, jolla oli lähtötilanteessa pinnallista sideroosia.

ApoE ε4 -kantajuus ja ARIA-riski

Pivotaalitutkimuksessa ARIA:n kokonaisilmaantuvuus oli matalampi ei-kantajilla (24,7 % donanemabi vs. 12,0 % lumelääke) ja heterosygooteilla (37,6 % donanemabi vs. 14,1 % lumelääke) kuin homosygooteilla (55,9 % donanemabi vs. 21,9 % lumelääke). Donanemabia saaneilla potilailla ARIA-E esiintyi 15,7 %:lla ei-kantajista ja 23,2 %:lla heterosygooteista verrattuna 41,3 %:iin homosygooteista. Oireinen ARIA-E esiintyi 3,9 %:lla ei-kantajista ja 6,6 %:lla heterosygooteista verrattuna 8,4 %:iin homosygooteista. ARIA-H esiintyi 18,8 %:lla ei-kantajista verrattuna 32,5 %:iin heterosygooteista ja 50,3 %:iin homosygooteista. Oireinen ARIA-H esiintyi 0,4 %:lla ei-kantajista, 1,5 %:lla heterosygooteista ja 1,4 %:lla homosygooteista. Vakava ARIA esiintyi 0,8 %:lla ei-kantajista ja 1,8 %:lla heterosygooteista verrattuna 2,8 %:iin homosygooteista.

Infuusioon liittyvät reaktiot käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa

Lumekontrolloidussa pivotaalitutkimuksessa infuusioreaktioita todettiin 8,3 %:lla donanemabihoitoa saaneista potilaista ja 0,4 %:lla lumehoitoa saaneista. Anafylaktisia reaktioita ilmoitettiin melko harvoin (0,4 %:lla). Vakavia infuusioreaktioita tai yliherkkyyssreaktioita todettiin 0,4 %:lla donanemabihoitoa saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumehoitoa saaneista.

Kaikilla potilailla, joilla ilmoitettiin infuusioreaktioita, todettiin lääkevasta-aineita. Suurempi vasta-ainetitteri liittyi infuusioreaktioiden / välittömien yliherkkyystapahtumien suurentuneeseen ilmaantuvuuteen.

Pääosa infuusio- ja yliherkkyyssreaktioista liittyi johonkin neljästä ensimmäisestä donanemabiannoksesta, mutta niitä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Hoidon lopettamiseen johtaneita syitä olivat donanemabihoitoa saaneilla potilailla infuusioreaktio (3,5 %), yliherkkyyss (0,6 %) ja anafylaktinen reaktio (0,4 %) Lumehoitoa saaneilla ei tapahtunut hoidon lopettamisia näistä syistä.

Uusi altistus aiheutti infuusioreaktioita / yliherkkyystapahtumia noin 46,9 %:lla potilaista, ja oireiden vaikeusaste ja tyyppi olivat yleensä samanlaiset kuin ensimmäisellä kerralla.

Profylaktinen lääkitys ennen seuraavia infuusioita ei estänyt infuusioreaktioiden uusiutumista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurimmat annetut kerta-annokset ovat olleet 40 mg/kg (noin 2 800 mg 70 kg painavalle henkilölle). ARIA-E todettiin ja se parani kahdella neljästä tämän annoksen saaneesta potilaasta. Yliannostustapauksissa voidaan tarvittaessa aloittaa magneettikuvausseuranta ja tukihoido.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet, dementialääkkeet, ATC-koodi: N06DX05

Vaikutusmekanismi

Donanemabi on monoklonaalinen immunoglobuliini gamma 1 (IgG1) -vasta-aine, jolla on suuri affiniteetti beeta-amyloidin modifioituneeseen, N-päästä lyhentyneeseen muotoon (N3pE Aβ). N3pE Aβ -amyloidia esiintyy aivojen amyloidiplakeissa pieninä määrinä, eikä sitä voida havaita plasmasta eikä aivo-selkäydinnesteestä. Donanemabi sitoutuu N3pE Aβ -amyloidiin ja edistää plakkien poistumista mikrogliavälitteisen fagosytoosin kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Niiden donanemabihoitoa saaneiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat amyloidin häviämisen (< 24,1 sentiloidia) TRAILBLAZER-ALZ 2 -tutkimuksessa oli 32,5 % viikolla 24, 69,5 % viikolla 52 ja 80,8 % viikolla 76 käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa.

TRAILBLAZER-ALZ 2 -tutkimuksessa donanemabin ja lumelääkkeen välinen ero amyloidin määrän muutoksessa lähtötasosta viikolla 76 oli tilastollisesti merkittävä käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa (-89,24 sentiloidia).

TRAILBLAZER-ALZ 6 -tutkimuksessa havaittiin vastaava amyloidiplakkien väheneminen viikolla 24 annostusohjelmalla 350/700/1 050 mg, jota seurasi 1 400 mg neljän viikon välein, verrattuna pivotaalitutkimuksessa käytettyyn annostusohjelmaan, jossa annettiin 700 mg kolmen ensimmäisen infuusion ajan ja sen jälkeen 1 400 mg neljän viikon välein.

Donanemabialtistus pieneni lääkevasta-ainetitterin suurentuessa. Beeta-amyloidin vähenemistä todettiin riippumatta vasta-ainetitteristä. Lääkevasta-aineiden esiintymisen ja iADRS- ja CDR-SB-tulosten välillä ei todettu yhteyttä (ks. myös kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III TRAILBLAZER-ALZ 2 -tutkimus

Donanemabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa (TRAILBLAZER-ALZ 2). Kyseessä oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu rinnakkaisryhmätutkimus 60–85-vuotiailla potilailla, joilla oli varhaisvaiheen oireinen Alzheimerin tauti (Alzheimerin taudin aiheuttama lievä kognitiivinen heikentyminen tai Alzheimerin taudin aiheuttama lievä dementia, MMSE-pisteet 20–28) ja amyloidi-PET-kuvauksella varmistettu näyttö beeta-amyloidin patologisesta kertymisestä aivoihin. Osallistujilla oli myös flortausipiiri-PET-kuvauksella varmistettu näyttö tau-proteiinin patologisesta kertymisestä aivoihin.

Tässä tutkimuksessa 1 736 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 700 mg donanemabia infuusiona laskimoon 4 viikon välein ensimmäisten 3 annoksen ajan ja sen jälkeen 1 400 mg donanemabia infuusiona laskimoon 4 viikon välein (N = 860) tai lumelääkettä (N = 876) yhteensä enintään 72 viikon ajan. 1447 (83,4 %) potilasta satunnaistettiin käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa. Lääkkeen antoa jatkettiin tutkimuksen loppuun saakka tai kunnes amyloidiplakit olivat

hävinneet, minkä määritelmä oli plakkitaso < 25 sentiloidiasteikolla kahdessa peräkkäisessä amyloidi-PET-kuvauksessa tai plakkitaso < 11 sentiloidiasteikolla yksittäisessä PET-kuvauksessa. Lisäksi lääkkeenannon keskeyttäminen oli sallittua hoidon aikana ilmenneiden ARIA-muutosten vuoksi. Jos potilas jo sai tutkimukseenottohetkellä oireenmukaista hoitoa (asetyylikoliiniesteraasin estäjää [AChEI] ja/tai N-metyyli-D-aspartaatin estäjä memantiinia), näitä hoitoja voitiin jatkaa. Oireenmukaisia hoitoja voitiin lisätä tai muuttaa tutkimuksen aikana tutkijalääkärin harkinnan mukaan. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli valmiiksi ARIA-E, yli 4 mikroverenvuotoa, enemmän kuin yksi alue, jossa esiintyi pinnallista sideroosia, > 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto tai vaikea valkean aineen tauti.

