

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kisunla 350 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 350 mg de donanémab dans 20 mL (17,5 mg/mL).

Le donanémab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO, *Chinese Hamster Ovary*).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon de 20 mL contient 11,5 mg de sodium et 4 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile à diluer).

La solution est limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune ou légèrement marron avec un pH de 5,5 – 6,5 et une osmolarité d'environ 300 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le donanémab est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles neurocognitifs mineurs et de troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce), hétérozygotes ou non-porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (*ApoE $\epsilon 4$*) avec une pathologie amyloïde confirmée (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) avec un accès facilité à une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans les meilleurs délais. Le donanémab doit être administré sous la supervision d'une équipe pluridisciplinaire formée à la détection, à la surveillance et à la prise en charge des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA, *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*) et expérimentée dans la détection et la prise en charge des réactions liées à la perfusion.

Les patients traités par donanémab doivent recevoir la carte patient et être informés des risques du donanémab (voir également la notice).

Dépistage du gène ApoE ε4

Le génotype ApoE ε4 doit être évalué par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) disposant d'un marquage CE conforme à sa destination. Dans le cas où aucun DMDIV disposant d'un marquage CE n'est disponible, un autre test validé doit être utilisé (voir rubrique 5.1).

Le dépistage du statut de porteur pour l'allèle ε4 du gène ApoE doit être effectué avant l'initiation du traitement par donanémab afin d'évaluer le risque de développer une ARIA (voir rubriques 4.1 et 4.4). Avant le dépistage, les patients doivent recevoir les informations appropriées et avoir donné leur consentement, conformément aux directives nationales ou locales, le cas échéant.

Posologie

La pathologie bêta-amyloïde compatible avec la MA doit être confirmée par un test validé (par exemple par tomographie par émission de positrons [TEP], dans le liquide cébrospinal [LCS] ou tout autre méthode appropriée).

Le donanémab doit être administré toutes les 4 semaines. La dose recommandée de donanémab est de 350 mg pour la première administration, 700 mg pour la deuxième et 1 050 mg pour la troisième, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit être maintenu jusqu'à ce que les plaques amyloïdes soient éliminées (par exemple à 6 ou 12 mois, voir rubrique 5.1), après confirmation par une méthode validée. La durée maximale de traitement est de 18 mois, et ne doit pas être dépassée même si la clairance des plaques n'est pas confirmée.

La balance bénéfice-risque du traitement doit être réévaluée à intervalles réguliers pour chaque patient en tenant compte du taux de progression de la maladie.

Chez les patients évoluant vers une maladie d'Alzheimer à un stade modéré, l'arrêt du traitement doit être envisagé avant la fin de la période maximale de 18 mois de traitement.

Omission de dose

Si une perfusion est omise, reprendre l'administration dès que possible toutes les 4 semaines à la même dose.

Surveillance, suspension et arrêt de traitement en cas d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde

Le donanémab peut causer des ARIA, caractérisées soit par des ARIA avec œdèmes (ARIA-E), pouvant être observées à l'IRM par des œdèmes cérébraux ou des épanchements hémorragiques dans un sillon, soit par des ARIA avec dépôt d'hémossidérine (ARIA-H), qui incluent une microhémorragie cérébrale et une sidérose superficielle corticale. En plus des ARIA, des hémorragies intracérébrales supérieures à 1 cm de diamètre sont survenues chez des patients traités par donanémab.

Une IRM cérébrale récente (de moins de 6 mois) doit être disponible avant d'initier le traitement par donanémab pour évaluer le risque d'ARIA préexistante. Une IRM doit également être effectuée avant la seconde administration (à 1 mois), avant la troisième administration (à 2 mois), avant la quatrième administration (à 3 mois) et avant la septième administration (à 6 mois). Une IRM additionnelle doit être réalisée après un an de traitement (avant la douzième administration) pour les patients présentant des facteurs de risque d'ARIA tels que les hétérozygotes pour l'allèle ε4 du gène ApoE, et/ou les patients ayant des antécédents d'ARIA plus tôt durant le traitement. À tout moment du traitement, si un patient présente des symptômes évoquant une ARIA, un examen clinique incluant une IRM doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

Les recommandations de suspension ou d'arrêt de traitement pour les patients présentant des ARIA-E et des ARIA-H sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de dose pour les patients présentant des ARIA-E et des ARIA-H

Symptôme clinique	Sévérité ^a de l'ARIA-E et de l'ARIA-H à l'IRM		
	Légère	Modérée	Sévère
Asymptomatique	Envisager de suspendre le traitement	Suspendre le traitement	Arrêter le traitement
Symptomatique	Suspendre le traitement	Suspendre le traitement	Arrêter le traitement

^aVoir le Tableau 2 pour les critères de classification de sévérité radiographique des ARIA à l'IRM.

En cas d'ARIA asymptomatique légère, envisager de suspendre le traitement en fonction des caractéristiques radiographiques de l'ARIA, du nombre d'épisodes d'ARIA et de l'état clinique.

En cas d'ARIA asymptomatique modérée et d'ARIA symptomatique légère ou modérée, suspendre le traitement jusqu'à ce que l'IRM démontre une résolution radiographique (ARIA-E) ou une stabilisation (ARIA-H) et que les symptômes, si présents, disparaissent. Une IRM de suivi doit être réalisée 2 à 4 mois après l'identification initiale pour évaluer la résolution (ARIA-E) ou la stabilisation (ARIA-H). La reprise du traitement ou l'arrêt définitif après la résolution de l'ARIA-E et la stabilisation de l'ARIA-H doivent être guidés par le jugement clinique, incluant la réévaluation des facteurs de risque (voir rubrique 4.4). Un traitement symptomatique standard, incluant des corticostéroïdes, peut être envisagé en cas d'ARIA-E (voir rubrique 4.8).

En cas d'ARIA-H ou d'ARIA-E sévère sur le plan radiographique ou symptomatique, le traitement par donanémab doit être arrêté définitivement.

Le donanémab doit également être définitivement arrêté en cas d'ARIA-E cliniquement grave, d'ARIA-H grave ou d'hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm.

La décision de poursuivre le traitement chez les patients présentant des ARIA récurrentes doit être guidée par le jugement clinique. Le traitement par donanémab doit être arrêté en cas d'événements d'ARIA symptomatiques récurrents ou modérés à sévères sur le plan radiographique.

Populations particulières

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du donanémab dans la population pédiatrique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Mode d'administration

Le donanémab doit être administré par voie intraveineuse uniquement. Chaque flacon est à usage unique exclusivement. La solution diluée doit être administrée sur une période d'au moins 30 minutes. Les patients doivent être observés pendant au moins 30 minutes après la perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.
- Résultats d'une IRM réalisée avant l'initiation du traitement révélant une hémorragie intracérébrale, plus de 4 microhémorragies, une sidérose superficielle ou un œdème vasogénique (ARIA-E), ou d'autres anomalies évocatrices d'une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) (voir rubrique 4.4).

- Patients ayant des troubles de la coagulation non contrôlés de manière adéquate.
- Initiation chez des patients ayant un traitement anticoagulant en cours (voir rubrique 4.4).
- Maladie grave de la substance blanche (voir rubrique 4.4).
- Patients avec une hypertension insuffisamment contrôlée.
- Etats qui ne permettent pas l'évaluation par IRM, y compris la claustrophobie ou la présence d'implants métalliques (ferromagnétiques)/stimulateur cardiaque.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Programme d'accès contrôlé

Afin de promouvoir la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du donanémab, l'initiation du traitement chez tous les patients doit être effectuée par le biais d'un système d'enregistrement central mis en place dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé.

Matériels éducationnels

Les prescripteurs doivent connaître le matériel éducationnel destiné à la détection et à la prise en charge des ARIA, discuter des bénéfices et des risques du traitement par donanémab avec le patient/son entourage. Les examens par IRM et les signes ou symptômes des effets indésirables, ainsi que le moment où il faut consulter un professionnel de santé doivent être expliqués au patient. Le patient recevra la carte patient et devra la conserver tout le temps avec lui.

Pathologie bêta-amyloïde

La présence d'une pathologie bêta-amyloïde doit être confirmée par un test approprié avant initiation du traitement.

Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA)

Les ARIA-H se manifestent généralement en association avec des ARIA-E.

Des ARIA ont été très fréquemment observées dans les études cliniques portant sur le donanémab. Les ARIA apparaissent généralement au début du traitement et sont généralement asymptomatiques. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes rapportés associés à des ARIA peuvent inclure céphalées, confusion, nausées, vomissements, instabilité, sensations vertigineuses, tremblements, troubles visuels, troubles de la parole, aggravation de la fonction cognitive, altération de l'état de conscience et convulsions. Les symptômes associés aux ARIA se résolvent généralement spontanément (voir rubrique 4.8). Après un premier événement d'ARIA, le taux de récurrence à la reprise du traitement par donanémab est très fréquent : 24,3 % chez les patients ayant eu une ARIA-E et 35,9 % chez ceux ayant eu une ARIA-H (voir rubrique 4.8). Des cas graves d'ARIA ont été observés dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.8). Les ARIA peuvent être détectées par IRM et, bien que l'ARIA-E se résorbe généralement à l'imagerie, l'ARIA-H peut persister et se stabiliser.

La plupart des événements d'ARIA ont été observés pour la première fois dans les 24 semaines suivant le début du traitement. Les événements d'ARIA les plus graves sont survenus dans les 12 semaines suivant le début du traitement. L'accès à l'IRM doit être disponible pendant toute la période de traitement par donanémab. Compte tenu des facteurs de risque préexistants, les patients éligibles aux traitements anti-amyloïdes sont aussi à risque d'ARIA spontanées. Les ARIA doivent être considérées comme une étiologie possible des symptômes neurologiques.

