

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisunla 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

350 mg donanemabot tartalmaz 20 ml oldatban (17,5 mg/ml) injekciós üvegenként.

A donanemab egy rekombináns, humanizált monoklonális antitest, amelyet kínaihörcsög-petefészek- (Chinese Hamster Ovary, CHO) sejtekben állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

11,5 mg nátriumot és 4 mg polisorbát 80-at tartalmaz 20 ml oldatban injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Az oldat tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga vagy halványbarna, a pH-ja 5,5–6,5 és az ozmolaritása körülbelül 300 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A donanemab olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél enyhe kognitív károsodás vagy Alzheimer-kór okozta enyhe demencia (korai, tünetekkel járó Alzheimer-kór) klinikai diagnózisát állapították meg igazolt amiloid-patológiával, és akik nem hordozzák az apolipoprotein-E-epszilon-4- (ApoE ε4) gént vagy arra nézve heterozigóták (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az Alzheimer-kór (Alzheimer's disease, AD) diagnosztizálásában és kezelésében jártas olyan orvosnak kell elkezdenie, aki időben hozzáfér mágneses rezonancia vizsgálathoz (MR-vizsgálat). A donanemab az amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességek (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) felismerésében, monitorozásában és kezelésében képzett, valamint az infúzióval összefüggő reakciók (infusion related reaction, IRR) felismerésében és kezelésében tapasztalt, multidiszciplináris egészségügyi csapat felügyelete alatt alkalmazható.

A donanemabbal kezelt betegeknek át kell adni a betegkártyát, és tájékoztatni kell őket a donanemab kockázatairól (lásd még a betegtájékoztatót).

ApoE ε4-vizsgálat

Az ApoE ε4-genotípust a megfelelő rendeltetésű, CE-jelöléssel ellátott *in vitro* diagnosztikai eszközzel (IVD) kell meghatározni. Ha nem áll rendelkezésre CE-jelöléssel ellátott IVD, akkor alternatív validált tesztet kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Az ApoE ε4-státuszra vonatkozó vizsgálatot a donanemab-kezelés megkezdése előtt el kell végezni az ARIA-kialakulás kockázatának felmérése érdekében (lásd 4.1 és 4.4 pont). A vizsgálat előtt a betegeket megfelelő módon tájékoztatni kell, és szükség esetén a nemzeti vagy helyi irányelveknek megfelelően beleegyezésüket kell adniuk.

Adagolás

A béta-amiloidokra vonatkozó, Alzheimer-kórnak megfelelő bizonyítékokat validált vizsgálattal kell igazolni (például pozitronemissziós tomográfiás (PET) képalkotó vizsgálat, liquorvizsgálat vagy más megfelelő vizsgálat).

A donanemabot 4 hetente kell alkalmazni. A donanemab ajánlott dózisa 350 mg az első dózis, 700 mg a második dózis és 1050 mg a harmadik dózis esetén, majd 4 hetente 1400 mg. A kezelést az amiloid-plakkok eltűnéséig (például a 6. vagy 12. hónapban, lásd 5.1 pont) kell folytatni, amit egy validált módszerrel végzett vizsgálattal kell igazolni. A kezelés maximális időtartama 18 hónap, amit akkor sem szabad túllépni, ha a plakkok eltűnése nem igazolódik.

A kezelés előny-kockázat arányát egyedi alapon, rendszeres időközönként újra kell értékelni, figyelembe véve a betegség progressziójának sebességét.

Fontolóra kell venni a kezelés abbahagyását a 18 hónapos maximális kezelési idő vége előtt, ha a betegnél jelenlévő Alzheimer-kór közepesen súlyos fokúvá válik.

Kihagyott dózis

Ha egy infúzió kimarad, az adagolást a lehető leghamarabb, ugyanazzal a dózissal, 4 hetes időközökkel folytatni kell.

Amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességek monitorozása, az adagolás emiatt történő felfüggesztése, illetve a kezelés abbahagyása

A donanemab ARIA-t okozhat, amely a következőkkel jellemezhető: ARIA oedemával (ARIA-E), ami az MR-leleten agyi oedema vagy sulcalis effusio formájában figyelhető meg, illetve ARIA haemosiderin-lerakódással (ARIA-H), ami microhaemorrhagia és superficialis siderosis formájában jelentkezik. Az ARIA mellett előfordultak 1 cm-nél nagyobb átmérőjű intracerebrális vérzések a donanemabbal kezelt betegeknél.

A donanemab-kezelés megkezdéséhez friss (6 hónapnál nem régebbi) agyi MR-leletre van szükség a már fennálló ARIA kivizsgálása céljából. MR-vizsgálatot kell végezni a második dózis előtt (az 1. hónapban), a harmadik dózis előtt (a 2. hónapban), a negyedik dózis előtt (a 3. hónapban), valamint a hetedik dózis előtt (a 6. hónapban). Az egy éve tartó kezelés után (a tizenkettedik dózis előtt) egy további MR-vizsgálatot kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél fennállnak az ARIA kockázati tényezői, például az ApoE ε4-heterozigótáknál, és/vagy olyan betegeknél, akiknél korábban ARIA-események fordultak elő a kezelés korábbi szakaszában. Ha a beteg a kezelés során bármikor ARIA-ra utaló tüneteket tapasztal, klinikai vizsgálatot kell végezni, beleértve az MR-vizsgálatot is (lásd 4.4 pont).