Lähtötilanteessa potilaiden iän keskiarvo (keskihajonta) oli 73 (6,2) vuotta, iän vaihteluväli oli 59–86 vuotta ja painon keskiarvo (keskihajonta) oli 71,7 (15,7) kg. Potilailla oli todettu asteittain etenevä muistitoimintojen heikentyminen vähintään 6 kk aikana, sekä MMSE (Mini-Mental State Examination) -pisteiden keskiarvo (keskihajonta) 22,29 (3,88). Lähtötilanteessa MMSE-pisteet olivat 59,4 %:lla < 24. Potilaista 57,4 % oli naisia. 91,5 % oli valkoihoisia, 5,7 % oli latinalaisamerikkalais- tai espanjalaistaustaisia, 6,0 % oli aasialaisia ja 2,3 % oli mustaihoisia. Satunnaistettujen potilaiden kokonaismäärästä 29 % ei ollut ApoE ε4 -kantajia, 54 % oli ApoE ε4 -heterotsygootteja ja 17 % oli ApoE ε4 -homotsygootteja. Potilaista 55,6 % käytti AChEI- ja 20,3 % memantiinilääkitystä. Potilaista 61,0 % käytti joko AChEI- tai memantiinilääkitystä. Lähtötilanteessa amyloidisentiloidien keskiarvo (keskihajonta) oli 102,5 (34,5). Potilaista 68,2 % oli pienen–keskisuuren tau-pitoisuuden ja 31,8 % suuren tau-pitoisuuden ryhmässä. Yhteensä 24,7 % potilaista lopetti hoidon tutkimuksen aikana. Hoidon lopettaneita oli donanemabiryhmässä 29,3 % ja lumeryhmässä 20,1 % potilaista.

Tutkimuksessa oli flortausipiirilla tehdyn tau-PET-kuvauksen perusteella kaksi primaarianalyysipopulaatiota: 1) pienen–keskisuuren tau-pitoisuuden populaatio ja 2) kokonaispopulaatio (pienen–keskisuuren- ja suuren tau-pitoisuuden populaatiot).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kognition ja toimintakyvyn muutos lähtötilanteesta viikolle 76 integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) -asteikolla mitattuna. iADRS-asteikolla arvioidaan kognitiota ja arjen toimintakykyä, ja se sisältää kohtia Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale -arvioinnista (ADAS-Cog₁₃: pistemäärän vaihteluväli 0-85) ja Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living -arvioinnista (ADCS-iADL: pistemäärän vaihteluväli 0-59). iADRS-asteikolla mitataan Alzheimerin taudin kliinisen jatkumon keskeisiä osa-alueita. Kokonaispistemäärän vaihteluväli on 0–144, ja pienempi pistemäärä tarkoittaa heikompaa kognitiivista ja toiminnallista suorituskkyä. Muita tehon päätetapahtumia olivat Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes (CDR-SB)-, ADAS-Cog₁₃- ja ADCS-iADL-arviointien tulokset.

Keskeiset tutkimuksen löydökset käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa *post hoc* -analyysissä, jossa käytettiin konservatiivista menetelmää puuttuvien tietojen käsittelyyn, esitetään alla taulukossa 4.

Kokonaispopulaatiossa, käyttäen samaa konservatiivista menetelmää, donanemabin ja lumelääkkeen välinen ero iADRS-pisteiden muutoksena lähtötilanteesta oli 2,38 (95 % CI: 0,985; 3,782) ja CDR-SB-pisteissä -0,61 (95 % CI: -0,850; -0,366). Vaikutus oli samanlainen sekä kokonaispopulaatiossa että käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa.

Taulukko 4: Tehoanalyysin tulokset donanemabia koskeneesta TRAILBLAZER-ALZ 2 -tutkimuksesta viikon 76 kohdalta käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa (ApoE ε4 -heterotsygotit ja ei-kantajat) käyttäen konservatiivista menetelmää puuttuvien tietojen käsittelyssä^a

Kliininen päätetapahtuma	ApoE ε4 -heterotsygotit ja ei-kantajat	
	Donanemabi N = 717	Lumelääke N = 730
iADRS (MMRM)		
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS keskiarvon muutos lähtötilanteesta	-10,82	-13,47
Ero lumeeseen verrattuna (95 % CI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS keskiarvon muutos lähtötilanteesta	1,73	2,42
Ero lumeeseen verrattuna (95 % CI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS keskiarvon muutos lähtötilanteesta	5,67	7,03
Ero lumeeseen verrattuna (95 % CI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS keskiarvon muutos lähtötilanteesta	-4,91	-6,37
Ero lumeeseen verrattuna (95 % CI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Lyhenteet: APOE ε4 = luokan E apolipoproteiinia koodaavan geenin alleelin alatyypin 4; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; CI = luottamusväli, confidence interval; iADRS = integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale; LS = pienin neliösumma, Least-Square; MMRM = toistomittausten sekamalli; N = osallistujien lukumäärä; SD = keskihajonta, standard deviation.

^a Analyysit tehtiin ITT, hoitoaikomus (intent-to-treat) -populaatiossa, joka sisälsi kaikki satunnaistetut osallistujat; post hoc -herkkyyshanalyysit käyttäen konservatiivisia menetelmiä puuttuvien tietojen käsittelyyn (multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference).

Pienen-keskisuuren tau-pitoisuuden populaatio

Pienen-keskisuuren tau-pitoisuuden populaatiossa (588 potilasta donanemabiryhmässä vs. 594 potilasta lumeryhmässä), käyttäen konservatiivista menetelmää puuttuvan tiedon käsittelyyn, pienimmän neliösumman keskiarvojen ero donanemabin ja lumeen välillä viikolla 76 iADRS-pisteillä mitattuna oli 3,15 (32,2 %) (95 % CI: 1,732; 4,557) ja CDR-SB-pisteillä mitattuna -0,61 (32,0 %) (95 % CI: 0,891; -0,330).

Suuren tau-pitoisuuden populaatio

Post-hoc-analyysissä suuren tau-pitoisuuden populaatiossa (271 potilasta donanemabiryhmässä vs. 281 potilasta lumeryhmässä) käyttäen konservatiivista menetelmää puuttuvan tiedon käsittelyyn, pienimmän neliösumman keskiarvojen ero donanemabin ja lumeen välillä viikolla 76 iADRS-pisteillä mitattuna oli 0,41 (2,1 %) (95 % CI: 2,518; 3,338) ja CDR-SB-pisteillä mitattuna -0,54 (16,0 %) (95 % CI: 1,014; 0,066).