Il convient d'évaluer le bénéfice du donanémab pour le traitement de la MA et le risque potentiel d'effets indésirables graves associés avec des ARIA lors de la décision d'initier le traitement par donanémab (voir rubrique 4.8).

Surveillance des ARIA par IRM

Il est recommandé d'effectuer une IRM cérébrale de référence avant l'initiation du traitement, suivie d'une surveillance régulière par IRM (voir rubrique 4.2). Une vigilance clinique accrue des ARIA est recommandée au cours des 24 premières semaines de traitement par donanémab.

Si un patient présente des symptômes évocateurs d'ARIA (voir rubrique 4.8), une évaluation clinique doit être réalisée, incluant des examens IRM supplémentaires (voir rubriques 4.2 et 4.4 « Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) »).

Recommandations de suspension et d'arrêt de traitement chez les patients présentant des ARIA

En cas d'apparition de symptômes d'ARIA-H, ces derniers survenant souvent en présence d'ARIA-E, leur prise en charge sera identique à celle des ARIA-E. Les recommandations de suspension et d'arrêt de traitement pour les patients présentant des ARIA-E et des ARIA-H sont fournies dans le Tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Le donanémab doit être définitivement arrêté en cas d'ARIA-E grave, d'ARIA-H grave, d'hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm, ou d'événements d'ARIA symptomatiques récurrents ou modérés à sévères sur le plan radiographique.

Sévérité radiographique

La sévérité radiographique des ARIA associée au donanémab a été classifiée selon les critères présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Critères de classification des ARIA à l'IRM

Type d'ARIA	Sévérité radiographique		
	Légère	Modérée	Sévère
ARIA-E	Hypersignaux FLAIR limitée au sillon et/ou à la substance blanche du cortex/sous-cortex à un seul endroit < 5 cm.	Hypersignaux FLAIR de 5 à 10 cm dans leur plus grande dimension ou atteinte de plusieurs sites, chacun mesurant < 10 cm.	Hypersignaux FLAIR > 10 cm associée à un gonflement gyral et à un effacement des sillons cérébraux. Un ou plusieurs sites d'atteinte distincts ou indépendants peuvent être notés.
ARIA-H microhémorragie	≤ 4 nouvelles microhémorragies	5 – 9 nouvelles microhémorragies	≥ 10 nouvelles microhémorragies
ARIA-H sidérose superficielle	1 nouvelle zone focale de sidérose superficielle ou l'extension d'une zone existante	2 nouvelles zones focales de sidérose superficielle ou l'extension de 2 zones existantes	> 2 nouvelles zones focales de sidérose superficielle ou l'extension de plus de 2 zones existantes

Abréviations : FLAIR = récupération par inversion avec atténuation du liquide ; ARIA-E = anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde-œdème/épanchements ; ARIA-H = anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde-hémorragie/dépôt d'hémosidérine.

Statut porteur du gène APOE ε4 et risque d'ARIA

Les porteurs du gène APOE ε4 ont une fréquence plus élevée (homozygotes plus que hétérozygotes) d'ARIA-E et ARIA-H, notamment d'ARIA graves et symptomatiques, par rapport aux non-porteurs. Le donanémab n'est pas indiqué chez les patients homozygotes pour l'allèle ε4 du gène ApoE (voir rubrique 4.1). Le dépistage du statut de porteur pour l'allèle ε4 du gène ApoE doit être effectué avant l'initiation du traitement afin d'informer du risque de développer une ARIA (voir rubrique 4.2). Avant

le dépistage, les prescripteurs doivent discuter du risque d'ARIA pour tous les génotypes avec les patients.

Augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale

La prudence s'impose lorsque l'administration du donanémab est envisagée chez les patients présentant des facteurs indiquant un risque accru d'hémorragie intracérébrale.

Des hémorragies intracérébrales supérieures à 1 cm de diamètre, notamment des événements d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par donanémab (voir rubrique 4.8).

Traitement antithrombotique concomitant

L'utilisation initiale de médicaments antithrombotiques (aspirine, autres antiplaquettaires ou anticoagulants) a été autorisée dans les études cliniques avec le donanémab. La majorité des expositions aux médicaments antithrombotiques concernaient l'acide acétylsalicylique.

Les patients qui ont reçu du donanémab et un médicament antithrombotique (acide acétylsalicylique, autres antiplaquettaires, ou anticoagulants), n'ont pas présenté d'augmentation de la fréquence de survenue des ARIA. Le nombre d'événements et l'exposition limitée aux médicaments antithrombotiques non-acétylsalicyliques limitent les conclusions définitives sur le risque d'ARIA ou d'hémorragie intracérébrale chez les patients prenant des médicaments antithrombotiques.

Dans la mesure où des hémorragies intracérébrales supérieures à 1 cm de diamètre ont été observées chez des patients recevant du donanémab et recevant des agents antithrombotiques, pendant le traitement par donanémab, une précaution supplémentaire doit être prise lorsqu'on envisage l'administration d'antithrombotiques ou d'un agent thrombolytique (par exemple, un activateur tissulaire du plasminogène) à un patient déjà traité par donanémab :

- Si un traitement anticoagulant devient nécessaire pendant le traitement par donanémab (par exemple en cas de survenue d'une thrombose artérielle, d'une embolie pulmonaire aiguë ou de toute autre situation mettant en jeu le pronostic vital), le traitement par donanémab doit être interrompu. Lorsque le traitement anticoagulant n'est plus indiqué sur le plan médical, le donanémab peut être repris. L'utilisation concomitante d'aspirine et d'autres antiplaquettaires est autorisée.
- Même si l'exposition aux agents thrombolytiques lors des études cliniques était limitée, il existe un risque plausible d'hémorragie intracrânienne sévère résultant de l'utilisation concomitante de thrombolytiques. L'utilisation d'agents thrombolytiques doit être évitée, sauf dans des situations où le pronostic vital est immédiatement engagé sans autre alternative possible (par exemple embolie pulmonaire avec compromission hémodynamique) lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques. La balance bénéfice/risque du traitement doit être réévaluée pour chaque patient par le médecin et le patient.

Les ARIA peuvent provoquer des déficits neurologiques focaux similaires à ceux observés dans un accident vasculaire cérébral ischémique. Les cliniciens qui traitent un accident vasculaire cérébral ischémique doivent déterminer si ces symptômes peuvent être dus à une ARIA avant d'administrer un traitement thrombolytique à un patient traité par donanémab. L'IRM ou l'identification d'une occlusion vasculaire peut aider à identifier l'étiologie de cet accident vasculaire cérébral ischémique plutôt qu'une ARIA et permettre l'utilisation de thrombolytiques ou de thrombectomie le cas échéant.

Le traitement par donanémab ne doit pas être instauré chez des patients ayant un traitement anticoagulant en cours (voir rubrique 4.3).

Autres facteurs de risque d'ARIA et d'hémorragie intracérébrale

Dans les études cliniques avec donanémab, la sécurité du donanémab n'a pas été établie chez les patients ayant une IRM avant le début du traitement montrant une ARIA-E, plus de 4 microhémorragies, plus d'une zone de sidérose superficielle, une maladie sévère de la substance blanche ou une hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm (voir rubrique 4.3).

Une fréquence plus élevée d'ARIA a été observée chez les patients ayant eu une microhémorragie cérébrale et/ou une sidérose superficielle avant le traitement. Le traitement par donanémab est contre-

indiqué chez les patients présentant une sidérose superficielle préexistante et chez les patients ayant plus de 4 microhémorragies préexistantes (voir rubrique 4.3).

La présence d'un allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE est associée à une AAC, laquelle augmente le risque d'hémorragie intracérébrale.

Balance bénéfice-risque individuelle basée sur la pathologie tau

La balance bénéfice-risque peut dépendre du niveau de protéine tau à l'initiation du traitement. Des niveaux d'efficacité numériquement plus élevés ont été observés chez les patients présentant un taux de protéine tau faible-moyen par rapport à un taux de protéine tau élevé (voir rubrique 5.1).

L'efficacité clinique chez les patients ne présentant pas ou de très faibles taux de protéine tau n'a pas été établie. L'évaluation de la présence d'une pathologie tau, si effectuée, doit être prise en compte dans les discussions sur la balance bénéfice/risque pour chaque patient.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été fréquemment rapportées avec l'administration du donanémab (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent, de manière peu fréquente, être sévères ou engager le pronostic vital et/ou inclure une anaphylaxie, et surviennent généralement pendant la perfusion ou dans les 30 minutes suivant la perfusion. Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion peuvent inclure un érythème, des frissons, des nausées, des vomissements, de la sudation, des céphalées, une oppression thoracique, une dyspnée, et des variations de la pression artérielle.

En cas de réactions graves liées à la perfusion, l'administration du donanémab doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être initié selon les indications cliniques.

Immunogénicité

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo, 88,1 % des patients traités par donanémab ont développé des anticorps anti-médicament (ADA, *anti-drug antibodies*) et tous les patients avec des ADA avaient des anticorps neutralisants. Tous les patients pour lesquels des réactions liées à la perfusion ont été rapportées avaient des ADA. Une titration en ADA plus élevée était associée à une incidence accrue de réactions liées à la perfusion/d'événements d'hypersensibilité immédiate.

Patients exclus des études cliniques (voir également rubrique 5.1)

Les patients ayant un syndrome de Down peuvent présenter un taux plus élevé d'événements d'AAC ou d'ARIA. Les patients ayant un syndrome de Down n'ont pas été étudiés dans les études cliniques avec le donanémab. La sécurité et l'efficacité du donanémab ne sont pas connues chez ses patients.