Az ARIA-E-ben, illetve ARIA-H-ban szenvedő betegeknél az adagolás felfüggesztésére vagy a kezelés abbahagyására vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Adagolási ajánlások ARIA-E-ben, illetve ARIA-H-ban szenvedő betegek esetén

Klinikai tünet	ARIA-E, illetve ARIA-H súlyossága ^a az MR-felvételen		
	Enyhe	Közepesen súlyos	Súlyos
Tünetmentes	Az adagolás felfüggesztése megfontolandó.	Az adagolást fel kell függeszteni.	Az alkalmazást abba kell hagyni.
Tünetekkel járó	Az adagolást fel kell függeszteni.	Az adagolást fel kell függeszteni.	Az alkalmazást abba kell hagyni.

^aAz ARIA MR-vizsgálat alapján történő radiológiai súlyossági besorolási kritériumait lásd a 2. táblázatban.

Tünetmentes, enyhe ARIA esetén meg kell fontolni az adagolás felfüggesztését az ARIA radiológiai jellemzői, az ARIA-epizódok száma és a klinikai állapot figyelembevételével.

Tünetmentes, közepesen súlyos ARIA, illetve tünetekkel járó, enyhe/közepesen súlyos ARIA esetén fel kell függeszteni az adagolást addig, amíg az MR-vizsgálat a radiológiai rendellenesség rendeződését (ARIA-E), illetve stabilizálódását (ARIA-H) nem mutatja, és az esetleges tünetek meg nem szűnnek. A kimutatástól számított 2–4 hónap elteltével ellenőrző MR-vizsgálatot kell végezni a rendeződés (ARIA-E), illetve a stabilizálódás (ARIA-H) értékelésére. Az ARIA-E rendeződése, illetve az ARIA-H stabilizálódása után az adagolás folytatásáról, illetve a kezelés végleges abbahagyásáról a helyzet klinikai megítélése alapján kell dönteni, beleértve a kockázati tényezők újraértékelését (lásd 4.4 pont). Az ARIA-E esetében megfontolható a szokásos támogató kezelés alkalmazása, beleértve a kortikoszteroidok adását (lásd 4.8 pont).

Radiológiaiilag súlyos vagy súlyos tünetekkel járó ARIA-E vagy ARIA-H esetén a donanemab-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Klinikailag súlyos ARIA-E, súlyos ARIA-H vagy az 1 cm-t meghaladó intracerebrális vérzés kialakulása után is véglegesen abba kell hagyni a donanemab alkalmazását.

Klinikai megítélés alapján kell mérlegelni, hogy folytatható-e a donanemab alkalmazása ismétlődő ARIA-ban szenvedő betegeknél. Az ismétlődő, tünetekkel járó, illetve a radiológiaiilag közepesen súlyos vagy súlyos ARIA-események előfordulása esetén a donanemab alkalmazását abba kell hagyni.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség/májelégtelenség

A veseelégtelenségben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A donanemabnak gyermekek és serdülők esetén az Alzheimer-kór kezelésében nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A donanemab kizárólag intravénásan alkalmazható. Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra való. A hígított oldatot legalább 30 perc alatt kell beadni. A betegeket az infúzió beadása után legalább 30 percen át megfigyelés alatt kell tartani. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A kiindulási MR-felvételen korábbi intracerebrális vérzés, 4-nél több microhaemorrhagia, superficialis siderosis vagy vasogen oedema (ARIA-E), vagy egyéb, cerebrális amiloid angiopathiára (CAA) utaló lelet (lásd 4.4 pont).
- Nem megfelelően kontrollált vérzési rendellenességben szenvedő betegek.
- A kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik antikoaguláns-kezelés alatt állnak (lásd 4.4 pont).
- Súlyos fehérállomány-betegség (lásd 4.4 pont).
- Nem megfelelően kontrollált hypertóniában szenvedő betegek.
- Olyan állapotok, amelyek nem teszik lehetővé az MR-vizsgálatot, beleértve a klausztrofóbiát vagy fém- (ferromágneses) implantátumok/szívrítmus-szabályozó jelenlétét.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Ellenőrzött hozzáférési program

A donanemab biztonságos és hatékony alkalmazásának elősegítése érdekében a kezelés megkezdésének minden beteg esetén egy központi nyilvántartási rendszeren keresztül kell történnie, amit egy ellenőrzött hozzáférési program részeként kell bevezetni.

Oktatóanyagok

A gyógyszer felíró orvosoknak ismerniük kell az ARIA felismerésére és kezelésére vonatkozó oktatóanyagokat, valamint meg kell beszélniük a donanemab-kezelés előnyeit és kockázatait a beteggel/gondozóval. Az MR-vizsgálatokat, illetve a mellékhatások jeleit vagy tüneteit, valamint azt, hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni, szintén meg kell beszélni a beteggel. A betegnek meg kell kapnia a betegkártyát, és fel kell hívni arra a figyelmét, hogy a betegkártyát mindig magánál kell tartania.