Vaiheen III TRAILBLAZER-ALZ 6 -tutkimus

Donanemabin annostusohjelmaa 350/700/1 050 mg, jota seurasi 1 400 mg neljän viikon välein, arvioitiin vaiheen IIIB (TRAILBLAZER-ALZ 6) monikeskustutkimuksessa. Kyseessä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus aikuisilla, joilla oli varhaisvaiheen oireinen Alzheimerin tauti (Alzheimerin taudin aiheuttama lievä kognitiivinen heikentyminen tai Alzheimerin taudin aiheuttama lievä dementia, MMSE-pisteet 20–28) ja amyloidi-PET-kuvauksella varmistettu näyttö beeta-amyloidin patologisesta kertymisestä aivoihin.

Tutkimukseen satunnaistettiin 843 potilasta suhteessa 1:1:1:1 neljään eri donanemabin annostusohjelmaan 72 viikon ajaksi: 700 mg kolmen ensimmäisen infuusion ajan, jonka jälkeen 1 400 mg neljän viikon välein (n=207), tai jokin kolmesta vaihtoehtoisesta annostusohjelmasta, mukaan lukien 350/700/1 050 mg, jota seurasi 1 400 mg neljän viikon välein (n=212). Kaikissa ryhmissä kokonaislääkkeen määrä oli sama.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ARIA-E:n esiintyminen viikkoon 24 mennessä. Tulokset osoittivat, että 14 %:lla potilaista, jotka saivat 350/700/1 050 mg ja sen jälkeen 1 400 mg, ilmeni ARIA-E viikkoon 24 mennessä, verrattuna 24 %:iin potilaista, jotka saivat 700/700/700 mg ja sen jälkeen 1 400 mg. Tämä tarkoittaa 41 % pienempää suhteellista riskiä. Kaikissa annostusohjelmissa havaittiin samankaltainen amyloidiplakkien väheneminen viikolla 24.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset donanemabin käytöstä Alzheimerin taudin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Donanemabi on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen donanemabi eliminoituu kaksivaiheisesti. Sentraalinen jakautumistilavuus on 3,36 l ja yksilöiden välinen vaihtelu 18,7 %. Perifeerinen jakautumistilavuus on 4,83 l ja yksilöiden välinen vaihtelu 93,9 %. Kliinisen farmakologian tutkimuksessa aivo-selkäydinnesteen pitoisuuden ja seerumin pitoisuuden suhteen todettiin olevan noin 0,2 %.

Biotransformaatio

Donanemabi on monoklonaalinen vasta-aine ja hajoaa todennäköisesti pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien välityksellä samaan tapaan kuin endogeeninen IgG. Näin ollen siihen ei liity entsyymireittien metabolista estoa tai induktiota. Donanemabi ei todennäköisesti metaboloidu pienten molekyylien metaboliasta ja eliminaatiosta vastaavien lääkeainemetaboliaan osallistuvien sytokromi P450 -perheiden entsyymien välityksellä. Siksi siitä oletetaan muodostuvan mitään aktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Donanemabin puoliintumisaika on keskimäärin 12,1 vuorokautta. Donanemabin puhdistuma oli 0,0255 l/h (yksilöiden välinen vaihtelu 24,9 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Seerumin donanemabialtistuksen osoitettiin suurenevan suhteessa annokseen ja olevan aikalineaarinen annosalueella 350 mg–1 400 mg.

Muut yksilölliset ominaisuudet

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella donanemabin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut ikä (54–88), sukupuoli (55,0 % naisia) eikä etninen tausta (89,9 % valkoihoisia, 6,3 % aasialaisia, 2,9 % mustaihoisia ja 0,3 % Amerikan intiaaneja tai muita). Painon (vaihteluväli 39–157 kg, keskiarvo 74 kg) todettiin vaikuttavan sekä puhdistumaan että jakautumistilavuuteen, mutta todetut erot yksilöiden välillä eivät viittaa siihen, että annosta olisi tarpeen muuttaa.

Immunogeenisuus

Donanemabin puhdistuma suureni lineaarisesti (lääkevasta-ainetitterin) logaritmin funktiona. Tämä puhdistuman suureneminen titterin mukaan aiheutti AUC_{τ,ss}-arvossa 17 %:n pienenemän ja lääkeaineen jäännöspitoisuudessa (C_{trough,ss}) 31 %:n pienenemän (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Vaikka donanemabialtistus pieneni lääkevasta-ainetitterin suurentuessa, lääkevasta-aineiden kehittymiseen ei liittynyt donanemabin kliinisen tehon heikkenemistä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut donanemabin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Malliin perustuvat altistus-vasteanalyysit osoittivat, että donanemabihoitoon liittyi iADRS- ja CDR-SB-pisteillä arvioituna pienempi kliinisen tilan heikkenemä. Lisäksi todettiin yhteys beeta-amyloidiplakkien vähenemisen (verrattuna lähtötilanteeseen) ja iADRS- ja CDR-SB-pisteissä havaitun kliinisen tilan pienemmän heikkenemän välillä.

Lisäksi osoitettiin malliin perustuva yhteys donanemabihoidon ja ARIA-E-muutosten välillä ja tunnistettiin riskitekijöitä, kuten ApoE ε4 -genotyyppi, mikroverenvuotojen lukumäärä lähtötilanteessa ja lähtötilanteessa olemassa oleva pinnallinen sideroosi.

Hoidottoman jakson aikana amyloidi-PET-kuvauksen arvot alkoivat suurentua; muutoksen mediaaninopeus oli 2,80 sentiloidia vuodessa.

Yksittäisannoksilla välillä 350–2 800 mg (noin kaksi kertaa 1 400 mg:n annos 70 kg:n painoiselle pivotaalitutkimuksessa tutkittavalle) ja toistuvilla annoksilla 350–1 400 mg, altistukset (C_{max} ja AUC) kasvoivat suhteessa annokseen. Samankaltainen altistus havaittiin donanemabin annosteluohjelmalla 350/700/1 050 mg, jonka jälkeen 1 400 mg neljän viikon välein, verrattuna kliiniseen pivotaalitutkimukseen, jossa annettiin 700 mg kolmen ensimmäisen infuusion ajan ja sen jälkeen 1 400 mg neljän viikon välein sekä osoitettiin kliininen teho.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Donanemabin mahdollista karsinogeenisuutta, geenitoksisuutta, lisääntymistoksisuutta tai hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta ei ole tutkittu eläimillä.