Sodium

Ce médicament contient 46 mg de sodium par dose de 1 400 mg, ce qui équivaut à 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Lorsqu'il est préparé avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la quantité de sodium apportée par le diluant de chlorure de sodium variera de 53 mg (pour une dose de 350 mg diluée à 10 mg/mL) à 956 mg (pour une dose de 1 400 mg diluée à 4 mg/mL), ce qui équivaut à entre 3 % et 48 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS. Cela s'ajoute à la quantité apportée par le médicament.

Polysorbate 80

Ce médicament contient 16 mg de polysorbate 80 par dose de 1 400 mg équivalent à environ 0,23 mg/kg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'est attendue sur la base des caractéristiques du donanémab.

Des ARIA-H et des hémorragies intracérébrales supérieures à 1 cm de diamètre ont été observées chez des patients recevant du donanémab. Par conséquent, lorsque l'administration d'antithrombotiques est envisagée, des précautions doivent être prises au regard du risque potentiellement accru d'hémorragies intracérébrales avec le donanémab (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du donanémab chez la femme enceinte. Une approche fondée sur les preuves n'a pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du donanémab pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le donanémab est excrété dans le lait maternel. Il est établi que l'immunoglobuline humaine G (IgG) est excrétée dans le lait maternel dans les premiers jours après la naissance, et diminue à de faibles concentrations peu de temps après. Par conséquent, un risque de transmission aux nourrissons allaités ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, l'utilisation du donanémab ne peut être envisagée pendant l'allaitement que si cliniquement nécessaire.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du donanémab sur la fertilité humaine. Aucune étude sur l'animal n'a été menée pour tester le donanémab concernant une altération potentielle de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le donanémab a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en cas de déficits neurologiques tels que des troubles visuels, une altération de l'état de conscience et des convulsions (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une étude clinique pivotale contrôlée *versus* placebo incluant des patients atteints de troubles neurocognitifs mineurs ou de troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (voir rubrique 5.1), un total de 853 adultes a reçu au moins une dose de donanémab. Parmi eux, 710 patients étaient dans la population de l'indication (hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE).

Concernant le statut porteur pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE4 des patients traités par donanémab, 29,9 % (255/853) étaient non porteurs, 53,0 % (452/853) étaient hétérozygotes et 16,8 % (143/853) étaient homozygotes. À l'exception des ARIA, le profil de sécurité était similaire pour tous les génotypes.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les ARIA-E (20,6 %), les ARIA-H (27,6 %) et les céphalées (14,6 %). Les effets indésirables graves les plus importants étaient les ARIA-E graves (1,3 %), les ARIA-H graves (0,3%), et l'hypersensibilité grave, y compris les

réactions liées à la perfusion (0,4 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées de manière peu fréquente (0,4 %) (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables issus des études cliniques portant sur le donanémab (Tableau 3) sont listés selon leur classe de systèmes d'organes avec la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, avec les effets indésirables les plus fréquents en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Microhémorragie Sidérose superficielle Céphalées	Hémorragie intracérébrale ^c	
Affections gastro-intestinales		Nausées Vomissements	
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réaction liée à la perfusion ^d Hypersensibilité	Réaction anaphylactique

^a Évaluée par IRM.

^b Les symptômes peuvent inclure céphalées, confusion, nausées, vomissements, instabilité, sensations vertigineuses, tremblements, troubles visuels, troubles de la parole, aggravation de la fonction cognitive, altération de l'état de conscience, et convulsions.

^c Inclut hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie cérébrale, hémorragie intracérébrale et accident vasculaire cérébral.

^d Les signes et symptômes de réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité peuvent inclure érythème, frissons, nausées, vomissements, sudation, céphalées, oppression thoracique, dyspnée et variations de la pression artérielle.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde dans la population de l'indication

Dans l'étude pivotale contrôlée *versus* placebo dans laquelle le donanémab a été administré à une posologie de 700 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières administrations, puis de 1 400 mg toutes les 4 semaines, des ARIA (ARIA-E ou ARIA-H) ont été observées chez 33 % (234/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE traités par donanémab, *versus* 13,5 % (98/728) des patients hétérozygotes et non porteurs sous placebo. Des ARIA graves ont été rapportées chez 1,4 % (10/710) des patients traités par donanémab. Des ARIA d'issue fatale dues au donanémab sont survenues de manière peu fréquente dans l'étude pivotale (0,4 %, trois patients). Les symptômes cliniques associés aux ARIA-E ont été résolus chez environ 80 % des patients. Les symptômes des ARIA-E peuvent inclure céphalées, confusion, nausées, vomissements, instabilité, sensations vertigineuses, tremblements, troubles visuels, troubles de la parole, aggravation de la fonction cognitive, altération de l'état de conscience, et convulsions.

Des ARIA-E ont été observées chez 20,6 % (146/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE traités par donanémab *versus* 1,8 % (13/728) des patients sous placebo. La sévérité radiographique maximale des ARIA-E était légère chez 6,2 % (44/710) des patients, modérée chez 12,7 % (90/710) des patients, et sévère chez 1,4 % (10/710) des patients. Des ARIA-E symptomatiques ont été rapportées chez 5,6 % (40/710) des patients traités par donanémab dans

l'étude pivotale. Le temps de résolution médian des ARIA-E était d'environ 8,3 semaines. Parmi les patients traités par donanémab avec des ARIA-E, environ 24,3 % (35/144) ont présenté plusieurs épisodes d'ARIA-E.

Des ARIA-H ont été observés chez 27,6 % (196/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE traités par donanémab *versus* 12,2 % (89/728) des patients sous placebo. La sévérité radiographique maximale des ARIA-H était légère chez 14,4 % (102/710) des patients, modérée chez 5,5 % (39/710) des patients, et sévère chez 7,6 % (54/710) des patients. Des ARIA-H symptomatiques ont été rapportées chez 1,1 % (8/710) des patients traités par donanémab *versus* 0,3 % (2/728) des patients sous placebo. Des ARIA-H isolées (c'est-à-dire, des ARIA-H chez des patients qui n'ont pas déjà présenté d'ARIA-E) ont été observées chez 12,4 % (88/710) des patients traités par donanémab *versus* 11,5 % (84/728) des patients sous placebo. Parmi les patients traités par donanémab avec des ARIA-H, environ 35,9 % (70/195) ont présenté plusieurs épisodes d'ARIA-H.

La majorité des premières ARIA radiographiques dans les études contrôlées *versus* placebo sont survenues au début du traitement (dans les 24 semaines suivant l'initiation du traitement), bien que les ARIA puissent survenir à tout moment et que les patients puissent avoir plus d'un épisode.

Un traitement symptomatique standard, incluant des corticostéroïdes, peut être envisagé en cas d'ARIA-E, mais l'efficacité du traitement n'a pas été établie.

Hémorragie intracrânienne dans la population de l'indication

Une hémorragie intracrânienne a été rapportée chez 1,4 % (10/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE après traitement par donanémab *versus* 0,8 % (6/728) des patients sous placebo. Parmi ces patients, une hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm a été observée chez 0,4 % (3/710) des patients traités par donanémab et chez 0,3 % (2/728) des patients sous placebo. De plus, chez un patient avec une sidérose superficielle préexistante et traité par donanémab dans l'étude pivotale, une ARIA-H d'issue fatale a été rapportée avec une hémorragie intracérébrale concomitante.

Statut porteur ApoE ε4 et risque d'ARIA

Dans l'étude pivotale, l'incidence globale des ARIA était plus faible chez les patients non-porteurs (24,7 % sous donanémab *versus* 12,0 % sous placebo) et chez les patients hétérozygotes (37,6 % sous donanémab *versus* 14,1 % sous placebo) que chez les patients homozygotes (55,9 % sous donanémab *versus* 21,9 % sous placebo). Parmi les patients traités par donanémab, des ARIA-E sont apparues chez 15,7 % des patients non porteurs et chez 23,2 % des patients hétérozygotes contre 41,3 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-E symptomatiques sont survenues chez 3,9 % des patients non porteurs et chez 6,6 % des patients hétérozygotes contre 8,4 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-H sont apparues chez 18,8 % des patients non porteurs et chez 32,5 % des patients hétérozygotes contre 50,3 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-H symptomatiques sont survenues chez 0,4 % des patients non porteurs, chez 1,5 % des patients hétérozygotes et chez 1,4 % des patients homozygotes. Des ARIA graves sont survenues chez 0,8 % des patients non porteurs et chez 1,8 % des patients hétérozygotes contre 2,8 % chez les patients homozygotes.

Réactions liées à la perfusion dans la population de l'indication

Dans l'étude pivotale contrôlée *versus* placebo, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 8,3 % des patients traités par donanémab, *versus* 0,4 % des patients sous placebo. Une réaction anaphylactique a été peu fréquemment rapportée (0,4 %). Des réactions graves liées à la perfusion ou une hypersensibilité grave sont survenues chez 0,4 % des patients traités par donanémab, *versus* 0,1 % des patients sous placebo.

Tous les patients rapportant des réactions liées à la perfusion avaient des ADA. Une titration en ADA plus élevée était associée à une incidence accrue de réactions liées à la perfusion/d'événements d'hypersensibilité immédiate.

La majorité des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité sont survenues au cours des 4 premières administrations de donanémab, bien qu'elles puissent survenir à tout moment.

Les arrêts de traitement chez les patients traités par donanémab comprenaient une réaction liée à la perfusion (3,5 %), une hypersensibilité (0,6 %), et une réaction anaphylactique (0,4 %), *versus* 0 arrêt de traitement dû à ces événements dans le groupe placebo.

