

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kisunla 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 350 mg donanemaba u 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 20 ml sadrži 11,5 mg natrija i 4 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Otopina je bistra do opalescentna i bezbojna do žućkasta ili smečkasta, s pH vrijednosti 5,5 – 6,5 i osmolarnosti od približno 300 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Donanemab je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom blagog kognitivnog oštećenja (engl. *mild cognitive impairment*) i blage demencije uzrokovane Alzheimerovom bolešću (rana simptomatska Alzheimerova bolest), a koji su heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za apolipoprotein E (*ApoE* $\epsilon 4$) ili nisu nositelji tog alela i koji imaju potvrđenu amiloidnu patologiju (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove bolesti koji može osigurati pravodobno oslikavanje magnetskom rezonancijom (MR). Donanemab se mora primjenjivati pod nadzorom multidisciplinarnog tima obučenog za otkrivanje, praćenje i zbrinjavanje abnormalnosti na snimkama povezanih s nakupljanjem amiloida (engl. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*, ARIA) i s iskustvom u prepoznavanju i zbrinjavanju reakcija na infuziju (*infusion related reactions*, IRR).

Bolesnici liječeni donanemabom moraju dobiti karticu za bolesnika i biti obaviješteni o rizicima donanemaba (vidjeti i uputu o lijeku).

Testiranje na alel ε4 gena za ApoE (ApoE ε4)

Genotip ApoE ε4 treba utvrditi *in vitro* dijagnostičkim testom (IVD) s oznakom CE koji je namijenjen za tu svrhu. Ako IVD s oznakom CE nije dostupan, treba upotrijebiti neki drugi validirani test (vidjeti dio 5.1).

Testiranje na status ApoE ε4 treba provesti prije početka liječenja donanemabom kako bi se utvrdio rizik od razvoja ARIA (vidjeti dijelove 4.1 i 4.4). Prije testiranja bolesnici trebaju proći odgovarajuće savjetovanje i dati svoj pristanak u skladu s primjenjivim nacionalnim ili lokalnim smjernicama.

Doziranje

Dokazi patološkog nakupljanja amiloida beta podudarni s dijagnozom Alzheimerove bolesti moraju se potvrditi validiranim testom (npr. oslikavanjem pozitronskom emisijskom tomografijom [PET], testom cerebrospinalne tekućine ili drugim odgovarajućim testom).

Donanemab treba primjenjivati svaka 4 tjedna. Preporučena doza donanemaba iznosi 350 mg za prvu dozu, 700 mg za drugu dozu, 1050 mg za treću dozu, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna. Liječenje treba nastaviti do uklanjanja amiloidnih plakova (npr. tijekom 6 ili 12 mjeseci, vidjeti dio 5.1) potvrđenog validiranom metodom. Liječenje može trajati najviše 18 mjeseci i ne smije se produljiti čak i ako nije potvrđeno uklanjanje plakova.

Omjer koristi i rizika terapije treba ponovno procjenjivati u redovitim intervalima kod svakog bolesnika pojedinačno i uzimajući u obzir brzinu progresije bolesti.

Treba razmotriti prekid liječenja prije isteka najdužeg preporučenog trajanja liječenja od 18 mjeseci ako bolesnici progrediraju do umjerene Alzheimerove bolesti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti infuziju lijeka, primjenu treba nastaviti svaka 4 tjedna u istoj dozi što je prije moguće.

Praćenje, privremeni prekid primjene i trajni prekid liječenja u slučaju pojave ARIA

Donanemab može uzrokovati pojavu ARIA, karakteriziranu kao ARIA s edemom (ARIA-E), koja se na MR oslikavanju vidi kao edem mozga ili sulkusna efuzija, i ARIA s depozitima hemosiderina (ARIA-H), koja uključuje mikrokrvarenje i površinsku siderozu. Osim ARIA, u bolesnika liječenih donanemabom, zabilježena su i intracerebralna krvarenja promjera većeg od 1 cm.

Prije početka liječenja donanemabom treba biti dostupan nedavan (ne stariji od 6 mjeseci) nalaz MR oslikavanja mozga radi ocjene otprije postojećih ARIA. MR oslikavanje treba napraviti prije primjene druge doze (nakon mjesec dana), prije primjene treće doze (nakon 2 mjeseca), prije primjene četvrte doze (nakon 3 mjeseca) i prije primjene sedme doze (nakon 6 mjeseci). U bolesnika s faktorima rizika za ARIA, kao što su heterozigoti za alel ε4 gena za ApoE i/ili bolesnici koji su imali događaje ARIA ranije tijekom liječenja, treba provesti dodatno MR oslikavanje nakon godinu dana liječenja (prije primjene dvanaeste doze). Ako bolesnik u bilo kojem trenutku tijekom liječenja osjeti simptome koji upućuju na ARIA, potrebno je provesti kliničku procjenu, uključujući MR oslikavanje (vidjeti dio 4.4).

Preporuke za privremene prekide primjene ili trajni prekid liječenja u bolesnika s ARIA-E i ARIA-H navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje u bolesnika s ARIA-E i ARIA-H

Klinički simptom	Težina ^a ARIA-E i ARIA-H na MR snimci		
	Blagi	Umjereni	Teški
Asimptomatski	Razmotriti privremeni prekid primjene	Privremeno prekinuti primjenu	Trajno prekinuti primjenu
Simptomatski	Privremeno prekinuti primjenu	Privremeno prekinuti primjenu	Trajno prekinuti primjenu

^a Vidjeti Tablicu 2 za radiografske kriterije za klasifikaciju težine ARIA na MR snimci

U slučaju blagih asimptomatskih ARIA treba razmotriti privremeni prekid primjene lijeka na temelju radioloških značajki ARIA, broja epizoda ARIA i kliničkog stanja.

U slučaju umjerenih asimptomatskih ARIA i blagih/umjerenih simptomatskih ARIA treba privremeno prekinuti primjenu lijeka dok se MR oslikavanjem ne dokaže radiografsko povlačenje (ARIA-E) odnosno stabilizacija (ARIA-H) i dok se simptomi (ako su prisutni) ne povuku. Treba razmotriti kontrolno MR oslikavanje radi procjene povlačenja (ARIA-E) ili stabilizacije (ARIA-H) 2 do 4 mjeseca nakon prvotnog utvrđivanja. Nastavak primjene lijeka ili trajan prekid liječenja nakon povlačenja ARIA-E i stabilizacije ARIA-H treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi, što uključuje ponovnu ocjenu faktora rizika (vidjeti dio 4.4). U slučaju pojave ARIA-E može se razmotriti standardno potpuno liječenje, uključujući primjenu kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

U slučaju radiografski ili simptomatski teških ARIA-E ili ARIA-H liječenje donanemabom treba trajno prekinuti.

Primjenu donanemaba također treba trajno prekinuti nakon pojave klinički ozbiljnih ARIA-E, ozbiljnih ARIA-H ili intracerebralnog krvarenja većeg od 1 cm.

Odluka o nastavku primjene u bolesnika s ponavljajućim pojavama ARIA treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi. Liječenje donanemabom treba trajno prekinuti u slučaju ponavljajućih simptomatskih ili radiografski umjerenih ili teških događaja ARIA.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne/jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene donanemaba u pedijatrijskoj populaciji za liječenje Alzheimerove bolesti.

Način primjene

Donanemab se primjenjuje isključivo intravenski. Svaka bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Razrijeđenu otopinu treba primijeniti tijekom razdoblja od najmanje 30 minuta. Nakon infuzije bolesnike treba nadzirati najmanje 30 minuta. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Početni nalazi MR oslikavanja koji pokazuju prethodno intracerebralno krvarenje, više od 4 mikrokrvarenja, površinsku siderozu ili vazogeni edem (ARIA-E) ili drugi nalazi koji ukazuju na cerebralnu amiloidnu angiopatiju (CAA) (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s poremećajima krvarenja koji nisu pod odgovarajućom kontrolom.

- Uvođenje lijeka bolesnicima koji su na antikoagulacijskoj terapiji (vidjeti dio 4.4).
- Teška bolest bijele tvari mozga (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s loše kontroliranom hipertenzijom.
- Stanja koja onemogućuju MR oslikavanje, uključujući klaustrofobiju ili prisutnost metalnih (feromagnetnih) implantata/srčanog elektrostimulatora.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Program kontroliranog pristupa lijeku

Radi promicanja sigurne i učinkovite primjene donanemaba, uvođenje liječenja kod svih bolesnika mora se provesti putem centralnog sustava za registraciju implementiranog u sklopu programa kontroliranog pristupa lijeku.

Edukacijski materijali

Liječnici koji propisuju lijek moraju biti upoznati s edukacijskim materijalima pripremljenima za otkrivanje i zbrinjavanje događaja ARIA, te moraju bolesniku/njegovatelju objasniti koristi i rizike liječenja donanemabom. S bolesnicima treba razgovarati i o nalazima MR oslikavanja te znakovima ili simptomima nuspojava i objasniti im kada zatražiti pomoć zdravstvenog radnika. Bolesnik će dobiti karticu za bolesnika i uputu da je uvijek nosi sa sobom.

Patologija amiloida beta

Prisutnost patologije amiloida beta mora se potvrditi odgovarajućim testom prije početka liječenja.

Abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA)

ARIA-H u načelu se javlja zajedno s pojavom ARIA-E.

ARIA je opažena vrlo često u kliničkim ispitivanjima donanemaba. Događaji ARIA obično se javljaju rano tijekom liječenja i uglavnom su asimptomatski. Kad su prisutni, prijavljeni simptomi povezani s ARIA mogu uključivati glavobolju, konfuziju, mučninu, povraćanje, nestabilnost, omaglicu, tremor, smetnje vida, poremećaje govora, pogoršanje kognitivne funkcije, promjenu stanja svijesti i napadaje. Simptomi povezani s ARIA obično se s vremenom povlače (vidjeti dio 4.8). Nakon početnog događaja ARIA vrlo se često bilježe recidivi po nastavku liječenja donanemabom; 24,3% u bolesnika s ARIA-E i 35,9% u onih s ARIA-H (vidjeti dio 4.8). Opaženi su ozbiljni slučajevi ARIA, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). ARIA se može otkriti MR oslikavanjem i premda se znakovi ARIA-E na snimkama obično povlače, znakovi ARIA-H mogu perzistirati i stabilizirati se.