Kaikkea tietoa koskeva näytön arviointi viittaa siihen, että lisääntymistoksisuus- tai karsinogeenisuusriski on pieni. Arvioinnissa huomioitiin mm. kohdebiologia (vain kertyneet Aβ-plakit), valmisteen luonne (monoklonaalisen vasta-ainemolekyylin suuri kohdespesifisyys ja luontaisesti esiintyvien aminohappojen ja monosakkaridien koostumus), vaikutusmekanismi (keskushermoston amyloidiplakkien poisto fagosytoosilla) ja vaikutusten puute toksikologisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo (E 330)

Polysorbaatti 80 (E 433)
Natriumsitraatti (E 331)
Sakkarosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kisunla sisältää polysorbaatti 80:tä. Polysorbaattien tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)-ftalaatin (DEHP) irtoamista polyvinyylikloridista (PVC). Donanemabiliuoksen valmistelussa ja annossa käytettävät materiaalit eivät saa sisältää DEHP:tä.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) käyttöajankohtaan asti.
Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 3 vrk:n ajan.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

Laimennettu infuusioneste, liuos

Käytä liuos heti valmistelun jälkeen.
Jos donanemabiliuosta ei käytetä heti, säilytä sitä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 72 tunnin ajan tai huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 12 tunnin ajan edellyttäen, että laimennuksessa on käytetty aseptista tekniikkaa.
Infuusion kesto on laskettu mukaan säilytysaikoihin.
Donanemabiliuos ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kisunla toimitetaan koteloon yksittäispakatussa, tyyppin I kirkkaasta lasista valmistetussa 20 ml:n kerta-annosinjektiopullossa, jossa on klorobutyylielastomeerista valmistettu tulppa, alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.
Pakkauskoot: 1 injektiopullo tai monipakkaus, jossa 2 injektiopulloa (2 kpl 1 injektiopullon pakkauksia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kisunla sisältää polysorbaatti 80:tä, joten liuoksen valmistelussa ja annossa on käytettävä asianmukaisia materiaaleja (ks. kohta 6.2). Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on valmisteltava ja annettava donanemabi-infusioneste, liuos aseptista tekniikkaa käyttäen:

Anna donanemabin lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuutin ajan ennen valmistelua.

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos liuos ja pakkaus mahdollistavat sen. Älä käytä donanemabia, jos valmiste on sameaa tai jos siinä on näkyviä hiukkasia.

Kun donanemabi on laimennettu ja valmisteltu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttäen (ks. taulukko 5), se annetaan infuusiona laskimoon.

Taulukko 5. Donanemabin valmistelu

Kisunla-annos (mg)	Kisunla-määrä (ml)	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteen määrä (ml)	Laimennetun liuoksen lopullinen infusoitava määrä (ml)	Laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus (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) – 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) – 700 mg / 70 ml (10 mg/ml)
1 050 mg	60 ml ^c	45 ml – 202,5 ml	105 ml – 262,5 ml	1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) – 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1 400 mg	80 ml ^d	60 ml – 270 ml	140 ml – 350 ml	1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) – 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a lopullinen pitoisuus 4 mg/ml – 10 mg/ml

^b 2 injektiopulloa Kisunla-valmistetta

^c 3 injektiopulloa Kisunla-valmistetta

^d 4 injektiopulloa Kisunla-valmistetta

Sekoita kääntelemällä infuusiopussia varovasti ylösalaisin.

Anna laimennettu liuos vähintään 30 minuutin aikana. Anna infuusioliuos kokonaan.

Huuhteletku infuusion lopuksi 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.

Pidä potilas tarkkailussa vähintään 30 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Kisunla-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestinnästä, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista. Myyntiluvan haltijan on sovittava myös valvotun saatavuuden ohjelman (controlled access programme, CAP) yksityiskohdista.

Valvotun saatavuuden ohjelman tavoitteena on edistää donanemabin turvallista ja tehokasta käyttöä varmistamalla potilaiden oikean valinnan perustuen asianmukaiseen käyttöaiheeseen tai diagnoosiin,

geneettiseen profiiliin, ja magneettikuvausvalmiuteen. Kaikki potilaat rekisteröidään CAP-rekisteröintijärjestelmään ennen donanemabihoidon aloittamista.

Koulutusmateriaalien tarkoitus on antaa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille / potilasta hoitaville henkilöille tietoa ARIA (-E/-H) -muutosten kehittymisen mahdollisuudesta ja riskitekijöistä sekä merkeistä, oireista ja hoidosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava ennen lanseerausta ja sen jälkeen, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Kisunla on markkinoilla, kaikkien Kisunla-valmistetta todennäköisesti määräävien tai käyttävien terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden ja heistä huolehtivien henkilöiden on saatava käyttöönsä seuraavat koulutusmateriaalit:

- Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalit
- Potilaskortti

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalit:

Lääkettä määräävien lääkärien ja radiologien koulutusmateriaaleihin on sisällytettävä terveydenhuollon ammattilaisen opas sekä lääkärin tarkistuslista, joissa on seuraavat oleelliset osat:

Terveydenhuollon ammattilaisen opas:

- Tiedot donanemabihoidon valvotun saatavuuden ohjelman ehdoista. Donanemabihoitoa saavien potilaiden asianmukaisen hoidon varmistamiseksi donanemabihoito on annettava sellaisen moniammatillisen hoitotiimin valvonnassa, joka on saanut koulutuksen ARIA-muutosten havaitsemiseen ja hoitoon ja jolla on kokemusta infuusioreaktioiden toteamisesta ja hoidosta.
- Donanemabin käyttö saattaa aiheuttaa ARIA-muutoksia (-E tai -H), ja potilaita on neuvottava kääntymään lääkärin puoleen välittömästi, jos heillä ilmenee ARIA-muutoksiin viittaavia merkkejä tai oireita.
- ARIA-oireita voivat olla esimerkiksi päänsärky, oksentelu, tasapainohäiriöt, heitehuimaus, vapina, sekavuus, näköhäiriöt, puheen häiriöt, kognitiivisten toimintojen heikentyminen, tajunnantason muutokset ja kouristuskohtaukset, ja oireet voivat muistuttaa aivohalvauksen oireita.
- Sekä ARIA-E että ARIA-H voidaan luokitella magneettikuvien perusteella lieväksi, keskivaikeaksi tai vaikeaksi ja kliinisten oireiden perusteella oireiseksi tai oireettomaksi. Useimmat vakavat ARIA-reaktiot ilmaantuivat 12 viikon kuluessa hoidon aloituksesta. ARIA-E-tapauksissa voidaan harkita tavanomaista tukihoitoa, kuten kortikosteroideja.
- ARIA-E:n tai ARIA-H:n riskitekijöitä ovat hoitoa edeltäneet aivojen mikroverenvuodot, pinnallinen sideroosi ja ApoE ε4 -kantajuus (homotsygooteilla suurempi riski kuin heterotsygooteilla). Donanemabi on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, jotka ovat ApoE ε4 -heterotsygootteja tai ei-kantajia.
- ApoE ε4 -kantajuusstatus on välttämätöntä määrittää ennen donanemabihoidon aloitusta, jotta ARIA-muutosten kehittymisen riskiä voidaan arvioida.
- Donanemabihoidon aloittamisen ja jatkamisen on tapahduttava valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 esitetyn käyttöaiheen ja kohdassa 4.3 mainittujen vasta-aiheiden mukaisesti.
- Potilailla, joilla on ARIA-E- tai ARIA-H-muutoksia, on noudatettava valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 kuvattuja antosuosituksia ja hoidon lopettamissuosituksia.
- Donanemabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ARIA-H-tapahtumia ja yli 1 cm:n kokoisia aivoverenvuotoja. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa antitromboottisten lääkkeiden tai trombolyyttisten aineiden antamista donanemabia saaville potilaille, koska hoito voi suurentaa aivoverenvuodon riskiä kuten valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4. on kuvattu.
- Donanemabihoitoa ei saa aloittaa potilailla, jotka saavat parhaillaan antikoagulanttihoitoa.
- ARIA-muutosten mahdollisuus on huomioitava erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla on aivohalvaustyyppisiä oireita.
- ARIA voi aiheuttaa samanlaisia fokaalisia neurologisia puutosoireita kuin iskeeminen aivohalvaus. Iskeemistä aivohalvausta hoitavan lääkärin on ennen trombolyyttihoidon aloitusta