La réintroduction du traitement a entraîné des réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité ultérieures chez environ 46,9 % des patients, avec une sévérité et des types de symptômes généralement similaires à ceux des événements initiaux.

La prise de médicaments prophylactiques avant les perfusions n'a pas empêché la récurrence des réactions liées à la perfusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#)*.

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 40 mg/kg (environ 2 800 mg pour une personne de 70 kg) ont été administrées. Des ARIA-E sont survenues chez 2 patients sur 4 ayant reçu cette dose et se sont résolues. En cas de surdosage, une surveillance par IRM et un traitement symptomatique peuvent être initiés si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, médicaments anti-démence, Code ATC : N06DX05

Mécanisme d'action

Le donanémab est un anticorps monoclonal d'immunoglobuline 1 (IgG1) ayant une forte affinité pour une forme modifiée de la séquence N-terminale tronquée de la protéine bêta-amyloïde (N3pE Aβ). N3pE Aβ est présente dans les plaques amyloïdes cérébrales à de faibles niveaux, et n'est pas détectée dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le donanémab se lie à N3pE Aβ et aide à la clairance des plaques par phagocytose médiée par les microglies.

Effets pharmacodynamiques

Le pourcentage de patients traités par donanémab qui a atteint la clairance des plaques amyloïdes (c'est-à-dire inférieure à 24,1 Centiloïdes) dans l'étude clinique TRAILBLAZER-ALZ 2 était de 32,5 % à la semaine 24, de 69,5 % à la semaine 52 et de 80,8 % à la semaine 76 dans la population de l'indication.

Dans l'étude TRAILBLAZER-ALZ 2, la différence entre le donanémab et le placebo concernant la variation du niveau d'amyloïde par rapport à l'inclusion à la semaine 76 a été statistiquement significative dans la population de l'indication (-89,24 Centiloïdes).

Dans l'étude TRAILBLAZER-ALZ 6, une réduction similaire des plaques amyloïdes a été observée à la semaine 24 à la posologie de 350 mg/700 mg/1 050 mg, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines par rapport à celle observée à la posologie étudiée dans l'étude pivotale de 700 mg pour les trois premières perfusions, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines.

L'exposition au donanémab a diminué avec l'augmentation de la titration en ADA. Une diminution de la protéine bêta-amyloïde a été observée quel que soit la titration en ADA. Aucune association n'a été observée entre la présence d'ADA et les résultats sur l'iADRS (*Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* ou échelle d'évaluation intégrée de la maladie d'Alzheimer) et la CDR-SB (*Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes* ou évaluation clinique de la démence – Somme des cases) (voir également rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Efficacité et sécurité cliniques

Etude de phase III TRAILBLAZER-ALZ 2

La sécurité et l'efficacité du donanémab ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III (TRAILBLAZER-ALZ 2). L'étude a été menée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et en groupes parallèles, chez des patients âgés de 60 à 85 ans atteints de MA symptomatique précoce (troubles neurocognitifs mineurs dus à la MA ou troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la MA, score MMSE de 20 à 28 inclus) et présentant des signes de pathologie bêta-amyloïde confirmés par tomographie par émission de positrons (TEP) amyloïde. Les patients présentaient également des signes de dépôts pathologiques de tau sur l'imagerie par TEP au flortaucipir.

Dans cette étude, 1 736 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir par perfusion intraveineuse, 700 mg de donanémab toutes les 4 semaines pour les 3 premières administrations, puis 1 400 mg toutes les 4 semaines (N = 860), ou un placebo (N = 876) pour une durée totale allant jusqu'à 72 semaines. 1 447 patients (83,4 %) de la population de l'indication ont été randomisés. L'administration a été poursuivie jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à la clairance des plaques amyloïdes, définie comme un taux de plaques inférieur à 25 Centiloïdes pour deux TEP amyloïdes consécutives ou d'une seule TEP démontrant un taux de plaques inférieur à 11 Centiloïdes. De plus, la suspension du traitement était autorisée en cas d'ARIA survenue sous traitement. Si les patients recevaient déjà au début de l'étude un traitement symptomatique (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChEI) et/ou un inhibiteur du N-méthyle D aspartate, mémantine), ces traitements pouvaient être poursuivis. Les traitements symptomatiques pouvaient être ajoutés ou modifiés durant l'étude, à la discrétion de l'investigateur. L'étude a exclu les patients présentant une ARIA-E préexistante, plus de 4 microhémorragies, plus d'une zone de sidérose superficielle, toute hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm ou une maladie sévère de la substance blanche.

À l'inclusion, l'âge moyen était de 73 (6,2) ans, avec une fourchette de 59 à 86 ans, le poids moyen était de 71,7 kg (15,7), avec un changement graduel et progressif des fonctions mnésiques pendant au moins 6 mois et un score d'évaluation de l'état mental (MMSE ou *Mini-Mental State Examination*) moyen de 22,29 (3,88). À l'inclusion, 59,4 % avaient un score MMSE < 24, 57,4 % étaient des femmes, 91,5 % étaient caucasiens, 5,7 % étaient d'origine hispanique ou latino, 6,0 % étaient asiatiques et 2,3 % étaient noirs. Sur le nombre total de patients randomisés, 29 % étaient non-porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE, 54 % étaient hétérozygotes et 17 % étaient homozygotes. 55,6 % des patients étaient sous AChEI et 20,3 % sous mémantine. 61,0 % des patients prenaient soit de l'AChEI, soit de la mémantine. La moyenne des Centiloïdes amyloïdes à l'inclusion était de 102,5 (34,5). À l'inclusion, 68,2 % des patients présentaient un niveau faible-moyen de protéine tau et 31,8 % un niveau élevé de protéine tau. Au total, 24,7 % des patients ont arrêté le traitement pendant l'étude. Parmi ces patients, 29,3 % étaient des patients du bras donanémab et 20,1 % des patients du bras placebo.

Il y avait deux populations d'analyse primaires basées sur le taux de protéine tau observé par imagerie TEP avec le flortaucipir au moment du dépistage : 1) une population avec un taux faible-moyen de protéine tau, et 2) une population totale (population avec un taux faible-moyen et élevé de protéine tau).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la modification du fonctionnement cognitif et fonctionnel, mesurée par le score *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* (échelle d'évaluation intégrée de la maladie d'Alzheimer) (iADRS) à la semaine 76 par rapport à l'inclusion. L'iADRS est une échelle d'évaluation intégrative du fonctionnement cognitif et fonctionnel composée d'éléments de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* (échelle d'évaluation de la maladie

d'Alzheimer - sous-échelle cognitive) (ADAS-Cog₁₃ : intervalles de scores 0 à 85), et de l'*Alzheimer's Disease Cooperative Study instrumental Activities of Daily Living* (échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne - étude coopérative de la maladie d'Alzheimer) (ADCS-iADL : intervalles de scores de 0 à 59), ces deux échelles mesurant les principaux domaines du continuum clinique de la maladie d'Alzheimer. Le score total varie de 0 à 144, les scores les plus bas indiquant des performances cognitives et fonctionnelles plus faibles. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la *Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes* (évaluation clinique de la démence – Somme des cases) (CDR SB), l'ADAS-Cog₁₃, et l'ADCS-iADL.

Des résultats importants pour la population de l'indication de l'étude, issus d'une analyse post hoc utilisant une méthode conservatrice pour le traitement des données manquantes sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Pour l'ensemble de la population, en utilisant la même méthode conservatrice, les différences entre le donanémab et le placebo dans la variation par rapport à l'inclusion pour l'iADRS étaient de 2,38 (IC à 95 % : 0,985 ; 3,782), et de -0,61 (IC à 95 % : -0,850 ; -0,366) pour la CDR-SB. L'effet était similaire dans la population globale et dans la population restreinte de l'indication.

Tableau 4 : Résultats de l'analyse d'efficacité à la semaine 76 de l'étude clinique TRAILBLAZER-ALZ 2 portant sur le donanémab dans la population de l'indication (hétérozygotes et non-porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE) par la méthode conservatrice pour la gestion des données manquantes^a

Critère d'évaluation clinique	Hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Moyenne à l'inclusion (ET)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion	-10,82	-13,47
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	2,65 (1,04 ; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Moyenne à l'inclusion (ET)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion	1,73	2,42
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog13 (MMRM)		
Moyenne à l'inclusion (ET)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion	5,67	7,03
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	-1,35 (-2,19 ; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Moyenne à l'inclusion (ET)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion	-4,91	-6,37
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	1,46 (0,50 ; 2,42)	

Abréviations : APOE ε4 = allèle de sous-type 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine de classe E ; CDR-SB = *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes* (évaluation clinique de la démence – Somme des cases) ; IC = intervalle de confiance ; Dona = donanémab ; iADRS = *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* (échelle d'évaluation intégrée de la maladie d'Alzheimer) ; MC = moindres carrés ; MMRM = modèle ajusté par mesures répétées à effets mixtes ; N = nombre de patients ; ET = écart-type.

^a Analyses réalisées dans la population en ITT (intention de traiter) qui comprenait l'ensemble des patients randomisés ; analyses de sensibilité post-hoc utilisant des méthodes conservatrices de gestion des données manquantes (imputations multiples avec retour au bras de référence et copie des incréments observés dans le bras de référence).

Population présentant un niveau de protéine tau faible à moyen

En utilisant une méthode conservatrice de gestion des données manquantes, la différence des moyennes ajustées par la méthode des moindres carrés entre le donanémab et le placebo était de 3,15 (32,2 %) (IC à 95 % : 1,738 ; 4,557) pour l'iADRS, et de -0,61 (32,0 %) (IC à 95 % : -0,891 ; -0,330) pour la CDR-SB à la semaine 76 dans la population présentant un niveau de protéine tau faible à moyen (588 patients sous donanémab *versus* 594 patients sous placebo).