Većina događaja ARIA prvi put je opažena unutar 24 tjedna od uvođenja liječenja. Većina ozbiljnih događaja ARIA zabilježena je unutar 12 tjedana od uvođenja liječenja. Tijekom razdoblja liječenja donanemabom mora biti dostupan pristup MR oslikavanju. S obzirom na već postojeće faktore rizika, bolesnici koji su pogodni za antiamiloidne terapije izloženi su i riziku od spontanijih događaja ARIA. ARIA se mora razmotriti kao moguća etiologija neuroloških simptoma.

Pri donošenju odluke o uvođenju donanemaba treba razmotriti korist donanemaba u liječenju Alzheimerove bolesti i mogući rizik od ozbiljnih nuspojava povezanih s ARIA (vidjeti dio 4.8).

Praćenje ARIA MR oslikavanjem

Preporučuje se provesti MR oslikavanje mozga na početku liječenja i zatim ga periodički ponavljati (vidjeti dio 4.2). Tijekom prva 24 tjedna liječenja donanemabom preporučuje se pojačano kliničko praćenje zbog moguće pojave ARIA.

Ako se u bolesnika pojave simptomi koji ukazuju na ARIA (vidjeti dio 4.8), treba provesti kliničku procjenu koja uključuje dodatno MR oslikavanje (vidjeti dio 4.2 i „Abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA)“ u dijelu 4.4).

Preporuke za privremene prekide primjene i trajni prekid liječenja u bolesnika s događajem ARIA

Ako se pojave simptomi ARIA-H, to se često događa u prisutnosti ARIA-E i zbrinjavaju se kao i simptomi ARIA-E. Preporuke za privremene prekide primjene i trajni prekid liječenja u bolesnika s ARIA-E i ARIA-H navedene su u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Primjenu donanemaba treba trajno prekinuti u slučaju pojave ozbiljnih ARIA-E, ozbiljnih ARIA-H, intracerebralnog krvarenja većeg od 1 cm ili ponavljajućih simptomatskih ili radiografski umjerenih ili teških događaja ARIA.

Radiografska težina

Radiografska težina ARIA povezanih s primjenom donanemaba klasificirana je na temelju kriterija prikazanih u Tablici 2.

Tablica 2: Kriteriji za klasifikaciju ARIA na MR snimkama

Vrsta ARIA	Radiografska težina		
	Blagi	Umjereni	Teški
ARIA-E	Hiperintenzitet signala u FLAIR sekvenci ograničen na brazde i/ili koru velikog mozga/ supkortikalnu bijelu tvar na jednom mjestu, veličine < 5 cm.	Hiperintenzitet signala u FLAIR sekvenci čija najveća pojedinačna dimenzija iznosi 5 do 10 cm ili zahvaćenost više od jednog mjesta, od kojih je svako < 10 cm.	Hiperintenzitet signala u FLAIR sekvenci > 10 cm s pridruženim oticanjem moždanih vijuga i nejasnim granicama (engl. <i>effacement</i>) brazda velikog mozga. Može se vidjeti jedno ili više zasebnih/nepovezanih zahvaćenih mjesta.
ARIA-H: mikrokrvarenje	≤ 4 nova događaja mikrokrvarenja	5 - 9 novih događaja mikrokrvarenja	≥ 10 novih događaja mikrokrvarenja
ARIA-H: površinska sideroza	1 novo ili povećano fokalno područje površinske sideroze	2 nova ili povećana fokalna područja površinske sideroze	> 2 nova ili povećana fokalna područja površinske sideroze

Kratice: ARIA-E = abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida - edem/izljevi;
ARIA-H = abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida - krvarenje/depoziti hemosiderina;
FLAIR (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) = snimka dobivena tehnikom potiskivanja signala tekućine u inverznoj sekvenciji.

Status nositelja alela ε4 gena za ApoE i rizik od ARIA

Kod nositelja alela ε4 gena za ApoE (homozigota više nego heterozigota) bilježi se veća učestalost događaja ARIA-E i ARIA-H, uključujući ozbiljne i simptomatske događaje ARIA, nego u osoba koje nisu nositelji tog alela. Donanemab nije indiciran u bolesnika koji su homozigoti za alel ε4 gena za ApoE (vidjeti dio 4.1). Prije uvođenja liječenja potrebno je provesti testiranje na status nositelja alela ε4 gena za ApoE kako bi se utvrdio rizik od razvoja ARIA (vidjeti dio 4.2). Prije testiranja liječnici koji propisuju lijek trebaju objasniti bolesnicima rizik od ARIA kod svih genotipova.

Povećan rizik od intracerebralnog krvarenja

Potreban je oprez kad se razmatra primjena donanemaba u bolesnika s faktorima koji ukazuju na povećan rizik od intracerebralnog krvarenja. U bolesnika liječenih donanemabom zabilježeno je

intracerebralno krvarenje promjera većeg od 1 cm, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Istodobno liječenje antitromboticima

U kliničkim ispitivanjima donanemaba bila je dopuštena primjena antitrombotika (acetilsalicilatne kiseline, drugih antitrombotičnih lijekova ili antikoagulanse) na početku liječenja. U većini se slučajeva izloženost antitromboticima odnosila na acetilsalicilatnu kiselinu.

U bolesnika koji su primali donanemab i neki antitrombotički lijek (acetilsalicilatnu kiselinu, druge antitrombotičnih lijekova ili antikoagulanse) nije zabilježena povećana učestalost ARIA. Zbog broja događaja i ograničene izloženosti drugim antitromboticima osim acetilsalicilatne kiseline ne mogu se donijeti konačni zaključci o riziku od ARIA ili intracerebralnog krvarenja u bolesnika koji uzimaju antitrombotičke lijekove.

Budući da je u bolesnika liječenih donanemabom i onih koji su uz donanemab primali i antitrombotičke lijekove zabilježeno intracerebralno krvarenje promjera većeg od 1 cm, potreban je dodatan oprez kad se razmatra primjena antitrombotika ili trombolitika (npr. tkivnog aktivatora plazminogena) u bolesnika koji već primaju donanemab:

- Ako tijekom liječenja donanemabom treba uvesti antikoagulaciju (primjerice u slučaju incidentne arterijske tromboze, akutne plućne embolije ili drugih po život opasnih indikacija), primjenu donanemaba treba privremeno prekinuti. Donanemab se može ponovno uvesti kad antikoagulacija više ne bude medicinski indicirana. Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline i drugih antitrombotičnih lijekova je dopuštena.
- Iako je izloženost tromboliticima u kliničkim ispitivanjima bila ograničena, postoji mogući rizik od teškog intrakranijalnog krvarenja zbog istodobne primjene s tromboliticima. Primjenu trombolitika treba izbjegavati, osim u indikacijama koje su neposredno opasne po život, a za koje ne postoje druge mogućnosti liječenja (npr. plućna embolija uz ugroženu hemodinamiku), i to ako bi koristi liječenja mogle nadmašiti njegove rizike. Liječnik specijalist i bolesnik trebaju ponovno razmotriti koristi i rizike liječenja u svakom pojedinom slučaju.

ARIA može uzrokovati fokalne neurološke ispade slične onima koji se opažaju kod ishemijskog moždanog udara. Prije primjene trombolitičke terapije bolesniku koji se liječi donanemabom, kliničari koji liječe ishemijski moždani udar trebaju razmotriti može li uzrok navedenih simptoma biti ARIA. MR oslikavanje ili utvrđivanje okluzije krvne žile mogu pomoći u prepoznavanju da je uzrok simptoma ishemijski moždani udar, a ne ARIA, te pridonijeti donošenju informirane odluke o primjeni trombolitika ili provedbi trombektomije kad je to prikladno.

Liječenje donanemabom ne smije se uvoditi bolesnicima koji su na antikoagulacijskoj terapiji (vidjeti dio 4.3).

Ostali faktori rizika za ARIA i intracerebralno krvarenje

U kliničkim ispitivanjima donanemaba nije utvrđena sigurnost donanemaba u bolesnika čije su MR snimke učinjene prije liječenja pokazivale ARIA-E, više od 4 mikrokrvarenja, više od 1 područja površinske sideroze, tešku bolest bijele tvari mozga ili intracerebralno krvarenje veće od 1 cm (vidjeti dio 4.3). Veća učestalost događaja ARIA opažena je u bolesnika koji su prije liječenja imali cerebralno mikrokrvarenje i/ili površinsku siderozu. Liječenje donanemabom kontraindicirano je u bolesnika s površinskom siderozom na početku liječenja i u bolesnika s > 4 mikrokrvarenja na početku liječenja (vidjeti dio 4.3).

Prisutnost alela ε4 gena za ApoE povezana je s cerebralnom amiloidnom angiopatijom (CAA), kod koje se bilježi povećan rizik od intracerebralnog krvarenja.

Omjer koristi i rizika kod pojedinačnih bolesnika na temelju patologije tau proteina

Omjer koristi i rizika može ovisiti o početnoj razini tau proteina. U bolesnika s niskom do srednjom razinom tau proteina opažene su brojčano više razine djelotvornosti nego u onih s visokom razinom tau proteina (vidjeti dio 5.1). Nije utvrđena klinička djelotvornost u bolesnika s nemjerljivim ili vrlo

niskim razinama tau proteina. Ako je provedeno testiranje patologije tau proteina, njegove rezultate treba razmotriti u razgovoru o koristima i rizicima za pojedinog bolesnika.

Reakcije na infuziju

Kod primjene donanemaba često su opažene reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). Te reakcije mogu manje često biti teške ili opasne po život i/ili uključivati anafilaksiju, a obično se javljaju tijekom infuzije ili unutar 30 minuta nakon infuzije. Znakovi i simptomi reakcija na infuziju mogu uključivati eritem, zimicu, mučninu, povraćanje, znojenje, glavobolju, stezanje u prsima, dispneju i promjene krvnog tlaka.

Primjenu donanemaba treba odmah prekinuti te uvesti odgovarajuće liječenje u slučaju ozbiljnih reakcija na infuziju ili kako je klinički indicirano.

Imunogenost

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima protutijela na lijek razvila su se u 88,1% bolesnika liječenih donanemabom, a svi bolesnici pozitivni na protutijela na lijek imali su neutralizirajuća protutijela. Svi bolesnici koji su prijavili reakcije na infuziju imali su protutijela na lijek. Viši titar protutijela na lijek bio je povezan s povećanom incidencijom reakcija na infuziju/događaja rane preosjetljivosti.