Bétaamiloid-patológia

A kezelés megkezdése előtt megfelelő vizsgálattal igazolni kell a bétaamiloid-patológia jelenlétét.

Amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességek (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)

Az ARIA-H általában az ARIA-E előfordulásával együtt jelentkezik.

A donanemabbal végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran figyeltek meg ARIA-t. Az ARIA rendszerint a kezelés korai szakaszában jelentkezik, és általában tünetmentes. Amennyiben jelentkeznek, az ARIA-val kapcsolatosan jelentett tünetek lehetnek a fejfájás, a zavartság, a hányinger, a hányás, a bizonytalanságérzés, a szédülés, a remegés, a látászavar, a beszédzavar, a kognitív funkció romlása, a tudatállapot-változás és a görcsrohamok. Az ARIA-val összefüggő tünetek általában idővel megszűnnek (lásd 4.8 pont). A kezdeti ARIA-eseményt követően a donanemab-kezelés újrakezdésekor nagyon gyakori a kiújulás aránya; 24,3% az ARIA-E-ben szenvedőknél és 35,9% az ARIA-H-ban szenvedőknél (lásd 4.8 pont). Az ARIA súlyos eseteit figyelték meg, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Az ARIA MR-vizsgálattal kimutatható, és míg az ARIA-E jellemzően megszűnik az MR-képen, az ARIA-H fennmaradhat és stabilizálódhat.

A legtöbb ARIA-eseményt először a kezelés megkezdését követő 24 héten belül figyelték meg. A legtöbb súlyos ARIA-esemény a kezelés megkezdésétől számított 12 héten belül következett be. A donanemabbal végzett kezelés időtartama alatt biztosítani kell az MR-vizsgálathoz való hozzáférhetőséget. A már meglévő kockázati tényezők miatt az amiloidellenes terápiára alkalmas betegeknél fennáll a spontán ARIA kockázata is. Az ARIA-t figyelembe kell venni a neurológiai tünetek lehetséges etiológiájaként.

A donanemab-kezelés megkezdéséről szóló döntés meghozatalakor mérlegelni kell a donanemab előnyét az Alzheimer-kór kezelésében, illetve az ARIA-val összefüggő súlyos mellékhatások lehetséges kockázatát (lásd 4.8 pont).

Az ARIA monitorozása MR-vizsgálattal

Kiindulási agyi MR-vizsgálat és időszakos MR-vizsgálattal történő monitorozás javasolt (lásd 4.2 pont). A donanemab-kezelés első 24 hete alatt fokozott klinikai megfigyelés ajánlott az ARIA tekintetében.

Ha a betegnél ARIA-ra utaló tüneteket (lásd 4.8 pont) észlelnek, klinikai vizsgálatot kell végezni, beleértve a további MR-vizsgálat elvégzését is (lásd 4.2 pont és a 4.4 pont „Amiloiddal összefüggő gepalkotási rendellenességek – ARIA” része).

Ajánlások az adagolás felfüggesztésére és a kezelés abbahagyására ARIA-ban szenvedő betegek esetén

Az ARIA-H tünetei gyakran az ARIA-E jelenlétében fordulnak elő, és kezelésük az ARIA-E kezelésével azonos módon történik.

Az ARIA-E-ben, illetve az ARIA-H-ban szenvedő betegek esetén az adagolás felfüggesztésére és a kezelés abbahagyására vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza (lásd 4.2 pont).

Súlyos ARIA-E, súlyos ARIA-H vagy az 1 cm-t meghaladó intracerebrális vérzés, illetve az ismétlődő, tünetekkel járó vagy a radiológiailag közepesen súlyos vagy súlyos ARIA-események előfordulása esetén a donanemab alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.

Radiológiai súlyosság

A donanemab alkalmazásával összefüggő ARIA radiológiai súlyosságának osztályozása a 2. táblázatban megadott kritériumok alapján történik.

2. táblázat Az ARIA MR-vizsgálat alapján történő besorolási kritériumai

ARIA típusa	Radiológiai súlyosság		
	Enyhe	Közepesen súlyos	Súlyos
ARIA-E	FLAIR-hiperintenzitás, amely a sulcusra és/vagy a cortex/subcortex fehérállományára korlátozódik, egy helyen, és amely kiterjedése 5 cm alatti.	FLAIR-hiperintenzitás, amelynek legnagyobb kiterjedése 5–10 cm, vagy 1-nél több érintett terület, amelyek mindegyike 10 cm alatti.	FLAIR-hiperintenzitás, amelynek kiterjedése meghaladja a 10 cm-t és a gyrusok megduzzadásával és a sulcusok eltűnésével jár. Egy vagy több különálló/független érintett hely is megfigyelhető lehet.
ARIA-H microhaemorrhagia	≤4 újonnan kialakuló microhaemorrhagia	5–9 újonnan kialakuló microhaemorrhagia	≥10 újonnan kialakuló microhaemorrhagia
ARIA-H superficialis siderosis	1 új vagy megnövekedett focalis területű superficialis siderosis	2 új vagy megnövekedett focalis területű superficialis siderosis	>2 új vagy megnövekedett focalis területű superficialis siderosis