huomioitava mahdollisuus, että donanemabihoitoa saavan potilaan oireet johtuvat ARIA-muutoksista. Magneettikuvaus tai verisuonitukoksen havaitseminen voi auttaa toteamaan, että oireet johtuvat iskeemisestä aivohalvauksesta eivätkä ARIA-muutoksista, ja antaa tietoa, jonka perusteella voidaan tarvittaessa valita asianmukainen trombolyytti- tai trombektomiahoito.

- Potilaskortin tarkoitus ja käyttö, mukaan lukien se, että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukanaan ja esitettävä se terveydenhuollon ammattilaisille hätätilanteissa.

Lääkärin tarkistuslista:

Ennen hoidon aloitusta:

- Kaikkien potilaiden donanemabihoidon aloitus on tallennettava ”EU CAP-rekisteröintijärjestelmään”, joka on osa valvotun saatavuuden ohjelmaa.
- ApoE ε4 -kantajuusstatus on välttämätöntä määrittää, jotta ARIA-muutosten kehittymisen riskiä voidaan arvioida. Donanemabi ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilailla, jotka ovat ApoE ε4:n homotsygootteja kantajia (ks. valmisteyhteenvedo, kohta 4.1).
- Donanemabihoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti ja kerrottava lääkevalmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä.
- Patologisten beeta-amyloidimuutosten olemassaolo ja joko lievän, Alzheimerin taudin aiheuttaman kognitiivisen heikentymisen tai lievän, Alzheimerin taudin aiheuttaman dementian kliininen diagnoosi on varmistettava ennen donanemabihoidon aloitusta.
- Magneettikuvaus on tehtävä lähtötilanteessa (6 kuukauden sisällä ennen hoidon aloitusta) ARIA:n riskitekijöiden, kuten aivojen mikroverenvuotojen ja pinnallisen sideroosin, havaitsemiseksi. Donanemabin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla todetaan > 4 mikroverenvuotoa tai pinnallista sideroosia.
- Donanemabihoitoa ei saa aloittaa, jos hoidolle on jokin valmisteyhteenvedon kohdassa 4.3 mainittu vasta-aihe.

Seuranta hoidon aikana:

- Hoitoa jatketaan, kunnes amyloidiplakit ovat validoidulla menetelmällä vahvistetusti hävinneet (esim. 6 tai 12 kuukauden ajan, ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.1). Hoidon enimmäiskesto on 18 kuukautta, eikä sitä saa ylittää, vaikka plakkien poistumista ei vahvisteta.
- Magneettikuvaus on tehtävä ennen toista annosta, ennen kolmatta annosta, ennen neljättä annosta ja ennen seitsemättä annosta. Lisämagneettikuvaus on tehtävä vuoden kohdalla (ennen kahdettatoista annosta) potilailla, joilla on ARIA-tapahtumien riskitekijöitä kuten ApoE ε4 -heterotsygooteilla, ja potilailla, joilla on ollut hoidon aikana aiempia ARIA-tapahtumia.
- ARIA-muutosten ilmaantuessa on noudatettava valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 esitettyjä hoidon keskeyttämissuosituksia. Lisäksi on tehtävä magneettikuvaus, jos potilaalla ilmenee ARIA-oireita. Seurantamagneettikuvaus on tehtävä korjautumisen (ARIA-E) tai stabiloitumisen (ARIA-H) arvioimiseksi 2–4 kuukauden kuluttua siitä, kun tila on todettu.
- ARIA-E-tapauksissa voidaan harkita tavanomaista tukihoitoa, kuten kortikosteroideja.
- Päätöksen hoidon jatkamisesta tai hoidon pysyvästä lopetuksesta ARIA-E:n korjautumisen tai ARIA-H:n stabiloitumisen jälkeen on perustuttava kliiniseen arvioon, johon sisältyy riskitekijöiden uudelleenarviointi.
- Donanemabihoito on lopetettava pysyvästi, jos todetaan vakava ARIA-E, vakava ARIA-H, yli 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto tai uusiutuvia oireisia tai radiologisesti keskivaikeita tai vaikeita ARIA-tapahtumia.

Potilaskortti:

Tärkeimmät tiedot potilaalle / potilasta hoitaville henkilöille:

- Potilaan / potilasta hoitavan henkilön on pidettävä potilaskortti aina mukanaan, ja se on esitettävä potilaan hoitoon osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille, myös hätätilanteissa.
- Donanemabihoito voi aiheuttaa amyloidiin liittyviä poikkeavia kuvantamislöydöksiä (ARIA).

- ARIA-oireita voivat olla esimerkiksi päänsärky, sekavuus, heitehuimaus, näön muutokset, pahoinvointi, afasia, heikkous tai kouristuskohotukset.
- Potilaiden on hakeuduttava hoitoon tai otettava yhteyttä lääkäriin, jos ARIA-oireita ilmenee.
- Omaisen tai potilasta hoitavan henkilön yhteystiedot hätätilanteita varten.
- Lääkkeen määränneen lääkärin yhteystiedot.

Tärkeimmät tiedot potilaan hoitoon osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille:

- ARIA (joka voidaan todeta magneettikuvauksessa) voi aiheuttaa samankaltaisia fokaalisia neurologisia puutosoireita kuin iskeeminen aivohalvaus. Koska ARIA kehittyy yleisimmin donanemabihoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana, iskeemistä aivohalvausta hoitavan lääkärin on ennen trombolyyttihoidon aloitusta huomioitava mahdollisuus, että donanemabihoitoa saavan potilaan oireet johtuvat ARIA-muutoksista (lisätiedot, ks. Kisunla-valmisteyhteenvedo, kohta 4.4 Amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset (ARIA) ja Samanaikainen antitromboottinen hoito).

Valvotun saatavuuden ohjelma

Myyntiluvan haltijan on sovittava valvotun saatavuuden ohjelman yksityiskohdista kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja toteutettava ohjelma kansallisesti varmistaakseen, että valvotun saatavuuden ohjelma edistää donanemabin turvallista ja tehokasta käyttöä.