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti i dio 5.1)

U bolesnika s Downovim sindromom stopa događaja CAA i ARIA mogla bi biti viša. Bolesnici s Downovim sindromom nisu sudjelovali u kliničkim ispitivanjima donanemaba. Sigurnost i djelotvornost donanemaba u tih bolesnika nije poznata.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 46 mg natrija po dozi od 1400 mg, što odgovara 2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Kod pripreme s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), količina natrija iz otopine natrijeva klorida koja se koristi za razrjeđivanje kretat će se u rasponu od 53 mg (za dozu od 350 mg razrijeđenu na koncentraciju od 10 mg/ml) do 956 mg (za dozu od 1400 mg razrijeđenu na koncentraciju od 4 mg/ml), što odgovara 3% – 48% maksimalnog dnevnog unosa prema preporukama SZO. To je dodatna količina uz onu sadržanu u lijeku.

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 16 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 1400 mg, što odgovara 0,23 mg/kg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. S obzirom na značajke donanemaba, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima.

U bolesnika liječenih donanemabom opaženi su događaji ARIA-H i intracerebralnog krvarenja promjera većeg od 1 cm. Stoga je potreban oprez kad se razmatra primjena antitrombotika jer bi rizik od intracerebralnih krvarenja kod liječenja donanemabom mogao biti povećan (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni donanemaba u trudnica ograničeni. Pristup utemeljen na težini dokaza ne ukazuje na izravne ni neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu donanemaba u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se donanemab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski imunoglobulin G (IgG) izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih dana nakon poroda, no da njegove koncentracije ubrzo zatim padaju na nisku razinu. Stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se primjena donanemaba tijekom dojenja može razmotriti samo ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nema podataka o učincima donanemaba na plodnost u ljudi. Nisu provedena ispitivanja na životinjama u kojima bi se ispitali mogući štetni učinci donanemaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Donanemab značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ako nastupe neurološki ispadi, kao što su poremećaji vida, promjene stanja svijesti i napadaji (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U placebom kontroliranom pivotalnom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s blagim kognitivnim oštećenjem zbog Alzheimerove bolesti ili blagom Alzheimerovom bolešću (vidjeti dio 5.1) ukupno 853 odrasla ispitanika primila su najmanje jednu dozu donanemaba. Među njima je 710 sudionika činilo indiciranu populaciju (heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i osobe koje nisu nositelji tog alela).

Prema statusu nositelja alela $\epsilon 4$ gena za ApoE među bolesnicima liječenima donanemabom, njih 29,9% (255/853) nisu bili nositelji, 53,0% (452/853) bili su heterozigoti, a 16,8% (143/853) homozigoti. S izuzetkom događaja ARIA, sigurnosni profil bio je sličan kod svih genotipova.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su ARIA-E (20,6%), ARIA-H (27,6%) i glavobolja (14,6%). Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su ozbiljni ARIA-E (1,3%), ozbiljni ARIA-H (0,3%) i ozbiljna preosjetljivost, uključujući reakcije na infuziju (0,4%). Anafilaktička reakcija prijavljena je manje često (0,4%) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja donanemaba (Tablica 3) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su rangirane prema učestalosti, na način da se prvo navode najčešće nuspojave. Nadalje, pripadajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 3. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} mikrokrvarenje površinska sideroza glavobolja	intrakranijalno krvarenje ^c	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina povraćanje	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcija na infuziju ^d preosjetljivost	anafilaktička reakcija

^a Na temelju ocjene MR snimke.

^b Simptomi mogu uključivati glavobolju, konfuziju, mučninu, povraćanje, nestabilnost, omaglicu, tremor, smetnje vida, poremećaje govora, pogoršanje kognitivne funkcije, promjenu stanja svijesti i napadaje.

^c Uključuje subduralni hematoma, subarahnoidno krvarenje, cerebralno krvarenje, hemoragijski moždani udar i cerebrovaskularni incident.

^d Znakovi i simptomi reakcija na infuziju i preosjetljivosti mogu uključivati eritem, zimicu, mučninu, povraćanje, znojenje, glavobolju, stezanje u prsima, dispneju i promjene krvnog tlaka.

Opis odabranih nuspojava

Abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida u indiciranoj populaciji

U pivotalnom placebo kontroliranom ispitivanju, u kojem se donanemab primjenjivao u dozi od 700 mg svaka 4 tjedna za prve tri doze, a zatim u dozi od 1400 mg svaka 4 tjedna, među heterozigotima za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i osobama koje nisu bile nositelji tog alela događaji ARIA (ARIA-E ili ARIA-H) opaženi su u 33% (234/710) bolesnika liječenih donanemabom u odnosu na 13,5% (98/728) bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljni događaji ARIA prijavljeni su u 1,4% (10/710) bolesnika liječenih donanemabom. Slučajevi ARIA sa smrtnim ishodom uzrokovani donanemabom u pivotalnom su ispitivanju zabilježeni manje često (0,4%; tri bolesnika). Klinički simptomi povezani s ARIA-E povukli su se u približno 80% bolesnika. Simptomi ARIA-E mogu uključivati glavobolju, konfuziju, mučninu, povraćanje, nestabilnost, omaglicu, tremor, smetnje vida, poremećaje govora, pogoršanje kognitivne funkcije, promjenu stanja svijesti i napadaje.

Među heterozigotima za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i osobama koje nisu bile nositelji tog alela slučajevi ARIA-E opaženi su u 20,6% (146/710) bolesnika liječenih donanemabom u odnosu na 1,8% (13/728) onih koji su primali placebo. Maksimalna radiografska težina ARIA-E bila je blaga u 6,2% (44/710) bolesnika, umjerena u 12,7% (90/710), a teška u njih 1,4% (10/710). Simptomatski slučajevi ARIA-E prijavljeni su u 5,6% (40/710) bolesnika liječenih donanemabom u pivotalnom ispitivanju. Medijan vremena do povlačenja ARIA-E iznosio je približno 8,3 tjedna. Od bolesnika s ARIA-E liječenih donanemabom približno 24,3% (35/144) doživjelo je više epizoda ARIA-E.

Među heterozigotima za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i osobama koje nisu bile nositelji tog alela slučajevi ARIA-H opaženi su u 27,6% (196/710) bolesnika liječenih donanemabom u odnosu na 12,2% (89/728) bolesnika koji su primali placebo. Maksimalna radiografska težina ARIA-H bila je blaga u 14,4% (102/710) bolesnika, umjerena u 5,5% (39/710), a teška u njih 7,6% (54/710). Simptomatski slučajevi ARIA-H prijavljeni su u 1,1% (8/710) bolesnika liječenih donanemabom u odnosu na 0,3% (2/728) onih koji su primali placebo. Izolirani slučajevi ARIA-H (tj., ARIA-H u bolesnika bez ARIA-E) opaženi su u 12,4% (88/710) bolesnika liječenih donanemabom u odnosu na 11,5% (84/728) onih koji su primali placebo. Od bolesnika s ARIA-H liječenih donanemabom približno 35,9% (70/195) doživjelo je više epizoda ARIA-H.

Premda se ARIA može javiti u bilo kojem trenutku i bolesnici mogu imati više od jedne epizode, većina prvih radiografskih događaja ARIA u placebo kontroliranim ispitivanjima zabilježena je u ranoj fazi liječenja (unutar 24 tjedna od uvođenja liječenja).

U slučaju ARIA-E može se razmotriti standardno potporno liječenje, uključujući primjenu kortikosteroida. Međutim, učinkovitost liječenja nije utvrđena.

Intrakranijalno krvarenje u indiciranoj populaciji

Među heterozigotima za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i osobama koje nisu bile nositelji tog alela intrakranijalno krvarenje prijavljeno je u 1,4% (10/710) bolesnika nakon liječenja donanemabom u odnosu na 0,8% (6/728) bolesnika koji su primali placebo. Među njima je intracerebralno krvarenje veće od 1 cm opaženo u 0,4% (3/710) bolesnika liječenih donanemabom i 0,3% (2/728) bolesnika koji su primali placebo. Nadalje, u pivotalnom je ispitivanju u jednog bolesnika s površinskom siderozom na početku ispitivanja, kod liječenja donanemabom zabilježen događaj ARIA-H sa smrtnim ishodom i istodobnim intracerebralnim krvarenjem.

Status nositelja alela $\epsilon 4$ gena za ApoE i rizik od ARIA

U pivotalnom je ispitivanju ukupna incidencija događaja ARIA bila niža u bolesnika koji nisu bili nositelji alela $\epsilon 4$ (24,7% uz donanemab naspram 12,0% uz placebo) i heterozigota (37,6% uz donanemab naspram 14,1% uz placebo) nego u homozigota (55,9% uz donanemab naspram 21,9% uz placebo). Među bolesnicima liječenima donanemabom događaji ARIA-E javili su se u 15,7% onih koji nisu bili nositelji alela $\epsilon 4$ i 23,2% heterozigota, u usporedbi s 41,3% homozigota. Simptomatski događaji ARIA-E javili su se u 3,9% bolesnika koji nisu bili nositelji alela $\epsilon 4$ i 6,6% heterozigota, u usporedbi s 8,4% homozigota. Događaji ARIA-H javili su se u 18,8% bolesnika koji nisu bili nositelji alela $\epsilon 4$ i 32,5% heterozigota, u usporedbi s 50,3% homozigota. Simptomatski događaji ARIA-H javili su se u 0,4% bolesnika koji nisu bili nositelji alela $\epsilon 4$, 1,5% heterozigota i 1,4% homozigota. Ozbiljni događaji ARIA javili su se u 0,8% bolesnika koji nisu bili nositelji alela $\epsilon 4$ i 1,8% heterozigota, u usporedbi s 2,8% homozigota.

Reakcije na infuziju u indiciranoj populaciji

U pivotalnom placebo kontroliranom ispitivanju reakcije na infuziju opažene su u 8,3% bolesnika liječenih donanemabom u odnosu na 0,4% onih koji su primali placebo. Anafilaktička reakcija prijavljena je manje često (0,4%). Ozbiljne reakcije na infuziju ili preosjetljivost zabilježeni su u 0,4% bolesnika liječenih donanemabom u odnosu na 0,1% onih koji su primali placebo.