Rövidítések: FLAIR = a folyadékok jelét csökkentő MR képalkotási technika (fluid-attenuated inversion recovery); ARIA-E = amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenesség – oedema/effusio; ARIA-H = amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenesség – haemorrhagia/haemosiderin-lerakódás

Az ApoE ε4-hordozói státusz és az ARIA kockázata

Az ApoE ε4-gén hordozóinál nagyobb gyakorisággal (a homozigótáknál jobban, mint a heterozigótáknál) fordul elő az ARIA-E és az ARIA-H – beleértve a súlyos és a tünetekkel járó ARIA-t –, mint azoknál, akik nem hordozók. A donanemab nem javallott olyan betegeknél, akik ApoE ε4-homozigóták (lásd 4.1 pont). Az ARIA-kialakulás kockázatának felméréséhez a kezelés megkezdése előtt el kell végezni az ApoE ε4-hordozói státuszra vonatkozó vizsgálatot (lásd 4.2 pont). A gyógyszer felírónak a vizsgálat előtt meg kell beszélniük a beteggel az ARIA különböző genotípusokhoz kapcsolódó kockázatát.

Intracerebralis vérzés fokozott kockázata

A donanemab alkalmazásának mérlegelésekor óvatosan kell eljárni olyan betegeknél, akiknél az intracerebralis vérzés fokozott kockázatára utaló tényezők állnak fenn.

Donanemabbal kezelt betegeknél előfordultak 1 cm-t meghaladó átmérőjű intracerebralis vérzések, beleértve a halálos kimenetelű eseményeket is (lásd 4.8 pont).

Egyidejű antithromboticus kezelés

Antithromboticus gyógyszerek (acetilszalicilsav, egyéb thrombocytaaggregáció-gátlók vagy antikoagulánsok) kiinduláskor történő alkalmazása megengedett volt a donanemabbal végzett klinikai vizsgálatokban. Az esetek többségében az alkalmazott antithromboticus gyógyszer az acetilszalicilsav volt.

Azoknál a betegeknél, akik donanemabot és antithromboticus gyógyszert (acetilszalicilsavat, egyéb thrombocytaaggregáció-gátlót vagy antikoagulánst) kaptak, nem volt fokozott gyakoriságú az ARIA. Az események száma és az acetilszalicilsavtól eltérő antithromboticus gyógyszerekkel való expozíció korlátozott mértéke az antithromboticus gyógyszert szedő betegeknél nem teszi lehetővé egyértelmű következtetések levonását az ARIA, illetve az intracerebralis vérzés kockázatára vonatkozóan.

Mivel a donanemabot alkalmazó betegeknél és a donanemab-kezelés alatt antithromboticus gyógyszereket kapó betegeknél 1 cm-nél nagyobb átmérőjű intracerebralis vérzéseket figyeltek meg, fokozott elővigyázatossággal kell eljárni, ha antithromboticus gyógyszerek vagy thrombolyticumok (például szöveti plazminogén-aktivátor) alkalmazását mérlegelik egy donanemabbal már kezelt betegnél:

- Ha a donanemab-kezelés alatt véralvadásgátló kezelést kell elkezdeni (például artériás thrombosis, akut tüdőembólia vagy egyéb életveszélyes indikációk), akkor a donanemab alkalmazását szüneteltetni kell. A donanemab-kezelés visszaállítható, ha az antikoaguláns kezelés orvosilag már nem indokolt. Az egyidejűleg alkalmazott acetilszalicilsav és egyéb thrombocytaaggregáció-gátló kezelés megengedett.
- Habár a klinikai vizsgálatokban csak korlátozottan alkalmaztak thrombolyticumokat, valószínűsíthetően fennáll a súlyos intracranialis vérzés kockázata a thrombolyticumokkal való egyidejű alkalmazás következtében. A thrombolyticus szerek alkalmazását kerülni kell, kivéve a közvetlenül életveszélyes, alternatív kezelési lehetőség nélküli indikációkat (például hemodinamikai károsodással járó tüdőembólia), amikor az előnyök meghaladhatják a kockázatokat. A kezelés előnyeit és kockázatait a szakorvosnak és a betegnek egyedileg újra kell értékelnie.

Az ARIA az ischaemiás stroke-nál megfigyeltékhez hasonló fokális neurológiai tüneteket okozhat. Az ischaemiás stroke-ot kezelő szakembereknek mérlegelniük kell, hogy az ilyen tünetek oka lehet-e az ARIA, mielőtt thrombolyticus kezelést alkalmaznak a donanemab-kezelés alatt álló betegnél. Az MR-vizsgálat vagy az érelzáródás azonosítása segíthet annak megállapításában, hogy nem az ARIA, hanem az ischaemiás stroke az etiológia, és adott esetben segíthet megfelelően dönteni a thrombolyticumok alkalmazásáról vagy a thrombectomy elvégzéséről.