Valvotun saatavuuden ohjelma sisältää seuraavat keskeiset periaatteet, jotka sisällytetään jokaiseen järjestelmään kaikissa jäsenvaltioissa:

- (1) rajoittamalla donanemabin saatavuus ennalta valittuihin keskuksiin ja
- (2) toteuttamalla rekisteröintijärjestelmä, joka auttaa terveydenhuollon ammattilaisia
 - i. arvioimaan potilaiden soveltuvuus hoidolle,
 - ii. tarjoamaan nopean koulutusmateriaalien saatavuuden, ja
 - iii. varmistamaan materiaalien noudattamisen.

Valvotun saatavuuden ohjelma mahdollistaa keskusten ennakkovalinnan vaadituilla kriteereillä, kuten donanemabihoidon soveltuvuuden arvioinnin lääkettä määräävien lääkäreiden toimesta, validoidun aivojen amyloidipatologian arvioimiseksi käytettävän menetelmän saatavuuden, IV-infuusiovalmiuden, magneettikuvausvalmiuden (aikataulutettu ja aikatauluttamaton) ARIA-tapahtumien seurantaan ja pääsyn ApoE ε4 -testeihin. Tämän jälkeen lääkettä jaellaan/toimitetaan apteekkeihin valituissa keskuksissa, joissa lääkettä määräävät lääkärit ovat saaneet terveydenhuollon ammattihenkilöille tarkoitetun donanemabihoidon koulutusmateriaalin. Näiden keskusten lääkettä määräävät lääkärit käyttävät CAP-rekisteröintijärjestelmää ennen donanemabivalmisteen antamista potilaalle

- vakuuttaakseen, että he ovat saaneet ja ymmärtäneet vaaditun terveydenhuollon ammattilaisten koulutusoppaan,
- vahvistaakseen, että (anonymisoitu) potilas täyttää vaaditut valmisteyhteenvedon mukaiset kelpoisuuskriteerit,
- ja varmistaakseen, että potilaalle on kerrottu donanemabin riskeistä ja potilas on saanut potilaskortin.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Turvallisuusrekisteri ARIA:n kuvaamiseksi donanemabihoitoa saaneilla potilailla Myyntiluvan haltijan on toteutettava havainnointiin perustuva rekisteritutkimus donanemabiin liittyvien turvallisuustietojen keräämiseksi tavanomaisessa käytössä. Tutkimus keskittyy oireellisen ARIA:n (ensisijainen tavoite) sekä oireettoman ARIA:n (toissijainen tavoite) ilmaantuvuuden ja vakavuuden kuvaamiseen. Potilaita, joilla ilmenee ARIA-tapahtumia, seurataan interventoiden ja korjautumisen (ARIA-E) tai stabiloitumisen (ARIA-H) aikataulujen sekä pidemmän aikavälin kognitiivisten lopputulosten ja taudin etenemiseen kohdistuvan vaikutuksen arvioimiseksi. Lisäksi kuvataan yliherkkyystapahtumien ja kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus. Kallonsisäistä verenvuotoa arvioidaan myös potilasryhmässä, joka saa samanaikaisesti antitrombolyttista tai trombolyttista hoitoa.	Loppuraportti: 31. joulukuuta 2031
Toissijainen tietokantatutkimus donanemabihoitoa saaneiden potilaiden kuvaamiseksi Myyntiluvan haltijan on toteutettava toissijaisia tietokantoja hyödyntäen havainnointiin perustuva kohorttitutkimus, jonka tavoitteena on tuottaa tietoa donanemabista tavanomaisessa käytössä. Tutkimuksen painopiste on yliherkkyystapahtumien ja kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuuden kuvaamisessa, donanemabin käytön kuvaamisessa sekä toimenpiteiden, kuten MRI-tutkimusten, hoidetun potilasryhmän ja annostelukäytäntöjen arvioinnissa riskien minimointitoimenpiteiden tehokkuuden tueksi.	Loppuraportti: 31. joulukuuta 2030

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kisunla 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
donanemabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 350 mg donanemabia 20 ml:ssa (17,5 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappo (E 330), polysorbaatti 80 (E 433), natriumsitraatti (E 331), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

350 mg / 20 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Ei saa ravistaa.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/1926/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (jossa Blue Box -merkinnät)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kisunla 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
donanemabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioapullo sisältää 350 mg donanemabia 20 ml:ssa (17,5 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappo (E 330), polysorbaatti 80 (E 433), natriumsitraatti (E 331), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
350 mg / 20 ml
Monipakkaus: 2 (2 x 1) injektiopulloa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Ei saa ravistaa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektioapullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/1926/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ei Blue Box -merkintöjä)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kisunla 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
donanemabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioipullo sisältää 350 mg donanemabia 20 ml:ssa (17,5 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappo (E 330), polysorbaatti 80 (E 433), natriumsitraatti (E 331), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektioipullo, jossa 20 ml. Osa monipakkausta; ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Ei saa ravistaa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/1926/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kisunla 350 mg steriili konsentraatti
donanemabi
Laimennettuna i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

350 mg / 20 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kisunla 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten donanemabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kisunla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin saat Kisunla-valmistetta
3. Miten Kisunla annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kisunla-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kisunla on ja mihin sitä käytetään

Kisunla-valmisteen vaikuttava aine on donanemabi. Se kuuluu dementialääkkeiden ryhmään. Donanemabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka toimii samalla tavalla kuin elimistön tuottama oma proteiini. Donanemabi tunnistaa Alzheimerin tautiin liittyvän, beeta-amyloidiksi kutsutun proteiinin ja sitoutuu siihen. Sitoutuminen beeta-amyloidiproteiiniin stimuloi elimistön puolustusjärjestelmää, joka alkaa poistaa beeta-amyloidia aivoista.

Kisunla-valmistetta käytetään Alzheimerin taudin etenemisen hidastamiseen aikuisille, joiden aivoissa on poikkeavaa beeta-amyloidiproteiinin kertymistä, joilla on todettu joko lievä Alzheimerin taudin aiheuttama kognitiivinen heikentyminen (ajattelun, muistamisen ja päätöksenteon vaikeus) tai lievä Alzheimerin taudin aiheuttama dementia (älyllisen toimintakyvyn heikentyminen) ja joilla on yksi kopio apolipoproteiini E4 (ApoE ε4) -geenimuotoa tai jotka eivät ole tämän geenin kantajia. Terveydenhuollon ammattilainen tutkii, sopiiko Kisunla-valmiste sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin saat Kisunla-valmistetta

Älä käytä Kisunla-valmistetta

- jos olet allerginen donanemabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ollut aivoverenvuoto tai jos magneettikuvauksessa todetaan pistemäisiä verenvuotoja tai nestekertymiä aivoissa.
- jos sinulla on kontrolloimaton verenvuoto-ongelma.
- jos saat lääkkeitä (antikoagulantteja) verihyytymien estämiseksi.
- jos sinulla on muutoksia ja vaurioita aivojen valkeassa aineessa, joka muodostuu hermosyistä (hermosäikeistä).
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva kohonnut verenpaine.