Population présentant un niveau de protéine tau élevé

Selon une analyse post hoc en utilisant une méthode conservatrice de gestion des données manquantes, la différence des moyennes ajustées par la méthode des moindres carrés entre le donanémab et le placebo était de -0,41 (2,1 %) (IC à 95% : -2,518 ; 3,338) pour l'iADRS, et de -0,54 (16,0 %) (IC à 95 % : -1,014 ; -0,066) pour la CDR-SB à la semaine 76 dans la population présentant un niveau de protéine tau élevé (271 patients sous donanémab *versus* 281 patients sous placebo).

Etude de phase III TRAILBLAZER-ALZ 6

La posologie de 350 mg/700 mg/1 050 mg, suivie de 1 400 mg de donanémab toutes les 4 semaines a été évaluée dans une étude de phase IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, chez des adultes ayant une MA à un stade symptomatique précoce (troubles neurocognitifs mineurs dus à la MA ou troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la MA, score MMSE de 20 à 28 inclus) et présentant des signes de pathologie bêta-amyloïde confirmés par TEP amyloïde.

843 patients ont été randomisés à un ratio 1:1:1:1 au sein de 4 schémas posologiques de donanémab pour un total de 72 semaines : soit 700 mg pour les trois premières perfusions, puis 1 400 mg toutes les 4 semaines (n = 207), soit l'une des trois posologies alternatives (comprenant les schémas posologiques : 350 mg/700 mg/1 050 mg, suivie de 1 400 mg toutes les 4 semaines, n = 212), avec la même quantité de médicament totale administrée pour tous les schémas posologiques.

Le critère principal d'évaluation de cette étude était la proportion de participants avec apparition d'une ARIA-E à la semaine 24. Les résultats ont montré que 14 % des patients recevant 350 mg/700 mg/1050 mg, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines, contre 24 % recevant 700 mg/700 mg/700 mg, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines, ont présenté une ARIA-E à la semaine 24, soit un risque relatif inférieur de 41 %. Des réductions similaires des plaques amyloïdes ont été observées à 24 semaines dans tous les schémas posologiques.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le donanémab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le donanémab doit être administré par voie intraveineuse uniquement.

Distribution

Après une administration intraveineuse, le donanémab subit une élimination biphasique. Le volume central de distribution est de 3,36 L avec une variabilité interindividuelle de 18,7 %. Le volume périphérique de distribution est de 4,83 L, avec une variabilité interindividuelle de 93,9 %. Dans une étude de pharmacologie clinique, le rapport entre le liquide céphalorachidien et la concentration sérique était d'environ 0,2 %.

Biotransformation

Le donanémab est un anticorps monoclonal et il est attendu qu'il soit dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même manière qu'une IgG endogène, il n'y a donc pas de voies d'inhibition métabolique ou d'induction enzymatique. Il n'est pas attendu que le donanémab soit métabolisé par les enzymes métabolisantes des familles du cytochrome P450 responsable du métabolisme et de l'élimination des petites molécules, et ne produirait donc aucun métabolite actif.

Élimination

La demi-vie du donanémab est d'environ 12,1 jours. La clairance du donanémab était de 0,0255 L/h (24,9 % de variabilité interindividuelle).

Linéarité/non-linéarité

Le donanémab a montré une augmentation proportionnelle de la dose et une linéarité temporelle de l'exposition sérique dans l'intervalle de doses 350 mg à 1 400 mg.

Autres facteurs intrinsèques

La pharmacocinétique du donanémab n'a pas été impactée par l'âge (54-88), le sexe (55,0 % de femmes) ou l'origine ethnique (89,9 % caucasiens, 6,3 % asiatiques, 2,9 % noirs et 0,3 % amérindiens ou autres), d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Bien que le poids corporel (de 39 à 157 kg, moyenne de 74 kg) influe à la fois sur la clairance et le volume de distribution, les changements qui en résultent ne suggèrent pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose.

Immunogénicité

La clairance du donanémab augmente linéairement avec le log (titration en ADA). Cette augmentation de la clairance avec la titration a entraîné une diminution de 17 % de l'aire sous la courbe ou $ASC_{\tau,ss}$, et une diminution de 31 % de la concentration du médicament avant l'administration suivante ($C_{trough,ss}$) (voir rubriques 4.4 et 5.1). Bien que l'exposition au donanémab diminue avec l'augmentation de la titration en ADA, le développement d'ADA n'a pas été associé à la perte d'efficacité clinique du donanémab.

Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique du donanémab n'a pas été impactée par l'insuffisance rénale et hépatique selon l'analyse pharmacocinétique de la population. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant des insuffisances rénales ou hépatiques.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Des analyses exposition-réponse basées sur des modèles ont montré que le traitement par donanémab était associé à une réduction du déclin clinique sur l'iADRS et le CDR-SB. Une association entre la réduction des plaques bêta-amyloïdes par rapport à l'inclusion et le déclin clinique sur l'iADRS et le CDR-SB a également été observée.

De plus, une association basée sur un modèle entre le traitement par donanémab et les ARIA-E a été démontrée et des facteurs de risque ont été identifiés, tels que le génotype ApoE ε4, le nombre de microhémorragies à l'inclusion et la présence d'une sidérose superficielle à l'inclusion.

Pendant une période de suspension du traitement, les valeurs de TEP amyloïde ont commencé à augmenter avec un taux médian de 2,80 Centiloïdes/an.

Les expositions (C_{max} et ASC) ont proportionnellement augmenté avec des doses uniques de 350 à 2 800 mg (environ 2 fois la dose de 1 400 mg pour un poids corporel de 70 kg évalué dans l'étude pivotale), et avec des doses multiples de 350 à 1 400 mg. Une exposition similaire a été observée pour le schéma posologique de donanemab de 350 mg/700 mg/1 050 mg, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines, comparativement au schéma posologique de 700 mg pour les trois premières perfusions, puis de 1 400 mg toutes les 4 semaines, qui a permis d'établir l'efficacité clinique dans l'étude pivotale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à doses répétées. Aucune étude animale n'a été réalisée pour tester le potentiel de cancérogénicité, de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction ou d'altération de la fertilité du donanémab.

Une évaluation de toutes les données fondée sur les preuves, y compris une évaluation de la biologie de la cible (résidant uniquement dans les plaques amyloïdes Aβ déposées), de la nature du produit (spécificité élevée de la molécule d'anticorps monoclonal pour la cible, et composition d'acides aminés et de monosaccharides naturelle), du mécanisme d'action (clairance phagocytaire des plaques amyloïdes dans le système nerveux central) et du manque d'effets dans les études toxicologiques, suggère un faible potentiel de risque de toxicité pour la reproduction ou de cancérogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique (E 330)
Polysorbate 80 (E 433)
Citrate de sodium (E 331)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Kisunla contient du polysorbate 80. Les polysorbates sont connus pour augmenter le taux d'extraction de phtalate di(2-éthylhexyle) ou DEHP depuis le chlorure de polyvinyle (PVC). Les matériaux utilisés pour la préparation et l'administration de la solution à diluer de donanémab ne doivent pas contenir de DEHP.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

Conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C) jusqu'au moment de l'utilisation.

Peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à température ambiante (jusqu'à 25°C).

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Ne pas congeler ni secouer.

Solution diluée pour perfusion

Utilisez la solution à diluer préparée immédiatement.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, conservez la solution à diluer de donanémab au réfrigérateur (2°C à 8°C) jusqu'à 72 heures ou jusqu'à 12 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C), si la dilution a bien été réalisée à l'aide d'une technique aseptique.

Les temps de stockage comprennent la durée de la perfusion.

Ne congelez pas la solution à diluer de donanémab.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kisunla est conditionné en flacon à dose unique de 20 mL en verre, transparent, de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc de chlorobutyle et opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène, emballé individuellement dans un carton.

Boîtes de 1 flacon et emballages multiples de 2 flacons (2 boîtes de 1). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Kisunla contient du polysorbate 80 ; par conséquent, un matériel approprié pour la préparation et l'administration doit être utilisé (voir rubrique 6.2). La solution pour perfusion de donanémab doit être préparée et administrée par un professionnel de santé qualifié à l'aide d'une technique aseptique.

Laisser le donanémab s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant la préparation.

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'un contrôle visuel visant à détecter la présence de particules et de décoloration avant l'administration, quand la solution et le récipient le permettent.

N'utilisez pas le donanémab s'il est trouble ou s'il y a des particules visibles.

Le donanémab est administré par perfusion intraveineuse après dilution et préparation dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Préparation du donanémab

Dose de Kisunla (mg)	Volume de Kisunla (mL)	Volume de solution injectable (mL) de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)	Volume final de la solution diluée à perfuser (mL)	Concentration finale de la solution diluée (mg/mL) ^a
350 mg	20 mL	15 mL à 67,5 mL	35 mL à 87,5 mL	350 mg/87,5 mL (4 mg/mL) à 350 mg/35 mL (10 mg/mL)
700 mg	40 mL ^b	30 mL à 135 mL	70 mL à 175 mL	700 mg/175 mL (4 mg/mL) à 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1 050 mg	60 mL ^c	45 mL à 202,5 mL	105 mL à 262,5 mL	1 050 mg/262,5 mL (4 mg/mL) à 1 050 mg/105 mL (10 mg/mL)
1 400 mg	80 mL ^d	60 mL à 270 mL	140 mL à 350 mL	1 400 mg/350 mL (4 mg/mL) à 1 400 mg/140 mL (10 mg/mL)

^a concentration finale de 4 mg/mL à 10 mg/mL

^b 2 flacons de Kisunla

^c 3 flacons de Kisunla

^d 4 flacons de Kisunla

Retourner doucement la poche de perfusion pour mélanger.