A donanemabbal történő kezelést nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akik véralvadásgátló kezelés alatt állnak (lásd 4.3 pont).

Az ARIA és az intracerebrális vérzés egyéb kockázati tényezői

A donanemabbal végzett klinikai vizsgálatokban nem állapították meg a donanemab biztonságosságát azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés előtti MR-felvételen ARIA-E, 4-nél több microhaemorrhagia, 1-nél több superficialis siderosisos terület, súlyos fehérállomány-betegség vagy 1 cm-t meghaladó intracerebrális vérzés volt látható (lásd 4.3 pont).

Az ARIA nagyobb gyakoriságát figyelték meg azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés előtt cerebrális microhaemorrhagia és/vagy superficialis siderosis fordult elő. A donanemab-kezelés ellenjavallott azoknál a betegeknél, akiknél kiinduláskor superficialis siderosisos, illetve azoknál, akiknél kiinduláskor 4-nél több microhaemorrhagia fordul elő (lásd 4.3 pont).

Az ApoE ε4-allél jelenléte összefügg a cerebrális amiloid angiopathiával (CAA), ami az intracerebrális vérzés fokozott kockázatával jár.

Előnyök és kockázatok egyéni vizsgálata a taupatológia alapján

Az előnyök és kockázatok függhetnek a kiindulás tauszinttől. Számszerűen nagyobb hatásosságot figyeltek meg azoknál a betegeknél, akiknél a tauszint alacsony vagy közepes volt, mint akiknél magas volt (lásd 5.1 pont). A klinikai hatásosságot nem igazolták azoknál a betegeknél, akiknél nem, vagy csak nagyon alacsony tauszint volt észlelhető. A taupatológiára vonatkozó esetleges vizsgálatok eredményeit figyelembe kell venni az adott betegre vonatkozó előnyök és kockázatok megvitatása során.

Infúzióval összefüggő reakciók

A donanemab alkalmazása során gyakran figyeltek meg infúzióval összefüggő reakciókat (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók nem gyakran súlyosak vagy életveszélyesek lehetnek és/vagy anaphylaxiával is járhatnak, és jellemzően az infúzió beadása során vagy az azt követő 30 percen belül jelentkeznek. Az infúzióval összefüggő reakciók jelei és tünetei lehetnek az erythema, a hidegrázás, a hányinger, a hányás, az izzadás, a fejfájás, a mellkasi szorító érzés, a dyspnoe és a vérnyomásváltozás.

Súlyos, infúzióval összefüggő reakciók esetén, illetve, ha klinikailag indokolt, a donanemab alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést el kell kezdeni.

Immunogenitás

A placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a donanemabbal kezelt betegek 88,1%-ánál alakultak ki gyógyszerellenes antitestek (anti-drug antibodies, ADA), és minden ADA-t termelő betegnél megtalálhatók voltak a neutralizáló antitestek. Az infúzióval összefüggő reakciókról beszámoló betegek mindegyikénél jelen voltak a gyógyszerellenes antitestek (ADA). A magasabb ADA-titer az infúzióval összefüggő reakciók/azonnali túlérzékenységi események gyakoribb előfordulásával járt.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek (lásd még 5.1 pont)

Down-szindrómás betegeknél magasabb lehet a CAA- és ARIA-események aránya. A Down-szindrómás betegeket nem vizsgálták a donanemabbal végzett klinikai vizsgálatokban. A donanemab biztonságossága és hatásossága ezeknél a betegeknél nem ismert.

Nátrium

Ez a gyógyszer 46 mg nátriumot tartalmaz 1400 mg-os adagonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2%-ának felnőtteknél.

Ha az infúzió elkészítése 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történik, a hígításhoz használt nátrium-klorid oldatban levő nátrium mennyisége 53 mg (10 mg/ml koncentrációra hígított 350 mg-os dózis esetén) és 956 mg (4 mg/ml-es koncentrációra hígított 1400 mg-os dózis esetén) között van, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 3–48%-ának. Ez a gyógyszer nátriumtartalmán felül értendő.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 16 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1400 mg-os adagonként, ami megfelel körülbelül 0,23 mg/tkg-nak. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A donanemab tulajdonságai alapján farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatások nem várhatók.

A donanemabbal kezelt betegeknél ARIA-H-t és 1 cm-nél nagyobb átmérőjű intracerebrális vérzéseket figyeltek meg. Ezért körültekintéssel kell eljárni az antithromboticus szerek alkalmazásának mérlegelésekor, mivel a donanemab alkalmazásával az intracerebrális vérzések kockázata megnövekedhet (lásd 4.3 és 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A donanemab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A bizonyítékok súlyán alapuló megközelítés nem utal direkt vagy indirekt káros hatásra a reprodukcióra kifejtett toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatosságból a donanemab alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a donanemab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG-k a szülés utáni első néhány napban kiválasztódnak az anyatejbe, majd a koncentrációjuk röviddel ezután alacsony szintre csökken; következésképpen a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki ebben a rövid időszakban. Ezt követően a donanemab alkalmazását csak akkor lehet fontolóra venni, ha az klinikailag indokolt.