- jos et voi käydä magneettikuvauksessa koska sinulla on suljetun tilan pelko (klaustrofobia), sinulla on metallisia implantteja tai sinulle on asennettu metallinen sydämen rytminhallintalaite (sydämentahdistin).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Kisunla-valmistetta.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kerro Kisunla-valmistetta sinulle antavalle terveydenhuollon ammattilaiselle välittömästi, jos epäilet allergista reaktiota Kisunla-infuusion (tiputuksen) aikana tai pian sen jälkeen. Sen oireita voivat olla punoitus, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, hikoilu, päänsärky, puristava tunne rinnassa, hengenahdistus ja verenpaineen muutokset (ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset (ARIA)

Kisunla voi aiheuttaa haittavaikutuksena amyloidiin liittyviä poikkeavia kuvantamislöydöksiä (ARIA-muutoksia). ARIA-muutoksia on kahta tyyppiä:

- Nesteen kertyminen yhdelle tai useammalle aivoalueelle (ARIA-E).
- Pistemäiset verenvuodot aivoissa tai aivojen pinnalla (ARIA-H).

ARIA-muutokset kehittyvät yleensä hoidon varhaisessa vaiheessa, useimmiten ensimmäisen 24 hoitoviikon aikana. Useimmilla ihmisillä ei ilmene oireita. Kisunla-hoidon aikana on kuitenkin todettu ARIA-tapauksia, joihin on liittynyt vakavia oireita, ja joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Nämä tapaukset ovat yleensä ilmenneet ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

ARIA-muutosten oireita voivat olla päänsärky, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, tasapainohäiriöt, heitehuimaus, vapina, näön muutokset, puheen häiriöt ja kouristuskohdaukset.

Kerro lääkärille heti, jos havaitset oireita, jotka saattavat viitata ARIA-muutoksiin.

ARIA-muutokset näkyvät aivojen magneettikuvauksessa. Sinulle on tehtävä aivojen magneettikuvaus enintään kuusi kuukautta ennen Kisunla-hoidon aloitusta, ennen toista annosta, ennen kolmatta annosta, ennen neljättä annosta ja ennen seitsemättä annosta. Lisämagneettikuvaus on tehtävä vuoden kohdalla (ennen kahdettatoista annosta), jos sinulla on yksi kopio ApoE ε4 -geenimuotoa tai sinulla oli ARIA-tapahtumia hoidon aikana. Lisäkuvauksia saatetaan tehdä milloin tahansa hoidon aikana, jos sinulle ilmaantuu ARIA-muutosten oireita.

Lääkäri saattaa päättää lopettaa Kisunla-hoitosi magneettikuvauslöydösten perusteella. Hoito saatetaan keskeyttää väliaikaisesti tai lopettaa pysyvästi.

ARIA-muutosten geneettiset riskitekijät

Joillakin ihmisillä on apolipoproteiini E4 (ApoE ε4) -niminen geeni. Heillä on muita suurempi ARIA-muutosten kehittymisen riski. Ennen Kisunla-hoidon aloitusta tutkitaan, onko sinulla ApoE ε4-geeni.

ARIA-muutosten muut riskitekijät

ARIA-muutosten kehittymisen riski saattaa olla muita suurempi ihmisillä, joilla on aikaisemmin ollut aivoverenvuoto. Aivoverenvuotojen esiintyminen tutkitaan ennen hoidon aloitusta tehtävässä magneettikuvauksessa.

Tau-määrittäminen

Sinulle saatetaan tehdä tau-proteiinipitoisuuden määrittäminen, jos lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi. Tau on toinen aivoissa esiintyvä proteiini, joka liittyy Alzheimerin taudin kehittymiseen. Kisunla saattaa tehosta paremmin, jos tau-proteiinin kertyminen on tietynasteista.

Lapset ja nuoret

Kisunla-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Sen käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Downin oireyhtymä

Potilaiden, joilla on Downin oireyhtymään liittyvä Alzheimerin tauti, ei pidä käyttää Kisunla-valmistetta. Sen käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Kisunla

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Ennen kuin saat Kisunla-valmistetta, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät veritilppamuodostusta estäviä lääkkeitä (antikoagulantteja). Kisunla-valmistetta ei saa käyttää näiden lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Kisunla-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla naisilla ei tunneta. Kisunla-valmisteen käyttöä raskauden aikana on vältettävä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkin Kisunla-valmisteen haittavaikutukset, kuten ARIA-oireet (esimerkiksi näön muutokset, tajunnantason muutokset ja kouristuskohtaukset), voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Kisunla sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 46 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 1 400 mg:n annos. Tämä vastaa 2 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Ennen kuin Kisunla annetaan, se sekoitetaan liuokseen, joka sisältää natriumia. Keskustele lääkärisi kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

Kisunla sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 16 mg polysorbaatti 80:tä per 1 400 mg:n annos, mikä vastaa noin 0,23 mg/kg. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Potilaskortti

Saat lääkäriltä potilaskortin, joka sisältää tärkeää tietoa turvallisuudesta. On tärkeää, että pidät potilaskortin aina mukana ja näytät sen läheisellesi tai sinusta huolehtiville henkilöille. Potilaskortti on näytettävä sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, myös ensiaputilanteissa.

3. Miten Kisunla annetaan

Kisunla annetaan terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Ennen Kisunla-hoidon aloitusta on tehtävä aivojen magneettikuvaus (enintään kuusi kuukautta aiemmin). Lisäksi on tutkittava, onko sinulla ApoE ε4-geeni (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).

Annostus

Kun Kisunla-hoito aloitetaan, saat ensimmäisellä infuusiokerralla 350 mg:n annoksen, toisella 700 mg:n annoksen ja kolmannella 1 050 mg:n annoksen, kerran neljässä viikossa. Sen jälkeen annos suurennetaan 1 400 mg:aan, joka annetaan neljän viikon välein.

Kisunla annetaan tiputuksena (infuusiona) käsivarren laskimoon, ja lääkkeen anto kestää vähintään 30 minuuttia. Jokaisen infuusion jälkeen sinua tarkkaillaan allergisten reaktioiden varalta vähintään 30 minuutin ajan.

Milloin Kisunla-hoito lopetetaan

Lääkäri päättää, kuinka kauan Kisunla-hoitoa jatketaan; hoidon kokonaiskesto ei kuitenkaan saa olla yli 18 kuukautta.

Jos saat enemmän Kisunla-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkkeen antaa terveydenhuollon ammattilainen. Jos epäilet saaneesi vahingossa enemmän Kisunla-valmistetta kuin sinun olisi pitänyt, ota yhteys lääkäriin.

Jos Kisunla-annos jää väliin

Jos Kisunla-hoitoa varten varattu aika jää väliin, varaa uusi aika mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **yli 1 käyttäjällä 10:stä**:

ARIA-tapaukset, joihin on liittynyt vakavia oireita; joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Oireita voivat olla päänsärky, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, tasapainohäiriöt, heitehuimaus, vapina, näön muutokset, puheen häiriöt, pyöritys, tajunnantason muutokset ja kouristuskohotukset.