Svi bolesnici koji su prijavili reakcije na infuziju imali su protutijela na lijek. Viši titar protutijela na lijek bio je povezan s povećanom incidencijom reakcija na infuziju/događaja rane preosjetljivosti.

Većina reakcija na infuziju i reakcija preosjetljivosti nastupila je kod primjene prve 4 doze donanemaba, premda se one mogu javiti u bilo kojem trenutku. Uzroci prekida liječenja u bolesnika koji su primali donanemab uključivali su reakcije na infuziju (3,5%), preosjetljivost (0,6%) i anafilaktičku reakciju (0,4%), dok u skupini koja je primala placebo nije bilo prekida liječenja zbog tih uzroka.

Ponovno uvođenje lijeka dovelo je do daljnjih reakcija na infuziju/događaja preosjetljivosti u približno 46,9% bolesnika, pri čemu su težina i vrsta simptoma načelno bile slične kao i kod prvobitnih događaja.

Profilaktička primjena lijekova prije sljedećih infuzija nije spriječila ponovnu pojavu reakcija na infuziju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Primijenjene su jednokratne doze do 40 mg/kg (približno 2800 mg za osobu tjelesne težine od 70 kg). Događaji ARIA-E zabilježeni su u 2 od 4 bolesnika koji su primili navedenu dozu, i ti su se događaji povukli. U slučaju predoziranja po potrebi se može uvesti praćenje MR oslikavanjem i potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici, lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX05

Mehanizam djelovanja

Donanemab je imunoglobulinsko gama 1 (IgG1) monoklonsko protutijelo s visokim afinitetom za modificirani, N-terminalni skraćeni oblik amiloida beta (N3pE Aβ). N3pE Aβ prisutan je u amiloidnim plakovima u mozgu u niskim razinama te nije mjerljiv u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini. Donanemab se vezuje za N3pE Aβ i pospješuje uklanjanje plakova fagocitozom posredovanom mikroglija-stanicama.

Farmakodinamički učinci

Postotak bolesnika liječenih donanemabom koji su u ispitivanju TRAILBLAZER-ALZ 2 postigli klirens amiloida (tj. rezultat < 24,1 na Centiloid ljestvici) u indiciranoj je populaciji iznosio 32,5% u 24. tjednu, 69,5% u 52. tjednu i 80,8% u 76. tjednu.

U ispitivanju TRAILBLAZER-ALZ 2 razlika između donanemaba i placeba s obzirom na promjenu razine amiloida od početka ispitivanja do 76. tjedna bila je statistički značajna u indiciranoj populaciji (-89,24 na Centiloid ljestvici).

U ispitivanju TRAILBLAZER-ALZ 6 opaženo je slično smanjenje amiloidnih plakova u 24. tjednu uz režim doziranja od 350 mg/700 mg/1050 mg, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna kao i uz režim doziranja od 700 mg za prve tri infuzije, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna, koji se ocjenjivao u pivotalnom ispitivanju.

Izloženost donanemabu smanjila se s povećanjem titra protutijela na lijek. Smanjenje razina amiloida beta utvrđeno je neovisno o titru protutijela na lijek. Nije opažena povezanost između prisutnosti protutijela na lijek i ishoda na objedinjenoj ljestvici za ocjenu Alzheimerove bolesti (engl. *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*, iADRS) i ljestvici za kliničku ocjenu demencije temeljem zbrajanja rezultata po kućicama (eng. *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes*, CDR-SB) (vidjeti i dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje faze III TRAILBLAZER-ALZ 2

Sigurnost i djelotvornost donanemaba ocjenjivale su se u ispitivanju faze III (TRAILBLAZER-ALZ 2). To je bilo dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama provedeno u bolesnika u dobi od 60 do 85 godina s ranom simptomatskom Alzheimerovom bolešću (blago kognitivno oštećenje uzrokovano Alzheimerovom bolešću ili blaga demencija uzrokovana Alzheimerovom bolešću, MMSE rezultat 20 do uključivo 28) i dokazima patološkog nakupljanja amiloida beta potvrđenog PET oslikavanjem amiloida. Sudionici su također imali dokaze patološkog nakupljanja tau proteina na PET snimci dobivenoj uz primjenu flortaucipira.

U tom je ispitivanju 1736 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje donanemaba u dozi od 700 mg svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim u dozi od 1400 mg svaka 4 tjedna putem intravenske

infuzije (N = 860), ili placebo (N = 876) tijekom do ukupno 72 tjedna. Randomizacijom je bilo obuhvaćeno 1447 (83,4%) bolesnika iz indicirane populacije. Primjena je nastavljena do završetka ispitivanja ili do uklanjanja amiloidnih plakova, što se definiralo kao utvrđena razina plaka < 25 jedinica na Centiloid ljestvici na dvije uzastopne PET snimke nakupljanja amiloida ili kao razina plaka < 11 jedinica na Centiloid ljestvici na jednoj PET snimci. Osim toga, bilo je dopušteno privremeno prekinuti primjenu lijeka u slučaju ARIA nastalih tijekom liječenja. Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje već primali simptomatsko liječenje (inhibitore acetilkolinesteraze i/ili inhibitor N-metil-D-aspartata memantin) mogli su nastaviti s primjenom tih terapija. Simptomatske terapije mogle su se tijekom ispitivanja uvoditi ili mijenjati prema odluci ispitivača. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su prethodno imali ARIA-E, više od 4 mikrokrvarenja, više od 1 područja površinske sideroze, bilo kakvo intracerebralno krvarenje promjera > 1 cm ili tešku bolest bijele tvari mozga.

Na početku ispitivanja srednja vrijednost dobi (SD) iznosila je 73 (6,2) godine, a kretala se u rasponu od 59 do 86 godina; srednja početna tjelesna težina (SD) iznosila je 71,7 kg (15,7); bolesnici su imali postupnu i progresivnu promjenu memorijske funkcije tijekom najmanje 6 mjeseci i srednji (SD) rezultat Kratkog testa za utvrđivanje mentalnog statusa (engl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) od 22,29 (3,88) bodova. Na početku ispitivanja 59,4% bolesnika imalo je MMSE rezultat < 24. Među ispitanicima je njih 57,4% bilo ženskog spola, 91,5% činili su bijelci, 5,7% bolesnici hispanoameričkog ili latinoameričkog etničkog porijekla, 6,0% Azijci, a 2,3% crnci. Od ukupnog broja randomiziranih bolesnika njih 29% nisu bili nositelji alela ε4 gena za ApoE, 54% bili su heterozigoti, a 17% homozigoti za taj alel. Inhibitor acetilkolinesteraze primalo je 55,6% bolesnika, a njih 20,3% primalo je memantin; 61,0% bolesnika primalo je ili inhibitor acetilkolinesteraze ili memantin. Srednja razina (SD) amiloida na Centiloid ljestvici na početku ispitivanja iznosila je 102,5 (34,5). Niske do srednje razine tau proteina imalo je 68,2% bolesnika, a visoke razine tau proteina njih 31,8%. Ukupno je 24,7% bolesnika prekinulo liječenje u ispitivanju. Među njima je 29,3% bolesnika primalo donanemab, a njih 20,1% placebo.

Ispitivanje je uključivalo dvije populacije za primarnu analizu utvrđene na temelju nalaza PET oslikavanja nakupina tau proteina uz primjenu flortaucipira pri probiru: 1) populaciju s niskom do srednjom razinom tau proteina i 2) ukupnu populaciju (populacija s niskom do srednjom razinom plus populacija s visokom razinom tau proteina).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena kognicije i funkcioniranja, mjereno rezultatom na objedinjenoj ljestvici za ocjenu Alzheimerove bolesti (iADRS), od početka ispitivanja do 76. tjedna. iADRS je objedinjena ocjena kognitivne funkcije i svakodnevnog funkcioniranja koja sadrži pitanja iz podljestvice za kognitivnu funkciju u sklopu ljestvice za procjenu Alzheimerove bolesti (engl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*, ADAS-Cog₁₃) (raspon rezultata: 0 - 85) i pitanja iz ljestvice za ocjenu instrumentalnih aktivnosti svakodnevnog života iz kooperativnog ispitivanja Alzheimerove bolesti (engl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living*, ADCS-iADL) (raspon rezultata: 0 - 59) te mjeri glavne domene tijekom kliničkog kontinuuma Alzheimerove bolesti. Ukupan rezultat kreće se u rasponu od 0 do 144, pri čemu niži rezultati odražavaju slabiju kogniciju i funkcioniranje. Ostale mjere ishoda za djelotvornost uključivale su CDR-SB, ADAS-Cog₁₃ i ADCS-iADL rezultate.

U Tablici 4 u nastavku prikazani su važni nalazi iz ispitivanja koji se odnose na indiciranu populaciju, dobiveni *post hoc* analizom u kojoj se koristila konzervativna metoda za postupanje s nedostajućim podacima.

U ukupnoj je populaciji, uz primjenu iste konzervativne metode, razlika između donanemaba i placebo s obzirom na promjenu početnog iADRS rezultata iznosila 2,38 (95% CI: 0,985; 3,782), a s obzirom na promjenu početnog CDR-SB rezultata -0,61 (95% CI: -0,850; -0,366). Učinak je bio sličan u ukupnoj i indiciranoj ograničenoj populaciji.

Tablica 4: Rezultati analize djelotvornosti donanemaba iz ispitivanja TRAILBLAZER-ALZ 2 u 76. tjednu u indiciranoj populaciji (heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i bolesnici koji nisu nositelji tog alela) uz primjenu konzervativne metode za postupanje s nedostajućim podacima^a

Klinička mjera ishoda	Heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i bolesnici koji nisu nositelji tog alela	
	Donanemab N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Srednja početna vrijednost (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti	-10,82	-13,47
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Srednja početna vrijednost (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti	1,73	2,42
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog13 (MMRM)		
Srednja početna vrijednost (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti	5,67	7,03
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Srednja početna vrijednost (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti	-4,91	-6,37
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Kratice: ApoE = apolipoprotein skupine E; CDR-SB (engl. *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes*) = klinička ocjena demencije dobivena zbrajanjem rezultata po kućicama; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; iADRS (engl. *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*) = objedinjena ljestvica za ocjenu Alzheimerove bolesti; LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; MMRM (engl. *mixed model for repeated measures*) = model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima; N = broj sudionika; SD (engl. *standard deviation*) = standardna devijacija.