Termékenység

Nincsenek a donanemab humán fertilitásra kifejtett hatására vonatkozó adatok. A donanemab fertilitást esetlegesen csökkentő hatására vonatkozó állatkísérleteket nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A donanemab nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ha neurológiai rendellenességek, például látászavar, tudatállapot-változás, illetve görcsrohamok alakulnak ki (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A placebokontrollos, kulcsfontosságú (pivotális) – beleértve az Alzheimer-kór miatt enyhe kognitív zavarban vagy az enyhe Alzheimer-kórban szenvedő betegeknek végzett (lásd 5.1 pont) – vizsgálatban összesen 853 felnőtt beteg kapott legalább egy dózis donanemabot. Közülük 710 vizsgálati alany tartozott az indikáció szerinti betegcsoportba (ApoE ε4-heterozigóták és ApoE ε4-gént nem hordozók).

A donanemabbal kezelt betegek ApoE ε4-hordozói státusza alapján a betegek 29,9%-a (255/853) ApoE ε4-gént nem hordozó, 53,0%-a (452/853) heterozigóta, 16,8%-a (143/853) pedig homozigóta volt. Az ARIA eseményeinek kivételével a biztonságossági profil hasonló volt a genotípusok között.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az ARIA-E (20,6%), az ARIA-H (27,6%) és a fejfájás (14,6%) voltak. A legfontosabb súlyos mellékhatások a következők voltak: súlyos ARIA-E (1,3%), súlyos ARIA-H (0,3%) és súlyos túlérzékenység, beleértve az infúzióval összefüggő reakciókat (0,4%). Anaphylaxiás reakciót nem gyakran (0,4%) jelentettek (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A donanemabbal végzett klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások (3. táblázat) a MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriánként kerültek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, első helyen a leggyakoribb reakcióval. Ezenkívül minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megállapodás szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

3. táblázat Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} microhaemorrhagia superficialis siderosis fejfájás	intracranialis haemorrhagia ^c	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hányinger hányás	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		infúzióval összefüggő reakció ^d túlérzékenység	anaphylaxiás reakció

^a MR-vizsgálaton alapuló értékelés szerint.

^b A tünetek közé tartozhatnak: fejfájás, zavartság, hányinger, hányás, bizonytalanságérzés, szédülés, remegés, látászavar, beszédzavar, a kognitív funkció romlása, tudatállapot-változás és görcsrohamok.

^c Beleértve a következőket: subduralis haematoma, subarachnoidalis vérzés, cerebralis vérzés, haemorrhagiás stroke és agyi érkatasztrófa.

^d Az infúzióval összefüggő reakciók és a túlérzékenység jelei és tünetei közé tartozhatnak: erythema, hidegrázás, hányinger, hányás, izzadás, fejfájás, mellkasi szorító érzés, dyspnoe és vérnyomásváltozás.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességek az indikáció szerinti betegcsoportnál

A kulcsfontosságú, placebokontrollos vizsgálatban, amelyben a donanemabot az első 3 dózis esetén 4 hetente 700 mg-os, majd ezt követően 4 hetente 1400 mg-os adagolási rendben alkalmazták, ARIA-t (ARIA-E vagy ARIA-H) a donanemabbal kezelt, ApoE ϵ 4-heterozigóták és ApoE ϵ 4-gént nem hordozó betegek 33%-ánál (234/710), míg a placebót kapó, ApoE ϵ 4-heterozigóták és ApoE ϵ 4-gént nem hordozó betegek 13,5%-ánál (98/728) figyeltek meg. Súlyos ARIA-eseményeket a donanemabbal kezelt betegek 1,4%-ánál (10/710) jelentettek. A donanemab okozta halálos kimenetelű ARIA-esetek nem gyakran fordultak elő a kulcsfontosságú vizsgálatban (0,4%, három beteg). Az ARIA-E-vel összefüggő klinikai tünetek a betegek körülbelül 80%-ánál rendeződtek. Az ARIA-E tünetei közé tartozhatnak a fejfájás, a zavartság, a hányinger, a hányás, a bizonytalanságérzés, a szédülés, a remegés, a látászavar, a beszédzavar, a kognitív funkció romlása, a tudatállapot-változás és a görcsrohamok.

ARIA-E-t a donanemabbal kezelt, ApoE ϵ 4-heterozigóták és ApoE ϵ 4-gént nem hordozó betegek 20,6%-ánál (146/710), míg a placebót kapó betegek 1,8%-ánál (13/728) figyeltek meg. Az ARIA-E maximális radiológiai súlyossága a betegek 6,2%-ánál (44/710) enyhe, 12,7%-ánál (90/710) közepesen súlyos, illetve 1,4%-ánál (10/710) súlyos volt. A kulcsfontosságú vizsgálatban tünetekkel járó ARIA-E-t a donanemabbal kezelt betegek 5,6%-ánál (40/710) jelentettek. Az ARIA-E rendeződésének medián időtartama körülbelül 8,3 hét volt. A donanemabbal kezelt, ARIA-E-ben szenvedő betegek körülbelül 24,3%-ánál (35/144) fordult elő több ARIA-E-epizód.