La solution diluée doit être administrée sur une période d'au moins 30 minutes. Administrer toute la solution pour perfusion.

A la fin de la perfusion, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Les patients doivent être observés pendant au moins 30 minutes après la perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Kisunla dans chaque État Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du matériel éducationnel, incluant le plan de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme avec l'autorité nationale compétente. Le titulaire de l'AMM doit également convenir des détails du Programme d'Accès Contrôlé (PAC).

L'objectif du programme d'accès contrôlé est de promouvoir l'utilisation sûre et efficace du donanémab en confirmant la correcte sélection des patients en fonction de l'indication ou du

diagnostic pertinent, du profil génétique du patient et de la disponibilité d'un accès à l'IRM. Tous les patients doivent être enregistrés dans le système d'enregistrement du PAC avant initiation du traitement par donanémab.

Les matériels éducationnels ont pour objectif de sensibiliser les professionnels de santé et les patients/leur entourage sur les facteurs de risque et du potentiel développement d'ARIA (-E/-H), incluant les signes, les symptômes et la prise en charge.

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que, dans chaque État Membre dans lequel Kisunla est commercialisé, avant et après son lancement, tous les professionnels de santé et les patients/leur entourage susceptibles de prescrire/recevoir Kisunla aient accès et ont reçu les matériels éducationnels suivants :

- Matériels éducationnels pour les professionnels de santé
- Carte patient

Matériels éducationnels pour les professionnels de santé :

Le matériel éducationnel destiné aux prescripteurs et aux radiologues doit contenir un guide pour les professionnels de santé et une checklist pour les prescripteurs, comprenant les éléments clés suivants :

Guide pour les professionnels de santé :

- Informations sur les conditions du PAC du donanémab. Le traitement par donanémab doit être administré sous la supervision d'une équipe pluridisciplinaire formée à la surveillance et à la prise en charge des ARIA et expérimentée dans la détection et la prise en charge des réactions liées à la perfusion, afin de garantir une prise en charge appropriée des patients traités par donanémab.
- L'utilisation du donanémab peut provoquer des ARIA (-E ou -H), et les patients doivent être informés qu'il faut consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes d'ARIA apparaissent.
- Les symptômes d'ARIA peuvent inclure, sans s'y limiter, céphalées, vomissements, instabilité, sensations vertigineuses, tremblements, confusion, troubles visuels, troubles de la parole, aggravation de la fonction cognitive, altération de l'état de conscience, et convulsions, et peut imiter un accident vasculaire cérébral ou des symptômes similaires à ceux d'un accident vasculaire cérébral.
- ARIA -E et -H peuvent tous deux être classés comme légers, modérés ou sévères sur la base de l'IRM, et comme symptomatiques ou asymptomatiques sur la base des symptômes cliniques. Les événements d'ARIA les plus graves sont survenus dans les 12 semaines suivant le début du traitement. Un traitement symptomatique standard, incluant des corticostéroïdes, peut être envisagé en cas d'ARIA-E.
- Les facteurs de risque d'ARIA-E ou -H incluent microhémorragie cérébrale avant traitement, sidérose superficielle et statut porteur pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE (homozygotes plus à risque que hétérozygotes) par rapport aux non-porteurs. Le donanémab est indiqué chez les patients hétérozygotes ou non-porteurs APOE $\epsilon 4$.
- Le dépistage du statut porteur pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE est obligatoire avant d'initier le traitement par donanémab afin d'informer sur le risque de développer une ARIA.
- Le traitement par donanémab doit être initié ou poursuivi conformément à l'indication et aux contre-indications décrites respectivement en rubriques 4.1 et 4.3 du RCP.
- Les recommandations de suspension et d'arrêt de traitement pour les patients présentant des ARIA-E et des ARIA-H doivent être suivies comme décrit en rubrique 4.2 du RCP.
- Des événements d'ARIA-H et d'hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm ont été rapportés chez des patients sous traitement par donanémab. Une précaution doit être prise lorsqu'on envisage l'administration d'antithrombotiques ou d'un agent thrombolytique à un patient traité par donanémab, car cela peut augmenter le risque d'hémorragie cérébrale comme décrit à la rubrique 4.4 du RCP.

- Le traitement par donanémab ne doit pas être instauré chez des patients ayant un traitement anticoagulant en cours.
- Les ARIA doivent être prises en compte dans le diagnostic différentiel des patients présentant des symptômes similaires à ceux d'un accident vasculaire cérébral.
- Les ARIA peuvent provoquer des déficits neurologiques focaux similaires à ceux observés lors d'un accident vasculaire cérébral ischémique. Les cliniciens qui traitent un accident vasculaire cérébral ischémique doivent déterminer si ces symptômes peuvent être dus aux ARIA avant d'administrer un traitement thrombolytique à un patient traité par donanémab. L'IRM ou l'identification d'une occlusion vasculaire peut aider à identifier l'étiologie de l'accident vasculaire cérébral ischémique plutôt qu'une ARIA et permettre l'utilisation de thrombolytiques ou de thrombectomie le cas échéant.
- L'objectif et l'utilisation de la carte patient, y compris l'importance de porter la carte en tout temps et de la fournir aux professionnels de la santé en cas d'urgence.

Checklist pour les prescripteurs :

Avant l'instauration du traitement :

- L'initiation du traitement par donanémab chez tous les patients doit être tracée dans le « système d'enregistrement du PAC de l'UE » mis en place dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé.
- Le dépistage du statut porteur pour l'allèle ε4 du gène ApoE est obligatoire avant d'initier le traitement par donanémab afin d'informer sur le risque de développer une ARIA. L'utilisation du donanémab chez les patients homozygotes pour l'allèle ε4 du gène ApoE n'est pas indiquée (voir rubrique 4.1 du RCP).
- Les patients traités par donanémab doivent recevoir la carte patient et être informés des risques associés à ce médicament.
- La présence d'une pathologie bêta-amyloïde et un diagnostic clinique de troubles neurocognitifs mineurs dus à la MA ou de troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la MA, doivent être confirmés avant de commencer le traitement par donanémab.
- Une IRM doit être réalisée avant l'initiation du traitement (dans les 6 mois précédant le début du traitement) pour vérifier les facteurs de risque d'ARIA, incluant la présence d'une microhémorragie cérébrale et d'une sidérose superficielle. L'utilisation du donanémab chez les patients présentant > 4 microhémorragies ou une sidérose superficielle est contre-indiquée.
- Le traitement par donanémab ne doit pas être initié conformément aux contre-indications décrites en rubrique 4.3 du RCP.

Surveillance pendant le traitement :

- Le traitement doit être maintenu jusqu'à clairance des plaques amyloïdes (par exemple à 6 ou 12 mois, voir rubrique 5.1 du RCP), confirmée par une méthode validée. La durée maximale de traitement est de 18 mois, et ne doit pas être dépassée, même si la clairance des plaques n'est pas confirmée.
- Les IRM doivent être effectuées avant la seconde administration, avant la troisième, avant la quatrième et avant la septième administration. Une IRM additionnelle doit être réalisée après un an de traitement (avant la douzième administration) pour les patients présentant des facteurs de risque d'ARIA tels que les hétérozygotes pour l'allèle ε4 du gène ApoE, et les patients ayant des antécédents d'ARIA plus tôt durant le traitement.
- En cas d'ARIA, suivre les recommandations de suspension de traitement décrites en rubrique 4.2 du RCP. Une IRM supplémentaire est indiquée en cas de symptômes d'ARIA. Une IRM de suivi doit être réalisée pour évaluer la résolution (ARIA-E) ou la stabilisation (ARIA-H) 2 à 4 mois après l'identification initiale.
- Un traitement symptomatique standard, incluant des corticostéroïdes, peut être envisagé en cas d'ARIA-E.
- La reprise du traitement ou l'arrêt définitif après la résolution de l'ARIA-E et la stabilisation de l'ARIA-H doivent être guidés par le jugement clinique, incluant la réévaluation des facteurs de risque.

- Le donanémab doit être définitivement arrêté en cas d'ARIA-E grave, d'ARIA-H grave, d'hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm, ou d'événements d'ARIA symptomatiques récurrents ou modérés à sévères sur le plan radiographique.

Carte patient :

Éléments clés destinés aux patients/leur entourage :

- La carte patient doit être conservée en permanence par le patient ou son entourage et doit être partagée avec les autres professionnels de santé impliqués dans son traitement, y compris en cas d'urgence.
- Le traitement par donanémab peut provoquer des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA).
- Les symptômes d'ARIA peuvent inclure maux de tête, confusion, sensations de vertige, troubles visuels, nausées, troubles du langage, faiblesse ou convulsions.
- Les patients doivent consulter un médecin si des symptômes d'ARIA apparaissent.
- Les coordonnées d'urgence d'un membre de la famille ou de son entourage.
- Les coordonnées du prescripteur.

Éléments clés destinés aux professionnels de santé impliqués dans le traitement du patient :

- Les ARIA (détectées par IRM) peuvent provoquer des déficits neurologiques focaux similaires à ceux observés dans un accident vasculaire cérébral ischémique. Étant donné que les ARIA surviennent plus fréquemment au cours des 6 premiers mois de traitement par donanémab, les cliniciens qui traitent un accident vasculaire cérébral ischémique doivent déterminer si ces symptômes peuvent être dus aux ARIA avant d'administrer un traitement thrombolytique à un patient traité par donanémab (pour plus de détails, voir rubrique 4.4 concernant les ARIA et les traitements antithrombotiques concomitants du RCP de Kisunla).