^a Analize provedene u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) koja je uključivala sve randomizirane sudionike; *post hoc* analize osjetljivosti u kojima se koristila konzervativna metoda za postupanje s nedostajućim podacima (višestruka imputacija nedostajućih podataka na temelju ishoda u referentnoj skupini [engl. *jump-to-reference*] i preuzimanjem trendova opaženih u referentnoj skupini na postojeće podatke [engl. *copy increments in reference*]).

Populacija s niskom do srednjom razinom tau proteina

U populaciji s niskom do srednjom razinom tau proteina (588 bolesnika koji su primali donanemab naspram 594 bolesnika koja su primala placebo), srednja vrijednost razlike između donanemaba i placeba prema metodi najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS), uz primjenu konzervativne metode za postupanje s nedostajućim podacima, u 76. tjednu iznosila je 3,15 (32,2%) (95% CI: 1,738; 4,557) na iADRS ljestvici te -0,61 (32,0%) (95% CI: -0,891; -0,330) na CDR-SB ljestvici.

Populacija s visokom razinom tau proteina

Prema *post hoc* analizi podataka iz populacije s visokom razinom tau proteina (271 bolesnik u skupini liječenog donanemabom naspram 281 bolesnika u skupini koja je primala placebo), LS srednja

vrijednost razlike između donanemaba i placeba, uz primjenu konzervativne metode za postupanje s nedostajućim podacima, u 76. tjednu iznosila je 0,41 (2,1%) (95% CI: -2,518; 3,338) na iADRS ljestvici te -0,54 (16,0%) (95% CI: -1,014; -0,066) na CDR-SB ljestvici.

Ispitivanje faze III TRAILBLAZER-ALZ 6

Režim doziranja donanemaba od 350 mg/700 mg/1050 mg, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna ocjenjivao se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) provedenom u odraslih osoba s ranom simptomatskom Alzheimerovom bolešću (blago kognitivno oštećenje uzrokovano Alzheimerovom bolešću ili blaga demencija uzrokovana Alzheimerovom bolešću, MMSE rezultat 20 do uključivo 28) i dokazima patološkog nakupljanja amiloida beta potvrđenog PET oslikavanjem amiloida.

U tom su ispitivanju 843 bolesnika bila randomizirana u omjeru 1:1:1:1 za liječenje jednim od četiriju režima doziranja donanemaba tijekom ukupno 72 tjedna: dozom od 700 mg za prve tri infuzije, a nakon toga dozom od 1400 mg svaka 4 tjedna (n=207) ili jednim od triju alternativnih režima doziranja donanemaba (uključujući režim doziranja od 350 mg/700 mg/1050 mg, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna; n=212), pri čemu je kod svih režima primijenjena ista ukupna doza lijeka.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je udio bolesnika kod kojih je nastupio bilo kakav događaj ARIA-E do 24. tjedna. Rezultati su pokazali da su događaji ARIA-E zabilježeni u 14% bolesnika liječenih dozama od 350 mg/700 mg/1050 mg, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna, u odnosu na 24% onih liječenih dozama od 700 mg/700 mg/700 mg, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna, što znači da je relativan rizik u prvoj skupini bio 41% niži nego u drugoj. Uz sve su režime doziranja zabilježena slična smanjenja amiloidnih plakova u 24. tjednu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja donanemaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Alzheimerove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Donanemab je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Distribucija

Nakon intravenske primjene donanemab se eliminira u dvije faze. Središnji volumen distribucije iznosi 3,36 l, uz interindividualnu varijabilnost od 18,7%. Periferni volumen distribucije iznosi 4,83 l, uz interindividualnu varijabilnost od 93,9%. U kliničkom farmakološkom ispitivanju omjer koncentracija u cerebrospinalnoj tekućini i serumu iznosio je približno 0,2%.

Biotransformacija

Budući da je donanemab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putevima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG. Stoga ne dolazi do metaboličke inhibicije ni indukcije enzimskih putova. Ne očekuje se da će se donanemab metabolizirati putem enzima citokroma P450 koji metaboliziraju lijekove i koji su odgovorni za metabolizam i eliminaciju malih molekula, te stoga neće nastati aktivni metaboliti.

Eliminacija

Poluvijek donanemaba iznosi približno 12,1 dan. Klirens donanemaba iznosio je 0,0255 l/h (interindividualna varijabilnost od 24,9%).

Linearnost/nelinearnost

Donanemab je pokazao dozi proporcionalno i vremenski linearno povećanje izloženosti u serumu za raspon doza od 350 mg do 1400 mg.

Ostali intrinzični faktori

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, na farmakokinetiku donanemaba nisu utjecali dob (54 - 88), spol (55,0% žena) i rasa (89,9% bijelaca, 6,3% Azijaca, 2,9% crnaca i 0,3% američkih Indijanaca ili ostalih). Premda se pokazalo da tjelesna težina (raspon: 39 do 157 kg; srednja vrijednost: 74 kg) utječe i na klirens i na volumen distribucije, posljedične promjene ne ukazuju na potrebu za prilagodbom doze.

Imunogenost

Klirens donanemaba povećavao se linearno s logaritamskom vrijednosti (titra protutijela na lijek). To povećanje klirensa s porastom titra dovelo je do smanjenja $AUC_{\tau,ss}$ za 17% i smanjenja koncentracije lijeka prije primjene sljedeće doze ($C_{trough,ss}$) za 31% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Iako se izloženost donanemabu smanjivala s povećanjem titra protutijela na lijek, razvoj protutijela na lijek nije bio povezan s gubitkom kliničke djelotvornosti donanemaba.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize oštećenje bubrežne i jetrene funkcije nije utjecalo na farmakokinetiku donanemaba. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Analize odgovora s obzirom na izloženost lijeku utemeljene na modelu pokazale su da je liječenje donanemabom bilo povezano sa smanjenjem kliničkog pogoršanja prema iADRS i CDR-SB rezultatima. Opažena je i povezanost između smanjenja početne razine beta-amiloidnih plakova i kliničkog pogoršanja prema iADRS i CDR-SB ljestvici.

Nadalje, modelom je dokazana povezanost između liječenja donanemabom i događaja ARIA-E te su utvrđeni faktori rizika poput genotipa ApoE ε4 te broja mikrokrvarenja i prisutnosti površinske sideroze na početku ispitivanja.

U razdoblju bez primjene lijeka vrijednosti amiloida na PET snimkama počele su rasti, uz medijan brzine od 2,80 jedinica na Centiloid ljestvici godišnje.

Kod primjene pojedinačnih doza u rasponu od 350 mg do 2800 mg (doza približno dvostruko veća od doze od 1400 mg za osobu tjelesne težine 70 kg koja se ocjenjivala u pivotalnom ispitivanju) i ponovljenih doza u rasponu od 350 mg do 1400 mg, izloženost lijeku (C_{max} i AUC) povećavala se proporcionalno. Kod režima doziranja donanemaba od 350 mg/700 mg/1050 mg, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna opažena je slična izloženost kao i kod režima doziranja od 700 mg za prve tri infuzije, a zatim 1400 mg svaka 4 tjedna, kojim je dokazana klinička djelotvornost u pivotalnom ispitivanju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Nisu provedena ispitivanja na životinjama u kojima bi se ispitao kancerogeni i genotoksični potencijal te reproduktivna toksičnost ili štetni učinci donanemaba na plodnost.

Ocjena svih podataka utemeljena na težini dokaza, uključujući ocjenu biologije ciljnog mjesta lijeka (koje se nalazi samo u nakupinama plaka amiloida beta), prirodu lijeka (visoka specifičnost molekule

monoklonskog protutijela za ciljno mjesto i sastav koji sadrži prirodno prisutne aminokiseline i monosaharide), mehanizam djelovanja (fagocitno uklanjanje amiloidnih plakova u SŽS-u) i izostanak učinaka u toksikološkim ispitivanjima, ukazuje na nizak potencijal za rizik od reproduktivne toksičnosti ili kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina (E 330)
polisorbat 80 (E 433)
natrijev citrat (E 331)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Kisunla sadrži polisorbat 80. Poznato je da polisorbati povećavaju stopu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilklorida (PVC). Materijali koji se koriste za pripremu i primjenu otopine donanemaba ne smiju sadržavati DEHP.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) do trenutka uporabe.
Može se čuvati izvan hladnjaka tijekom do 3 dana na sobnoj temperaturi (do 25 °C).
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati ni tresti.

Razrijeđena otopina za infuziju

Pripremljena otopina mora se odmah upotrijebiti.
Ako se ne upotrijebi odmah, otopinu donanemaba treba čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) do 72 sata ili do 12 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) pod uvjetom da je razrjeđivanje provedeno korištenjem aseptičnih tehnika.
Razdoblja čuvanja uključuju i trajanje infuzije.
Pripremljena otopina donanemaba ne smije se zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kisunla dolazi u jednodoznoj bočici od prozirnog stakla tipa I volumena 20 ml s čepom od klorobutilnog elastomera i aluminijskim zaštitnim prstenom s polipropilenskom kapicom, pojedinačno pakiranoj u kutiji.
Veličine pakiranja od 1 bočice i višestruka pakiranja koja sadrže 2 (2 pakiranja od 1) bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kisunla sadrži polisorbat 80. Stoga se za pripremu i primjenu moraju koristiti odgovarajući materijali (vidjeti dio 6.2). Otopinu donanemaba za infuziju mora pripremiti i primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku:

Pričekajte da donanemab dosegne sobnu temperaturu tijekom približno 30 minuta prije pripreme.

Kad god to dopuštaju otopina i spremnik, lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost krutih čestica i promjena boje, Nemojte upotrijebiti donanemab ako je otopina mutna ili sadrži vidljive čestice.