ARIA-H-t a donanemabbal kezelt, ApoE ϵ 4-heterozigóták és ApoE ϵ 4-gént nem hordozó betegek 27,6%-ánál (196/710), míg a placebót kapó betegek 12,2%-ánál (89/728) figyeltek meg. Az ARIA-H maximális radiológiai súlyossága a betegek 14,4%-ánál (102/710) enyhe, 5,5%-ánál (39/710) közepesen súlyos, illetve 7,6%-ánál (54/710) súlyos volt. Tünetekkel járó ARIA-H-t a donanemabbal kezelt betegek 1,1%-ánál (8/710), míg a placebót kapó betegek 0,3%-ánál (2/728) jelentettek. Elszigetelt ARIA-H-t (azaz olyan ARIA-H, amely nem ARIA-E-vel együtt fordult elő a betegeknél) a donanemabbal kezelt betegek 12,4%-ánál (88/710), míg a placebót kapó betegek 11,5%-ánál (84/728) figyeltek meg. A donanemabbal kezelt, ARIA-H-ban szenvedő betegek körülbelül 35,9%-ánál (70/195) fordult elő több ARIA-H-epizód.

A placebokontrollos vizsgálatokban az első radiológiai ARIA-események többsége a kezelés korai szakaszában (a kezelés megkezdésétől számított 24 héten belül) következett be, bár ARIA bármikor kialakulhat, és a betegeknél egynél több epizód is előfordulhat.

Az ARIA-E esetében megfontolható a szokásos támogató kezelés alkalmazása, beleértve a kortikoszteroidok adását; a kezelés hatásosságát azonban nem igazolták.

Intracranialis vérzés az indikáció szerinti betegcsoportban

Intracranialis vérzést jelentettek a donanemab-kezelést követően az ApoE ϵ 4-heterozigóták és ApoE ϵ 4-gént nem hordozó betegek 1,4%-ánál (10/710), míg a placebót kapó betegek 0,8%-ánál (6/728). Közülük 1 cm-nél nagyobb intracerebrális vérzést a donanemabbal kezelt betegek 0,4%-ánál (3/710), míg a placebót kapó betegek 0,3%-ánál (2/728) figyeltek meg. Emellett a kulcsfontosságú vizsgálatban halálos kimenetelű, egyidejű intracerebrális vérzéssel járó ARIA-H-t jelentettek egy, a kezelés megkezdésekor superficialis siderosisban szenvedő, donanemabbal kezelt betegnél.

ApoE ε4-hordozói státusz és az ARIA kockázata

A kulcsfontosságú vizsgálatban az ARIA átlagos incidenciája kisebb volt az ApoE ε4-gént nem hordozó betegeknél (24,7% a donanemab vs. 12,0% a placebo esetén) és az ApoE ε4-heterozigótáknál (37,6% a donanemab vs. 14,1% a placebo esetén), mint az ApoE ε4-homozigótáknál (55,9% a donanemab vs. 21,9% a placebo esetén). A donanemabbal kezelt betegeknél az ARIA-E az ApoE ε4-gént nem hordozók 15,7%-ánál és az ApoE ε4-heterozigóták 23,2%-ánál, míg az ApoE ε4-homozigóták 41,3%-ánál fordult elő. Tünetekkel járó ARIA-E az ApoE ε4-gént nem hordozók 3,9%-ánál és az ApoE ε4-heterozigóták 6,6%-ánál, míg az ApoE ε4-homozigóták 8,4%-ánál fordult elő. ARIA-H az ApoE ε4-gént nem hordozók 18,8%-ánál és az ApoE ε4-heterozigóták 32,5%-ánál, míg az ApoE ε4-homozigóták 50,3%-ánál fordult elő. Tünetekkel járó ARIA-H az ApoE ε4-gént nem hordozók 0,4%-ánál, az ApoE ε4-heterozigóták 1,5%-ánál és az ApoE ε4-homozigóták 1,4%-ánál fordult elő. Súlyos ARIA az ApoE ε4-gént nem hordozók 0,8%-ánál és az ApoE ε4-heterozigóták 1,8%-ánál, míg az ApoE ε4-homozigóták 2,8%-ánál fordult elő.

Infúzióval összefüggő reakciók az indikáció szerinti betegcsoportban

A kulcsfontosságú, placebokontrollos vizsgálatban infúzióval összefüggő reakciókat a donanemabbal kezelt betegek 8,3%-ánál, míg a placebót kapó betegek 0,4%-ánál figyeltek meg. Anaphylaxiás reakciót nem gyakran (0,4%) jelentettek. Súlyos infúzióval összefüggő reakciók vagy túlérzékenység a donanemabbal kezelt betegek 0,4%-ánál, míg a placebót kapó betegek 0,1%-ánál fordult elő.