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään 1 käyttäjällä 100:sta**:

Allerginen reaktio lääkkeenannon aikana tai pian sen jälkeen. Oireita voivat olla punastuminen, vilunväristykset, pahoinvointi, hikoilu, päänsärky, puristava tunne rinnassa, hengitysvaikeus, lihaskipu ja verenpaineen muutokset.

Jos näitä oireita ilmenee infuusion aikana, infuusio on keskeytettävä välittömästi.

Haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- aivojen turvotus tai nesteen kertyminen aivoihin (ARIA-E)
- verenvuoto aivoissa tai raudan kertyminen aivoihin (ARIA-H)
- päänsärky.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- verenvuoto aivoissa
- pahoinvointi
- oksentelu
- allergiset reaktiot ja muut infuusioon liittyvät reaktiot.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- äkillinen, vakava allerginen reaktio, johon liittyy hengitysvaikeus, turvotus, pyöritys, nopea sydämensyke, hikoilu ja tajunnanmenetys (anafylaktinen reaktio).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kisunla-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kisunla voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 3 vuorokauden ajan.

Tätä lääkettä ei saa käyttää, jos se on sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Kisunla-valmistetta ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveystieteiden ammattilainen on vastuussa käyttämättömän lääkevalmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kisunla sisältää

- Vaikuttava aine on donanemabi.
Yksi injektiopullo sisältää 350 mg donanemabia 20 ml:ssa (17,5 mg/ml).
- Muut aineet ovat sitruunahappo (E 330), polysorbaatti 80 (E 433), natriumsitraatti (E 331), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kisunla infuusiokonsentraatti liuosta varten on liuos kirkkaassa, lasisessa injektiopullossa. Liuoksen väri voi vaihdella värittömästä kellertävään tai ruskehtavaan. Pakkauskoot: 1 injektiopullo tai monipakkaus, jossa 2 injektiopulloa (2 kpl 1 injektiopullon pakkauksia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: +370 (5) 2649600

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-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 Pārštāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Laimennus ennen infuusion antoa laskimoon

1. Valmistele infuusioliuos aseptisesti valmiin liuoksen steriiliyden varmistamiseksi.
2. Anna donanemabin lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuuttia ennen valmistelua.
3. Tarkasta injektiopullon sisältö. Konsentraatin on oltava kirkasta ja väritöntä, kellertävää tai ruskehtavaa, eikä siinä saa näkyä hiukkasia. Muussa tapauksessa konsentraatti on hävitettävä.
4. Vedä tarvittava määrä donanemabia ruiskuun käyttäen sopivan kokoista neulaa ja ruiskuta valmiste infuusiopussiin.
 - 350 mg donanemabia: 20 ml
 - 700 mg donanemabia: 40 ml
 - 1 050 mg donanemabia: 60 ml
 - 1 400 mg donanemabia: 80 ml

Konsentraatin saa laimentaa vain infuusiopussiin, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Laimennuksen jälkeen lopullinen pitoisuus on noin 4 mg/ml – 10 mg/ml. Käytä laimennukseen ainoastaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

5. Sekoita kääntelemällä infuusiopussia varovasti ylösalaisin.

Laimennetun liuoksen anto

6. Infuusioletku on liitettävä valmisteltuun infuusiopussiin ja esitäytettävä. Infuusio on annettava vähintään 30 minuutin kestoisena.
7. Varmista infuusion lopuksi, että potilas on saanut koko annoksen: huuhtele infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä. Huuhtelu on tehtävä samalla nopeudella kuin Kisunla-valmisteiden anto. Aika, joka kuluu Kisunla-liuoksen huuhteluun infuusioletkusta, ei sisälly vähintään 30 minuutin infuusioaikaan.
8. Pidä potilas tarkkailussa vähintään 30 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Irrota pakkausselosteesta tämä osa ja pidä se mukana.

POTILASKORTTI KISUNLA (donanemabi) 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten Tärkeää turvallisuustietoa Amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset (ARIA) Pidä tämä kortti aina mukana.	Kisunla ja aivojen turvotuksen ja verenvuodon riski (ARIA) • Kisunla voi aiheuttaa haittavaikutuksena amyloidiin liittyviä poikkeavia kuvantamislöydöksiä (ARIA). • ARIA:n oireita voivat olla: – päänsärky – sekavuus – heitehuimaus
---	--

Tässä potilaskortissa on tärkeää tietoa, joka sinun on tiedettävä ennen Kisunla-hoidon aloittamista, sen aikana ja sen jälkeen. • Pidä tämä potilaskortti aina mukana ja näytä se sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille tai muille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat hoitoosi, myös hätätilanteissa. • Kerro kaikille sinua hoitaville lääkäreille, että sinua on hoidettu Kisunla-valmisteella (donanemabilla). Lääkärisi antaa sinulle pakkausselosteen. Jos näin ei ole tapahtunut, pyydä tätä. Lue pakkausseloste huolellisesti, säilytä se tulevaa käyttöä varten ja näytä se omaisellesi/potilasta hoitavalle henkilölle. Tärkeät yhteystiedot Nimesi: _____ Kisunla-lääkkeen määränneen lääkärin nimi: _____ Lääkärin puhelinnumero: _____ Omaisien tai potilasta hoitavan henkilön nimi (hätätilanteita varten): _____ Omaisien tai potilasta hoitavan henkilön puhelinnumero: _____	– näön muutokset – pahoinvointi – puhevaikeudet – heikkous – kouristuskohtaukset • Lääkärisi määrää magneettikuvauksen 6 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista, ennen toista annosta, ennen kolmatta annosta, ennen neljättä annosta ja ennen seitsemättä donanemabiannosta. Magneettikuvaus on tehtävä ennen kahdettatoista annosta, jos sinulla on yksi kopio ApoE ε4 -geenimuotoa tai sinulla on ARIA-tapahtumia hoidon aikana. Tämä on tavanomaista turvallisuuden seuranta ARIA-muutosten tarkistamiseksi, joten käy magneettikuvauksissa suunnitelman mukaan. Lisäkuvauksia voidaan tehdä hoidon aikana, jos lääkärisi katsoo ne tarpeellisiksi. Jos koet jonkin yllä mainituista oireista tai uusia neurologisia oireita (kuten heikkous, tunnottomuus, äkillinen persoonallisuuden muutos, koordinaatiohäiriöt tai puheen ja kielen häiriöt) hoidon jälkeen, hakeudu kiireesti lääkärin hoitoon, äläkä yritä hallita oireita itse. Hoitaville lääkäreillesi • ARIA (havaittu magneettikuvauksella) voi aiheuttaa paikallisia neurologisia puutoksia, jotka ovat samanlaisia kuin iskeemisessä aivohalvauksessa. • ARIA esiintyy yleisemmin donanemabihoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana. Iskeemistä aivohalvausta hoitavien lääkäreiden tulisi harkita, voivatko tällaiset oireet johtua ARIA-muutoksista ennen kuin he antavat trombolyyttistä hoitoa Kisunla-hoitoa saavalle potilaalle (katso lisätiedot Kisunla-valmisteen valmisteyhteenvedosta).
---	---