Nakon razrjeđivanja i pripreme u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) (vidjeti Tablicu 5), donanemab se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Tablica 5: Priprema donanemaba

Doza lijeka Kisunla (mg)	Volumen lijeka Kisunla (ml)	Volumen otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (ml)	Konačni volumen razrijeđene otopine za infuziju (ml)	Konačna koncentracija razrijeđene otopine (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml do 67,5 ml	35 ml do 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) do 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml do 135 ml	70 ml do 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) do 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^c	45 ml do 202,5 ml	105 ml do 262,5 ml	1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) do 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1400 mg	80 ml ^d	60 ml do 270 ml	140 ml do 350 ml	1400 mg/350 ml (4 mg/ml) do 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a konačna koncentracija od 4 mg/ml do 10 mg/ml

^b 2 bočice lijeka Kisunla

^c 3 bočice lijeka Kisunla

^d 4 bočice lijeka Kisunla

Lagano preokrenite infuzijsku vrećicu da biste promiješali otopinu.

Primijenite razrijeđenu otopinu tijekom razdoblja od najmanje 30 minuta. Primijenite svu otopinu za infuziju.

Na kraju infuzije isperite liniju otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon infuzije bolesnike treba nadzirati najmanje 30 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Kisunla na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja treba s nadležnim državnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući načine komunikacije, plan distribucije i sve druge aspekte programa. Nositelj odobrenja dogovoriti će i pojedinosti programa kontroliranog pristupa lijeku (engl. *controlled access programme*, CAP).

Cilj je programa kontroliranog pristupa lijeku promicati sigurnu i učinkovitu primjenu donanemaba potvrdom odgovarajućeg odabira bolesnika na temelju relevantne indikacije ili dijagnoze, genskog

profila i dostupnih nalaza MR oslikavanja. Svi će bolesnici prije početka liječenja donanemabom biti upisani u sustav za registraciju implementiran u sklopu programa kontroliranog pristupa lijeku.

Edukacijski materijali namijenjeni su edukaciji zdravstvenih radnika i bolesnika/njegovatelja o mogućnosti razvoja i faktorima rizika za razvoj ARIA (ARIA-E/ARIA-H), uključujući njihove znakove, simptome i zbrinjavanje.

Nositelj odobrenja treba osigurati da u svim zemljama članicama u kojima se Kisunla stavlja na tržište, prije i nakon stavljanja lijeka u promet, svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje da će propisivati lijek i bolesnici koji će ga uzimati / njihovi negovatelji, imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Edukacijske materijale za zdravstvene radnike
- Karticu za bolesnika

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike:

Edukacijski materijali za liječnike koji propisuju lijek i radiologe sadržavat će vodič za zdravstvene radnike i kontrolni popis za propisivače, koji će uključivati sljedeće ključne elemente:

Vodič za zdravstvene radnike:

- Informacije o uvjetima programa kontroliranog pristupa donanemabu. Liječenje donanemabom mora se primijeniti pod nadzorom multidisciplinarnog tima obučenog za praćenje i zbrinjavanje ARIA i s iskustvom u prepoznavanju i zbrinjavanju reakcija na infuziju kako bi se osiguralo odgovarajuće zbrinjavanje bolesnika liječenih donanemabom.
- Primjena donanemaba može uzrokovati događaje ARIA (ARIA-E ili ARIA-H), a bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječnički savjet ako primijete znakove ili simptome koji ukazuju na pojavu ARIA.
- Simptomi ARIA mogu uključivati, između ostalog, glavobolju, povraćanje, nestabilnost, omaglicu, tremor, konfuziju, smetnje vida, poremećaje govora, pogoršanje kognitivne funkcije, promjenu stanja svijesti i napadaje te mogu nalikovati moždanom udaru ili simptomima nalik moždanom udaru.
- Događaji ARIA-E i ARIA-H mogu se klasificirati kao blagi, umjereni ili teški na temelju MR snimke, odnosno kao simptomatski ili asimptomatski na temelju kliničkih simptoma. Većina ozbiljnih slučajeva ARIA zabilježena je unutar 12 tjedana od uvođenja liječenja. U slučaju pojave ARIA-E može se razmotriti standardno potporno liječenje, uključujući primjenu kortikosteroida.
- Faktori rizika za ARIA-E ili ARIA-H uključuju prisutnost cerebralnog mikrokrvarenja i površinske sideroze prije liječenja te status nositelja alela $\epsilon 4$ gena za ApoE (homozigotni više nego heterozigotni) u odnosu na osobe koje nisu nositelji. Donanemab je indiciran u heterozigota za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i bolesnika koji nisu nositelji tog alela.
- Prije uvođenja liječenja donanemabom obavezno je provesti testiranje statusa nositelja alela $\epsilon 4$ gena za ApoE kako bi se utvrdio rizik od razvoja ARIA.
- Liječenje donanemabom smije se uvesti ili nastaviti u skladu s indikacijom i kontraindikacijama opisanima u dijelovima 4.1 i 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka.
- Treba se pridržavati preporuka za doziranje i prekid liječenja u bolesnika s ARIA-E i ARIA-H kako je opisano u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka.
- U bolesnika liječenih donanemabom prijavljeni su događaji ARIA-H i intracerebralnog krvarenja većeg od 1 cm. Potreban je oprez kad se razmatra primjena antitrombotika ili trombolitika u bolesnika koji primaju donanemab jer to može povećati rizik od krvarenja u mozgu, kao što je opisano u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka.
- Liječenje donanemabom ne smije se uvesti bolesnicima koji su na antikoagulacijskoj terapiji.
- ARIA se mora razmotriti u sklopu diferencijalne dijagnostike u bolesnika sa simptomima nalik moždanom udaru.

- ARIA može uzrokovati fokalne neurološke ispade slične onima koji se opažaju kod ishemijskog moždanog udara. Prije primjene trombolitičke terapije bolesniku koji se liječi donanemabom, kliničari koji liječe ishemijski moždani udar trebaju razmotriti može li uzrok navedenih simptoma biti ARIA. MR oslikavanje ili utvrđivanje okluzije krvne žile mogu pomoći u prepoznavanju da je uzrok simptoma ishemijski moždani udar, a ne ARIA, te pridonijeti donošenju informirane odluke o primjeni trombolitika ili provedbi trombektomije kad je to prikladno.
- Svrha i primjena kartice za bolesnika, uključujući informaciju da je važno da bolesnik karticu uvijek nosi sa sobom i pokaže je zdravstvenim radnicima u hitnim slučajevima.

Kontrolni popis za propisivače:

Prije početka liječenja:

- Početak liječenja donanemabom u svih bolesnika treba zabilježiti u EU sustav za registraciju implementiran u sklopu programa kontroliranog pristupa donanemabu.
- Obavezno je testiranje na status nositelja alela $\epsilon 4$ gena za ApoE kako bi se utvrdio rizik od razvoja ARIA. Primjena donanemaba u bolesnika koji su homozigotni nositelji alela $\epsilon 4$ gena za ApoE nije indicirana (vidjeti dio 4.1 sažetka opisa svojstava lijeka).
- Bolesnici koji se liječe donanemabom moraju dobiti karticu za bolesnika i biti upoznati s rizicima ovog lijeka.
- Prije uvođenja liječenja donanemabom potrebno je potvrditi prisutnost patološkog nakupljanja amiloida beta i kliničku dijagnozu blagog kognitivnog oštećenja uzrokovanog Alzheimerovom bolešću ili blage demencije uzrokovane Alzheimerovom bolešću.
- Potrebno je napraviti početno MR oslikavanje (unutar 6 mjeseci prije uvođenja liječenja) kako bi se utvrdili faktori rizika za događaje ARIA, uključujući prisutnost cerebralnog mikrokrvarenja i površinske sideroze. Kontraindicirana je primjena donanemaba u bolesnika s > 4 mikrokrvarenja ili površinskom siderozom.
- Liječenje donanemabom ne smije se uvesti ako su prisutne kontraindikacije opisane u dijelu 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka.

Praćenje tijekom liječenja:

- Liječenje treba nastaviti do uklanjanja amiloidnih plakova (npr. tijekom 6 ili 12 mjeseci; vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka) potvrđenog validiranom metodom. Liječenje može trajati najviše 18 mjeseci i ne smije se produljiti čak i ako nije potvrđeno uklanjanje plakova.
- MR oslikavanje treba napraviti prije primjene druge doze, prije primjene treće doze, prije primjene četvrte doze i prije primjene sedme doze. U bolesnika s faktorima rizika za ARIA, kao što su heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i bolesnici koji su imali događaje ARIA ranije tijekom liječenja, treba provesti dodatno MR oslikavanje nakon godinu dana liječenja (prije primjene dvanaeste doze).
- U slučaju nastupa ARIA potrebno je slijediti preporuke za privremene prekide primjene opisane u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka. Ako se pojave simptomi ARIA, indicirano je dodatno MR oslikavanje. Kontrolno MR oslikavanje treba provesti 2 do 4 mjeseca nakon prvotnog utvrđivanja radi procjene povlačenja (ARIA-E) ili stabilizacije (ARIA-H).
- U slučaju pojave ARIA-E može se razmotriti standardno potporno liječenje, uključujući primjenu kortikosteroida.
- Nastavak primjene lijeka ili trajan prekid liječenja nakon povlačenja ARIA-E i stabilizacije ARIA-H treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi, što uključuje ponovnu ocjenu faktora rizika.
- Primjenu donanemaba treba trajno prekinuti nakon ozbiljnih ARIA-E, ozbiljnih ARIA-H, intracerebralnog krvarenja većeg od 1 cm ili ponavljajućih simptomatskih ili radiografski umjerenih ili teških događaja ARIA.

Kartica za bolesnika

Ključni elementi namijenjeni bolesniku/njegovatelju:

- Bolesnik/njegovatelj treba uvijek sa sobom nositi karticu za bolesnika i pokazati je drugim zdravstvenim radnicima uključenima u liječenje bolesnika, uključujući u hitnim slučajevima.
- Liječenje donanemabom može uzrokovati abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA).
- Simptomi ARIA mogu uključivati glavobolju, smetenost, omaglicu, promjene vida, mučninu, afaziju, slabost ili napadaje.
- U slučaju pojave simptoma ARIA bolesnici trebaju zatražiti liječničku pomoć ili savjet.
- Kontaktni podaci člana obitelji ili njegovatelja za hitne slučajeve.
- Kontaktni podaci liječnika koji je propisao lijek.