Programme d'accès contrôlé

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, en accord avec chaque autorité nationale compétente, définir les détails du Programme d'Accès Contrôlé (PAC) et mettre en place ce programme au niveau national pour s'assurer qu'il garantit une utilisation sûre et efficace du donanémab.

Le Programme d'Accès Contrôlé comprend les principes clés suivants, qui seront incorporés dans chaque système pour tous les États membres :

- (1) Restreindre l'accès au donanémab aux centres présélectionnés et
- (2) Implémenter un système d'enregistrement pour permettre au professionnel de santé de :
 - i. Évaluer l'éligibilité du patient,
 - ii. Fournir un accès rapide aux documents éducationnels et
 - iii. Confirmer le respect aux matériels éducationnels.

Le PAC permet la présélection des centres présentant les critères requis, avec des prescripteurs capables d'évaluer l'éligibilité au donanémab, avec un accès à une méthode validée pour évaluer la pathologie amyloïde cérébrale, à des perfusions IV, à l'IRM (de façon programmée et non programmée) pour surveiller les ARIA et un accès au dépistage du gène *APOE ε4*. La distribution sera ensuite limitée aux pharmacies de ces centres sélectionnés avec des prescripteurs affiliés, qui ont reçu le matériel éducationnel pour les professionnels de santé sur le traitement par donanémab. Avant initiation de donanémab, les prescripteurs de ces centres devront utiliser le système d'enregistrement pour :

- attester de la réception et de la compréhension du guide requis pour les professionnels de santé,
- confirmer que le patient (anonymisé) répond aux critères d'éligibilité requis par le RCP,

- et vérifier que le patient a bien été informé des risques inhérents au donanémab et a reçu la carte patient.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Registre concernant la tolérance pour caractériser les ARIA chez les patients traités par donanémab Le titulaire de l'AMM doit réaliser une étude observationnelle de registre pour fournir des données de sécurité sur le donanémab dans la pratique courante, en mettant l'accent sur la caractérisation de l'incidence et de la gravité des ARIA symptomatiques (objectif principal) et asymptomatiques (objectif secondaire). Les patients présentant des événements d'ARIA seront suivis pour évaluer les interventions et les délais de résolution (ARIA-E) ou de stabilisation (ARIA-H), de même que les résultats sur les fonctions cognitives à plus long terme et l'impact sur la progression de la maladie. De plus, l'incidence des événements d'hypersensibilité et d'hémorragie intracrânienne devra être décrite. Les hémorragies intracrâniennes devront aussi être évaluées dans le sous-groupe de patients recevant des médicaments antithrombotiques ou des agents thrombolytiques concomitants.	Rapport final : 31 décembre 2031
Étude des bases de données secondaires pour caractériser les patients traités par donanémab Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser une étude de cohorte observationnelle à l'aide de bases de données secondaires visant à fournir des données sur le donanémab dans la pratique courante. L'objectif de cette étude est de caractériser l'incidence des événements d'hypersensibilité et des événements d'hémorragie intracrânienne, de décrire l'utilisation du donanémab et d'évaluer des mesures telles que la mise en place de l'IRM, la population de patients traités et les paradigmes posologiques pour soutenir l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques.	Rapport final : 31 décembre 2030

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI – FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kisunla 350 mg solution à diluer pour perfusion
donanémab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 350 mg de donanémab dans 20 mL (17,5 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique (E 330) ; polysorbate 80 (E 433) ; citrate de sodium (E 331) ; saccharose ;
eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
350 mg/20 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.
Ne pas secouer.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1926/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (avec Blue Box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kisunla 350 mg solution à diluer pour perfusion
donanémab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 350 mg de donanémab dans 20 mL (17,5 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique (E 330) ; polysorbate 80 (E 433) ; citrate de sodium (E 331) ; saccharose ;
eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
350 mg/20 mL
Emballage multiple : 2 flacons (2 boîtes de 1).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.
Ne pas secouer.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1926/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI INTERMÉDIAIRE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (sans Blue Box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kisunla 350 mg solution à diluer pour perfusion
donanémab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 350 mg de donanémab dans 20 mL (17,5 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique (E 330) ; polysorbate 80 (E 433) ; citrate de sodium (E 331) ; saccharose ; eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon de 20 mL. Fait partie d'un emballage multiple, ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation intraveineuse après dilution.

À usage unique exclusivement.

Ne pas secouer.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1926/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kisunla 350 mg solution stérile à diluer
donanémab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

350 mg/20 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kisunla 350 mg solution à diluer pour perfusion donanémab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Kisunla et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Kisunla
3. Comment Kisunla est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kisunla
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kisunla et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Kisunla est le donanémab. Elle fait partie d'un groupe de médicaments appelés « médicaments anti-démence ». Le donanémab est un anticorps monoclonal qui agit comme une protéine que votre corps produit naturellement. Le donanémab reconnaît et se lie spécifiquement à une protéine appelée bêta-amyloïde, qui est impliquée dans la maladie d'Alzheimer. Par la liaison avec ces protéines bêta-amyloïde, le système immunitaire sera stimulé et les éliminera.

Kisunla est utilisé pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer chez les adultes présentant une accumulation anormale de protéines bêta-amyloïdes dans le cerveau et qui présentent soit des troubles neurocognitifs mineurs (difficulté à penser, à se souvenir et à prendre des décisions), soit des troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger (perte de la fonction intellectuelle) dus à la maladie d'Alzheimer, et qui portent une copie d'un gène appelé apolipoprotéine E4, également connue sous le nom d'ApoE ε4, ou les adultes qui n'en sont pas porteurs.

Votre professionnel de santé réalisera des examens pour s'assurer que Kisunla est adapté pour vous.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Kisunla

Ne prenez jamais Kisunla

- si vous êtes allergique au donanémab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez déjà eu des saignements dans le cerveau ou si une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) montre de petites zones de saignement ou de liquide dans le cerveau ;
- si vous avez des problèmes de saignements non contrôlés ;
- si vous recevez des médicaments (anticoagulants) pour prévenir les caillots sanguins ;
- si vous êtes atteint de changements et altération de la substance blanche dans votre cerveau, la substance claire qui contient des fibres nerveuses (structurée comme des filaments) ;
- si vous avez une hypertension artérielle non contrôlée

- si vous ne pouvez pas réaliser d'IRM en raison d'une peur des espaces fermés (claustrophobie), ou de la présence d'implants métalliques ou si vous avez un dispositif métallique de contrôle du rythme cardiaque (pacemaker).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Kisunla.

Réactions liées à la perfusion

Contactez immédiatement le professionnel de santé qui vous a prescrit Kisunla si vous présentez une réaction allergique pendant ou juste après avoir reçu la perfusion (goutte à goutte) de Kisunla. Ces symptômes peuvent inclure rougeur, frissons, nausées, vomissements, sueurs, maux de tête, oppression thoracique, essoufflement et modifications de la pression artérielle (voir également rubrique 4, « Effets indésirables éventuels »).

Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA)

Kisunla peut provoquer un effet indésirable appelé anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA). Il existe deux types d'ARIA :

- accumulation de liquide dans une ou plusieurs zones du cerveau (ARIA-E).
- zones de saignement dans le cerveau, ou sur sa surface (ARIA-H).

L'ARIA est un effet indésirable qui apparaît généralement au début du traitement, normalement au cours des 24 premières semaines de traitement. La plupart des personnes ne présentent pas de symptôme. Cependant, des cas d'ARIA ayant entraîné des symptômes graves sont survenus pendant le traitement par Kisunla. Certains de ces cas ont été d'issue fatale. Ces cas sont généralement survenus dans les 12 semaines suivant le début du traitement.

Les symptômes d'ARIA incluent maux de tête, confusion, nausées, vomissements, pertes d'équilibre, sensations vertigineuses, tremblements, troubles visuels, troubles de la parole, convulsions (spasmes).

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes qui pourraient être des signes d'ARIA.

Les ARIA sont visibles à l'IRM cérébrale. Votre médecin planifiera des examens par IRM dans les 6 mois avant initiation du traitement, avant la deuxième administration, avant la troisième, avant la quatrième et avant la septième administration. Une IRM avant la douzième administration (à un an de traitement) devra être réalisée si vous portez une copie du gène *ApoE ε4* ou si vous avez présenté une ARIA pendant le traitement. Des examens additionnels pourront être réalisés à n'importe quel moment du traitement si vous présentez des symptômes d'ARIA.

Selon les résultats de l'IRM, votre médecin peut arrêter votre traitement par Kisunla. Cela peut être temporaire ou permanent.

Facteurs de risque génétiques d'ARIA

Certaines personnes sont porteuses d'un certain gène appelé apolipoprotéine E4 (*ApoE ε4*). Ces personnes peuvent être plus à risque de développer une ARIA. Votre médecin fera un dépistage pour savoir si vous portez ce gène *ApoE ε4* avant initiation du traitement par Kisunla.

Autres facteurs de risque d'ARIA

Les personnes ayant des antécédents de saignement dans le cerveau peuvent être plus à risque de développer une ARIA. Votre médecin pratiquera une IRM pour le vérifier avant initiation de votre traitement par Kisunla.

Évaluation de la protéine tau

Votre médecin réalisera une évaluation de la protéine tau si approprié. C'est une protéine du cerveau impliquée dans la maladie d'Alzheimer et, à partir d'une certaine quantité de cette protéine, Kisunla pourrait être plus efficace.

Enfants et adolescents

Kisunla ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation n'a pas été étudiée dans ce groupe d'âge.