Ključni elementi namijenjeni zdravstvenim radnicima uključenima u bolesnikovo liječenje:

- ARIA (utvrđena MR oslikavanjem) može uzrokovati fokalne neurološke ispade slične onima koji se opažaju kod ishemijskog moždanog udara. Budući da se ARIA javlja češće tijekom prvih 6 mjeseci liječenja donanemabom, prije primjene trombolitika bolesniku koji se liječi donanemabom kliničari koji liječe ishemijski moždani udar trebaju razmotriti može li uzrok navedenih simptoma biti ARIA (za više informacija vidjeti odlomak „Istodobno liječenje antitromboticima“ u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka Kisunla).

Program kontroliranog pristupa lijeku

Nositelj odobrenja treba dogovoriti pojedinosti o Programu kontroliranog pristupa lijeku sa svakim nadležnim državnim tijelom i mora implementirati takve programe na razini države kako bi se osiguralo da Program kontroliranog pristupa lijeku promiče sigurnu i učinkovitu primjenu donanemaba.

Program kontroliranog pristupa lijeku uključuje sljedeća ključna načela koja će biti uključena u svaki sustav u svim državama članicama. To su:

- (1) Ograničavanje pristupa liječenju donanemabom na unaprijed odabrane centre.
- (2) Implementiranje sustava za registraciju koji zdravstvenim radnicima pomaže da:
 - i. ocijene pogodnost bolesnika za liječenje,
 - ii. brzo pristupe edukacijskim materijalima i
 - iii. potvrde pridržavanje tih materijala.

Program kontroliranog pristupa lijeku omogućuje odabir centara za liječenje koji zadovoljavaju potrebne kriterije, uključujući dostupnost liječnika koji mogu ocijeniti pogodnost za liječenje donanemabom, pristup validiranoj metodi za ocjenu amiloidne patologije u mozgu, pristup intravenskim infuzijama, pristup MR oslikavanju (planiranom i neplaniranom) radi praćenja događaja ARIA i pristup testiranju na alel $\epsilon 4$ gena za ApoE. Nakon toga slijedi distribucija lijeka u ljekarne odabranih centara u kojima djeluju liječnici koji su primili edukacijske materijale o liječenju donanemabom namijenjene zdravstvenim radnicima. Prije uvođenja donanemaba bolesnicima liječnici u tim centrima koristit će sustav za registraciju kako bi:

- potvrdili da su primili i razumjeli obvezni edukacijski vodič za zdravstvene radnike,
- potvrdili da (anonimizirani) bolesnik zadovoljava potrebne kriterije za liječenje u skladu s odobrenom indikacijom i
- potvrdili da je bolesnik upoznat s rizicima donanemaba i da je dobio karticu za bolesnika.

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Registar sigurnosnih podataka radi karakterizacije ARIA u bolesnika liječenih donanemabom Nositelj odobrenja provest će opservacijsko ispitivanje na temelju podataka iz registra kako bi se dobili podaci o sigurnosti donanemaba u rutinskoj praksi, s fokusom na opisivanje incidencije i težine simptomatskih događaja ARIA (primarni cilj) i asimptomatskih događaja ARIA (sekundarni cilj). Bolesnici s događajima ARIA pratit će se radi procjene intervencija te vremena do povlačenja (ARIA-E) ili stabilizacije (ARIA-H), kao i dugoročni kognitivni ishodi i utjecaj na napredovanje bolesti. Usto će se opisati i incidencija događaja preosjetljivosti te intrakranijalnog krvarenja. Intrakranijalno krvarenje također će se procijeniti u podskupini bolesnika koji istodobno primaju antitrombotičku ili trombolitičku terapiju.	Završno izvješće: 31. prosinca 2031.
Ispitivanje na temelju sekundarnih baza podataka radi karakterizacije bolesnika liječenih donanemabom Nositelj odobrenja provest će opservacijsko kohortno ispitivanje utemeljeno na sekundarnim bazama podataka s ciljem prikupljanja podataka o primjeni donanemaba u rutinskoj praksi. Fokus tog ispitivanja je utvrditi incidenciju događaja preosjetljivosti i intrakranijalnog krvarenja, opisati propisivanje i primjenu donanemaba i procijeniti mjere kao što su provedba MR oslikavanja, liječena populacija bolesnika i paradigme doziranja, kako bi se poduprla procjena učinkovitosti mjera minimizacije rizika.	Završno izvješće: 31. prosinca 2030.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA - BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Kisunla 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju
donanemab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 350 mg donanemaba u 20 ml (17,5 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina (E 330); polisorbit 80 (E 433); natrijev citrat (E 331); saharoza; voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
350 mg/20 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.
Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1926/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (s plavim okvirom)****1. NAZIV LIJEKA**

Kisunla 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju
donanemab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 350 mg donanemaba u 20 ml (17,5 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina (E 330); polisorbit 80 (E 433); natrijev citrat (E 331); saharoza; voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
350 mg/20 ml
Višestruko pakiranje: 2 (2 pakiranja od 1) bočice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.
Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1926/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Kisunla 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju
donanemab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 350 mg donanemaba u 20 ml (17,5 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina (E 330); polisorbit 80 (E 433); natrijev citrat (E 331); saharoza; voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 20 ml. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu uporabu.

Ne tresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1926/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kisunla 350 mg sterilni koncentrat
donanemab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

350 mg/20 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kisunla 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju donanemab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kisunla i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Kisunla
3. Kako ćete primati lijek Kisunla
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kisunla
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kisunla i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Kisunla je donanemab. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju lijekovi protiv demencije. Donanemab je monoklonsko protutijelo koje se u tijelu ponaša poput proteina koji tijelo prirodno proizvodi. Donanemab prepoznaje i veže se specifično za protein poznat pod nazivom amiloid beta, koji je povezan s Alzheimerovom bolešću. Vezanjem za amiloide beta stimulira se imunostni sustav tijela, koji ih potom uklanja.

Kisunla se koristi za usporavanje progresije Alzheimerove bolesti u odraslih s prekomjernim nakupljanjem proteina amiloida beta u mozgu, koji imaju ili blago kognitivno oštećenje (poteškoće s razmišljanjem, pamćenjem i donošenjem odluka) ili blagu demenciju (gubitak intelektualne funkcije) zbog Alzheimerove bolesti, a koji nose jednu kopiju varijante $\epsilon 4$ gena za apolipoprotein E (odnosno *ApoE $\epsilon 4$*), ili koji nisu nositelji tog gena. Zdravstveni radnik provest će testiranje kako bi utvrdio je li Kisunla odgovarajući lijek za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Kisunla

Nemojte primiti lijek Kisunla

- ako ste alergični na donanemab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste prethodno imali krvarenje u mozgu ili ako oslikavanje magnetskom rezonancijom (MR) pokazuje mala točkasta mjesta krvarenja ili nakupljanje tekućine u mozgu.
- ako imate poteškoće s krvarenjem koje nije pod kontrolom.
- ako primite lijekove (antikoagulanse) za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.
- ako imate promjene i oštećenja bijele tvari mozga, blijedog tkiva koje sadrži živčana vlakna (strukture poput niti).
- ako imate nekontroliran visok krvni tlak.
- ako se ne možete podvrgnuti MR oslikavanju zbog straha od skućenih prostora (klaustrofobije), metalnih implantata ili ugrađenog metalnog uređaja za kontrolu srčanog ritma (srčanog elektrostimulatora).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Kisunla.

Reakcije na infuziju

Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji Vam daje lijek Kisunla ako osjetite alergijsku reakciju tijekom ili ubrzo nakon primanja infuzije (ukapavanja u venu) lijeka Kisunla. Ti simptomi uključuju crvenilo, zimicu, mučninu, povraćanje, znojenje, glavobolju, stezanje u prsnoj koži, nedostatak zraka i promjene krvnog tlaka (pogledajte i dio 4. Moguće nuspojave).

Abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA)

Kisunla može uzrokovati nuspojavu koja se naziva abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA). Postoje dvije vrste ARIA:

- nakupljanje tekućine u jednom ili više područja mozga (ARIA-E).
- točkasta mjesta krvarenja u mozgu ili na površini mozga (ARIA-H).

ARIA je nuspojava koja se obično javlja u ranoj fazi liječenja, najčešće u prva 24 tjedna liječenja. Većina ljudi ne osjeća simptome. Međutim, tijekom liječenja lijekom Kisunla javili su se slučajevi ARIA koji su doveli do razvoja ozbiljnih simptoma, a neki su od njih imali smrtni ishod. Ti su se slučajevi obično javljali unutar prvih 12 tjedana liječenja.

Simptomi ARIA uključuju glavobolju, smetenost, mučninu, povraćanje, gubitak ravnoteže, omaglicu, drhtanje, promjene vida, poremećaje govora i napadaje.

Odmah obavijestite liječnika ako se pojave simptomi koji bi mogli biti znakovi ARIA.

ARIA je vidljiva na MR snimkama mozga. Liječnik će organizirati MR oslikavanje unutar 6 mjeseci prije početka liječenja, prije primjene druge doze, prije primjene treće doze, prije primjene četvrte doze i prije primjene sedme doze. Ako imate jednu kopiju varijante $\epsilon 4$ gena za ApoE ili ste tijekom liječenja imali ARIA, MR oslikavanje treba provesti i prije primjene dvanaeste doze (nakon godinu dana liječenja). Dodatno oslikavanje može se provesti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ako primijetite simptome ARIA.

Ovisno o nalazima MR oslikavanja, liječnik može prekinuti liječenje lijekom Kisunla. To može biti privremeno ili trajno.

Genski faktori rizika za ARIA

Neki ljudi nose varijantu gena za apolipoprotein E koja se zove $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$). Ti ljudi mogu biti izloženi većem riziku od razvoja ARIA. Liječnik će provjeriti jeste li nositelj varijante $\epsilon 4$ gena za ApoE prije početka liječenja lijekom Kisunla.

Ostali faktori rizika za ARIA

Ljudi koji su prethodno imali krvarenje u mozgu mogu biti izloženi većem riziku za razvoj ARIA. Liječnik će provesti MR oslikavanje kako bi to provjerio prije nego što započnete liječenje lijekom Kisunla.

Testiranje na tau protein

Vaš liječnik može napraviti test na tau ako smatra da je to potrebno. Tau je protein u mozgu koji također sudjeluje u razvoju Alzheimerove bolesti, a ako je prisutan u određenoj razini, Kisunla bi mogla bolje djelovati.

Djeca i adolescenti

Kisunla se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Primjena ovog lijeka nije se ispitala u toj dobnoj skupini.