Syndrome de Down

Kisunla ne doit pas être utilisé chez des patients ayant un syndrome de Down associé à la maladie d'Alzheimer. Son utilisation n'a pas été étudiée chez ces patients.

Autres médicaments et Kisunla

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien avant de recevoir Kisunla si vous prenez des médicaments (appelés anticoagulants) pour prévenir la formation de caillots sanguins. Kisunla ne doit pas être utilisé avec ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Les effets de Kisunla chez la femme enceinte ne sont pas connus. L'utilisation de Kisunla pendant la grossesse doit être évitée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets indésirables de Kisunla, tels que les symptômes d'ARIA (par exemple, les troubles visuels, les changements de l'état de conscience et les spasmes), peuvent affecter l'aptitude du patient à conduire et à utiliser des machines.

Kisunla contient du sodium

Ce médicament contient 46 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose de 1 400 mg. Cela équivaut à 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Avant que Kisunla ne vous soit administré, il est mélangé à une solution qui pourrait contenir du sodium. Parlez-en à votre médecin si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

Kisunla contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 16 mg de polysorbate 80 par dose de 1 400 mg, équivalent à environ 0,23 mg/kg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

Carte patient

Votre médecin vous remettra la carte patient qui contient d'importantes informations de sécurité. Il est important que vous conserviez cette carte patient en permanence et que vous la montriez à votre entourage ou à vos soignants. La carte patient doit être partagée avec les autres professionnels de santé impliqués dans votre traitement, y compris en cas d'urgence.

3. Comment Kisunla est-il utilisé

Kisunla vous sera administré sous la supervision d'un professionnel de santé. Avant de commencer le traitement par Kisunla, vous devez avoir passé une IRM cérébrale au cours des 6 derniers mois, et avoir effectué un dépistage du gène *ApoE ε4* (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Administration

Lorsque vous commencez le traitement par Kisunla, vous recevrez une dose de 350 mg à la première perfusion, 700 mg à la deuxième perfusion et 1 050 mg à la troisième perfusion, administrée une fois toutes les quatre semaines. La dose est ensuite augmentée à 1 400 mg et administrée une fois toutes les quatre semaines.

Kisunla est administré par goutte à goutte dans la veine de votre bras (perfusion intraveineuse) sur une période d'au moins 30 minutes. Après chaque perfusion, vous serez observé pendant au moins 30 minutes pour la surveillance des réactions allergiques.

Quand arrêter le traitement par Kisunla

Votre médecin décidera de la durée du traitement par Kisunla ; cependant, la durée totale du traitement par Kisunla ne doit pas dépasser 18 mois.

Si vous avez reçu plus de Kisunla que vous n'auriez dû

Ce médicament sera administré par un professionnel de santé. Si vous pensez qu'on vous a donné accidentellement trop de Kisunla, veuillez contacter votre médecin.

Si vous oubliez ou manquez une dose de Kisunla

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous pour recevoir Kisunla, prenez un autre rendez-vous dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, ou à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez les effets indésirables suivants :

Plus de 1 personne sur 10 peut présenter l'effet indésirable suivant :

Des cas d'ARIA ont entraîné des symptômes graves dont certains d'issue fatale. Les symptômes incluent maux de tête, confusion, nausées, vomissements, pertes d'équilibre, sensations vertigineuses, tremblements, troubles visuels, troubles de la parole, étourdissements, modification de l'état de conscience, convulsions.

Jusqu'à 1 personne sur 100 peut présenter l'effet indésirable suivant :

Une réaction allergique peut survenir pendant ou juste après administration de ce médicament. Les symptômes incluent bouffées de chaleur, frissons, nausées, sueurs, maux de tête, oppression thoracique, difficultés à respirer, spasmes et modifications de la pression artérielle.

Si l'un de ces symptômes apparaît pendant la perfusion, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.

Effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- Gonflement ou accumulation de liquide dans le cerveau (ARIA-E)
- Saignement ou accumulation de fer dans le cerveau (ARIA-H)
- Maux de tête

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Saignement dans le cerveau
- Nausées
- Vomissements
- Réactions allergiques ou autres réactions liées à la perfusion

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réaction allergique soudaine et sévère avec difficulté respiratoire, gonflement, étourdissements, rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de conscience (réaction anaphylactique).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kisunla

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler ni secouer.

À conserver dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Kisunla peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à température ambiante jusqu'à 25°C.

N'utilisez pas ce médicament s'il est trouble ou s'il contient des particules visibles.

Kisunla ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre professionnel de santé est responsable de l'élimination correcte de tout produit non utilisé. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kisunla

- La substance active est le donanémab.
Chaque flacon contient 350 mg de donanémab dans 20 mL (17,5 mg/mL)
- Les autres composants sont acide citrique (E 330) ; polysorbate 80 (E 433) ; citrate de sodium (E 331) ; saccharose ; eau pour préparations injectables.

Comment se présente Kisunla et contenu de l'emballage extérieur

Kisunla solution à diluer pour perfusion est une solution dans un flacon en verre incolore. Sa couleur peut varier d'incolore à légèrement jaune ou légèrement marron. Boîte de 1 flacon et emballages multiples de 2 flacons (2 boîtes de 1). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Dilution avant perfusion intraveineuse

1. Préparer la solution pour perfusion en utilisant une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.
2. Laisser le donanémab s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant la préparation.
3. Inspecter le contenu du flacon. La solution doit être limpide, incolore à légèrement jaune ou légèrement marron et sans particules visibles. Sinon, il doit être jeté.
4. Prélever le volume requis de donanémab à l'aide d'une aiguille de taille appropriée et transférer dans une poche pour perfusion.
 - Pour 350 mg de donanémab : 20 mL
 - Pour 700 mg de donanémab : 40 mL
 - Pour 1 050 mg de donanémab : 60 mL
 - Pour 1 400 mg de donanémab : 80 mL

La solution à diluer doit être diluée uniquement dans des poches de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La concentration finale après dilution est d'environ 4 mg/mL à environ 10 mg/mL. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour dilution.

5. Retournez doucement la poche de perfusion pour mélanger.

Administration de la solution diluée

6. Le set d'administration intraveineuse (ligne de perfusion) doit être fixé à la poche intraveineuse préparée et la ligne doit être amorcée. La perfusion doit être administrée sur une période d'au moins 30 minutes.
7. À la fin de la perfusion, pour s'assurer qu'une dose complète est administrée, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le rinçage doit être administré au même débit que celui utilisé pour l'administration de Kisunla. Le temps nécessaire pour rincer la solution de Kisunla de la ligne de perfusion s'ajoute au temps de perfusion de minimum 30 minutes.
8. Le patient doit être observé pendant au moins 30 minutes après la perfusion.

Veuillez détacher cette partie de la notice et la conserver avec vous.

CARTE PATIENT	Kisunla et le risque d'œdème et saignement dans le cerveau (ARIA)
KISUNLA (donanémab) 350 mg solution à diluer pour perfusion	• Kisunla peut entraîner un effet indésirable appelé « anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde » (ARIA). • Les symptômes d'ARIA peuvent inclure : – maux de tête – confusion – sensations vertigineuses – troubles visuels – nausées – troubles de la parole – faiblesse – convulsions (spasmes) • Votre médecin programmera une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) 6 mois avant initiation du traitement, avant la 2^{ème}, avant la 3^{ème}, avant la 4^{ème} et avant la 7^{ème} administration de donanémab. Une IRM avant la 12^{ème} administration doit être réalisée dans le cas où vous portez une copie de l'allèle ε4 du gène ApoE ou si vous avez présenté une ARIA sous traitement. Cet examen de routine a pour but de vérifier si vous présentez une ARIA, veuillez donc à bien réaliser vos rendez-vous. Des examens additionnels peuvent être réalisés à d'autres moments du traitement si votre médecin pense que vous en avez besoin.
Information importante de sécurité Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) Gardez tout le temps cette carte sur vous.	
Ce document contient des informations importantes que vous devez connaître avant, pendant et après l'arrêt du traitement par Kisunla.	
• Gardez tout le temps cette carte sur vous et montrez-la aux autres professionnels de santé impliqués dans votre prise en charge médicale ou dans le traitement, y compris lors de situations d'urgence. • Informez tous les médecins qui vous prennent en charge que vous êtes soigné par Kisunla (donanémab).	
Votre médecin doit vous avoir fourni la notice. Si ce n'est pas le cas, veuillez à la demander. Veuillez attentivement lire la notice, gardez-la pour pouvoir la relire et la montrer à votre famille/votre entourage.	
Information importante de contact	
Votre nom : _____	Si vous présentez l'un des symptômes énumérés ci-dessus ou de nouveaux symptômes neurologiques (tels que faiblesse, engourdissements, troubles de l'humeur soudains, problèmes de coordination ou troubles de la parole et du langage) faisant
Nom du médecin (qui a prescrit Kisunla) : _____	

Numéro de téléphone du médecin : Nom d'un membre de la famille ou de l'entourage (en cas d'urgence) : Numéro de téléphone d'un membre de la famille ou de l'entourage :	suite au traitement, consultez immédiatement un médecin et n'essayez pas de prendre en charge les symptômes vous-même. Pour les médecins impliqués dans votre traitement : • Les ARIA (détectés par IRM) peuvent provoquer des déficits neurologiques focaux similaires à ceux observés lors d'un accident vasculaire cérébral ischémique. • Les ARIA surviennent plus fréquemment dans les 6 premiers mois du traitement par donanémab. Les médecins soignant un accident vasculaire cérébral ischémique doivent envisager que ces symptômes pourraient être dus à une ARIA avant d'administrer un traitement thrombolytique au patient soigné par Kisunla (pour plus de détails, voir le RCP de Kisunla)
---	---