Downov sindrom

Kisunla se ne smije primjenjivati u bolesnika s Downovim sindromom i pratećom Alzheimerovom bolešću. Njegova se primjena nije ispitivala u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Kisunla

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da prije nego što primite lijek Kisunla obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate lijekove (zване antikoagulansi) koji sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka. Kisunla se ne smije primjenjivati s tim lijekovima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Učinci lijeka Kisunla u trudnica nisu poznati. Primjenu lijeka Kisunla u trudnoći treba izbjegavati.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke nuspojave lijeka Kisunla, kao što su simptomi ARIA (primjerice, promjene vida, promjene stanja svijesti i napadaji), mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kisunla sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 46 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u jednoj dozi od 1400 mg. To odgovara 2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Prije nego što primite lijek Kisunla, on se miješa s otopinom koja bi mogla sadržavati natrij. Razgovarajte s liječnikom ako ste na prehrani s niskim unosom soli.

Kisunla sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 16 mg polisorbata 80 u dozi od 1400 mg, što približno odgovara količini od 0,23 mg/kg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako znate da imate bilo koju alergiju.

Kartica za bolesnika

Liječnik će Vam dati karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti primjene. Važno je da tu karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom i pokažete je svom partneru ili njegovateljima. Karticu za bolesnika trebate pokazati drugim zdravstvenim radnicima uključenima u Vaše liječenje, uključujući u hitnim slučajevima.

3. Kako ćete primati lijek Kisunla

Lijek Kisunla primat ćete pod nadzorom zdravstvenog radnika. Prije početka liječenja lijekom Kisunla trebali ste napraviti MR snimku mozga (u proteklih 6 mjeseci) i testiranje kojim se utvrđuje jeste li nositelj varijante ε4 gena za ApoE (pogledajte dio 2. Upozorenja i mjere opreza).

Doza

Na početku liječenja lijekom Kisunla primit ćete dozu od 350 mg za prvu infuziju, 700 mg za drugu infuziju i 1050 mg za treću infuziju, s razmakom od četiri tjedna. Zatim će se doza povećati na 1400 mg jedanput svaka četiri tjedna.

Kisunla se daje ukapavanjem u venu ruke (intravenska infuzija) tijekom najmanje 30 minuta. Nakon svake infuzije bit ćete pod nadzorom tijekom najmanje 30 minuta zbog moguće pojave alergijskih reakcija.

Kada prestati primjenjivati lijek Kisunla

Liječnik će odlučiti koliko dugo ćete primati lijek Kisunla. Međutim, ukupno trajanje liječenja lijekom Kisunla ne smije premašiti 18 mjeseci.

Ako primite više lijeka Kisunla nego što ste trebali

Ovaj lijek davat će Vam zdravstveni radnik. Ako mislite da ste slučajno primili previše lijeka Kisunla, obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili ili propustili primiti dozu lijeka Kisunla

Ako ste zaboravili ili propustili zakazani posjet liječniku radi primjene lijeka Kisunla, dogovorite novi termin što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće nuspojave:

Više od 1 na 10 osoba može doživjeti sljedeću nuspojavu:

Slučajevi ARIA koji dovode do ozbiljnih simptoma, a mogu imati i smrtni ishod. Simptomi uključuju glavobolju, smetenost, mučninu, povraćanje, gubitak ravnoteže, omaglicu, drhtanje, promjene vida, poremećaje govora, ošamućenost, promjene stanja svijesti i napadaje.

Do 1 na 100 osoba može doživjeti sljedeću nuspojavu:

Alergijska reakcija tijekom ili ubrzo nakon primjene ovog lijeka. Simptomi uključuju navale crvenila, zimicu, mučninu, znojenje, glavobolju, stezanje u prsnoj koži, otežano disanje, bolove u mišićima i promjene krvnog tlaka.

Ako se tijekom infuzije pojavi bilo koji od tih simptoma, infuziju treba odmah prekinuti.

Nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- oticanje ili nakupljanje tekućine u mozgu (ARIA-E)
- krvarenje ili nakupljanje željeza u mozgu (ARIA- H)
- glavobolja

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- krvarenje u mozgu
- mučnina
- povraćanje
- alergijske reakcije i druge reakcije uzrokovane infuzijom

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- iznenadna, teška alergijska reakcija praćena otežanim disanjem, oticanjem, ošamućenošću, ubrzanim otkucajima srca, znojenjem i gubitkom svijesti (anafilaktička reakcija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kisunla

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati ni tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kisunla se može čuvati izvan hladnjaka do 3 dana na sobnoj temperaturi do 25 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je otopina mutna ili sadrži vidljive čestice.

Kisunla se ne smije baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš je zdravstveni radnik odgovoran za pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kisunla sadrži

- Djelatna tvar je donanemab.
Jedna bočica sadrži 350 mg donanemaba u 20 ml (17,5 mg/ml).
- Drugi sastojci su: citratna kiselina (E 330), polisorbit 80 (E 433), natrijev citrat (E 331), saharoza i voda za injekcije.

Kako Kisunla izgleda i sadržaj pakiranja

Kisunla koncentrat za otopinu za infuziju je otopina u prozirnoj staklenoj bočici. Njezina boja može varirati od bezbojne do žućkaste ili smečkaste. Veličine pakiranja od 1 bočice i višestruka pakiranja od 2 (2 pakiranja od 1) bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Razrjeđivanje prije intravenske infuzije

1. Pripremite otopinu za infuziju koristeći aseptičnu tehniku da biste osigurali sterilnost pripremljene otopine.
2. Pričekajte da donanemab dosegne sobnu temperaturu tijekom približno 30 minuta prije pripreme.
3. Pregledajte sadržaj bočice. Koncentrat mora biti bistar, bezbojan do žućkast ili smečkast i ne smije sadržavati vidljive čestice. U suprotnom ga treba baciti.
4. Izvucite potreban volumen donanemaba koristeći iglu odgovarajuće veličine i prenesite ga u infuzijsku vrećicu.
 - Za dozu od 350 mg donanemaba: 20 ml
 - Za dozu od 700 mg donanemaba: 40 ml
 - Za dozu od 1050 mg donanemaba: 60 ml
 - Za dozu od 1400 mg donanemaba: 80 ml

Koncentrat treba razrijediti samo u infuzijskim vrećicama koje sadrže otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). Konačna koncentracija nakon razrjeđivanja iznosi od približno 4 mg/ml do približno 10 mg/ml. Za razrjeđivanje koristite samo otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%).

5. Lagano preokrenite infuzijsku vrećicu da biste promiješali otopinu.

Primjena razrijeđene otopine

6. Komplet za intravensku primjenu (infuzijsku liniju) treba spojiti na pripremljenu vrećicu za intravensku infuziju te provjeriti protok lijeka kroz liniju. Infuzija se mora primjenjivati tijekom najmanje 30 minuta.
7. Kako bi se osigurala primjena cijele doze, po završetku infuzije infuzijsku liniju treba isprati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Infuzijsku liniju treba isprati istom brzinom kojom se primjenjivao lijek Kisunla. Vrijeme potrebno za ispiranje otopine lijeka Kisunla iz infuzijske linije nije uključeno u minimalnih 30 minuta primjene infuzije.
8. Nakon infuzije bolesnika treba nadzirati najmanje 30 minuta.

Izrežite ovaj dio upute o lijeku i nosite ga sa sobom.

KARTICA ZA BOLESNIKA KISUNLA (donanemab) 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju Važne informacije o sigurnosti primjene Abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA) Uvijek nosite ovu karticu sa sobom	Kisunla i rizik od oticanja i krvarenja u mozgu (ARIA) • Kisunla može uzrokovati nuspojavu koja se zove abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA). • Simptomi ARIA mogu uključivati: – glavobolju – smetenost
--	--

Ovaj dokument sadrži važne informacije s kojima morate biti upoznati prije, tijekom i nakon završetka liječenja lijekom Kisunla.

- Ovu karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom i pokažite je zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u Vašoj zdravstvenoj skrbi ili liječenju, uključujući hitne slučajeve.
- Recite svim liječnicima koji Vas liječe da ste primili lijek Kisunla (donanemab).

Liječnik Vam treba dati uputu o lijeku. Ako je niste dobili, zatražite je. Pažljivo pročitajte uputu o lijeku, sačuvajte je za buduće potrebe i pokažite je svojoj obitelji/njegovatelju.

Važni kontaktni podaci

Vaše ime:

Ime liječnika (koji je propisao lijek Kisunla):

Telefonski broj liječnika:

Ime člana obitelji ili njegovatelja (za hitne slučajeve):

Telefonski broj člana obitelji ili njegovatelja:

- omaglicu
- promjene vida
- mučninu
- otežan govor
- slabost
- napadaje

- Vaš će liječnik organizirati oslikavanje magnetskom rezonancijom (MR) unutar 6 mjeseci prije početka liječenja, prije primjene druge doze, prije primjene treće doze, prije primjene četvrte doze i prije primjene sedme doze donanemaba. MR oslikavanje treba se provesti i prije primjene dvanaeste doze ako ste nositelj jedne kopije varijante ε4 gena za ApoE ili ako ste tijekom liječenja imali ARIA. To je dio rutinskog praćenja sigurnosti primjene koje se provodi kako bi se provjerilo imate li ARIA, stoga nemojte preskočiti zakazano MR oslikavanje. Dodatno oslikavanje može se provesti i u drugim fazama liječenja ako Vaš liječnik ocijeni da je to potrebno.

Ako nakon liječenja primijetite bilo koji od navedenih simptoma ili nove neurološke simptome (primjerice slabost, utrnulost, iznenadnu promjenu osobnosti, lošu koordinaciju ili govorne i jezične poteškoće), odmah potražite medicinsku pomoć i nemojte pokušavati sami liječiti simptome.

Za liječnike koji sudjeluju u Vašem liječenju

- ARIA (utvrđena MR oslikavanjem) može uzrokovati fokalne neurološke ispade slične onima koji se opažaju kod ishemijskog moždanog udara.
- Budući da se ARIA javlja češće tijekom prvih 6 mjeseci liječenja donanemabom, prije primjene trombolitika bolesniku koji se liječi lijekom Kisunla kliničari koji liječe ishemijski moždani udar trebaju razmotriti može li uzrok navedenih simptoma biti ARIA (za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek Kisunla).