Az infúzióval összefüggő reakciókról beszámoló betegek mindegyikénél jelen voltak a gyógyszerellenes antitestek (ADA). A magasabb ADA-titer az infúzióval összefüggő reakciók/azonnali túlérzékenységi események gyakoribb előfordulásával járt.

Az infúzióval összefüggő reakciók és a túlérzékenységi reakciók többsége a donanemab első 4 dózisának az alkalmazása során jelentkeztek, de bármikor kialakulhatnak. A donanemabbal kezelt betegeknél a kezelés abbahagyása az infúzióval összefüggő reakció (infusion-related reaction, IRR) (3,5%), a túlérzékenység (0,6%), illetve az anaphylaxiás reakció (0,4%) miatt következett be, míg a placebocsoportban egy vizsgálati alany sem hagyta abba a kezelést ilyen ok miatt.

A készítmény újbóli alkalmazása a betegek körülbelül 46,9%-ánál vezetett újabb infúzióval összefüggő reakciókhoz/túlérzékenységi eseményekhez, ahol a tünetek súlyossága és típusa általában a kiindulási eseményekhez hasonló volt.

A további infúziók előtt alkalmazott profilaktikus gyógyszerek nem akadályozták meg az infúzióval összefüggő reakció újbóli előfordulását.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

40 mg/ttkg-ig terjedő (körülbelül 2800 mg egy 70 kg-os személynél) egyszeri dózisok kerültek beadásra.

Az ezt a dózist kapó 4 beteg közül 2-nél fordult elő ARIA-E, amely rendeződött. Túlادagolás esetén MR-vizsgálatokkal végzett monitorozásra és szupportív kezelésre lehet szükség.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszichoanaleptikumok, demencia elleni gyógyszerek, ATC-kód: N06DX05

Hatásmechanizmus

A donanemab egy 1-es típusú gammaglobulin (IgG1) monoklonális antitest, amely nagy affinitást mutat a béta-amiloid egyik módosult, az N-terminális végén csonkolt formája (N3pE A β) iránt. Az N3pE A β kis mennyiségben jelen van az agyi amiloid-plakkokban, míg a plazmában és a liquorban nem mutatható ki. A donanemab az N3pE A β -hoz kötődik, és elősegíti a plakkok mikroglia által mediált fagocitózis útján történő eltávolítását.

Farmakodinámiás hatások

A TRAILBLAZER-ALZ 2-vizsgálatban a donanemabbal kezelt betegek százalékos aránya, akiknél elérték az amiloid-clearance-t (azaz kevesebb, mint 24,1 centiloid), a 24. héten 32,5%, az 52. héten 69,5%, a 76. héten pedig 80,8% volt az indikáció szerinti betegcsoportban.

A TRAILBLAZER-ALZ 2-vizsgálatban a donanemab és a placebo közötti, a kiindulási amiloidszinthez viszonyított változás különbsége a 76. héten statisztikailag szignifikáns volt az indikáció szerinti betegcsoportban (–89,24 centiloid).

A TRAILBLAZER-ALZ 6-vizsgálatban az amiloid-plakkok hasonló csökkenését figyelték meg a donanemab 4 hetente adott 350/700/1050 mg-os, majd 1400 mg-os adagolási rendje mellett a 24. héten, összehasonlítva a 4 hetente, az első három 700 mg-os, majd 4 hetente 1400 mg-os infúzió adagolási rendjével, amit a kulcsfontosságú vizsgálatban értékeltek.

A donanemab-expozíció a gyógyszerellenesantitest- (ADA) titer növekedésével csökkent. A béta-amiloid mennyiségének csökkenése az ADA-titertől függetlenül történt. Nem figyeltek meg összefüggést az ADA jelenléte és az iADRS- és CDR-SB-kimenetek között (lásd még 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A III. fázisú TRAILBLAZER-ALZ 2-vizsgálat

A donanemab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú vizsgálatban (TRAILBLAZER-ALZ 2) értékelték. A kettős vak elrendezésű, placebokontrolllos, párhuzamos csoportos vizsgálatban olyan 60–85 éves betegek vettek részt, akiknél korai, tünetekkel járó Alzheimer-kór (Alzheimer-kór okozta enyhe kognitív károsodás [Mild Cognitive Impairment, MCI] vagy Alzheimer-kór okozta enyhe demencia, MMSE-pontszám: 20–28) állt fenn, és akiknél az amiloid PET-vizsgálat igazolta a bétaamiloid-patológiát. A vizsgálati alanyoknál emellett a flortaucipirrel végzett PET-felvétel patológiás tau-lerakódásra utaló jeleket mutatott.

A vizsgálatban 1736 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy intravénás infúzióban, az első 3 dózis esetén 4 hetente adott 700 mg, majd 4 hetente adott 1400 mg donanemabra (n = 860) vagy placebóra (n = 876) összesen legfeljebb 72 hétig. Az indikáció szerinti betegcsoportban 1447 (83,4%) beteget randomizáltak. Az adagolást a vizsgálat befejezéséig vagy az amiloid-plakkok eltűnéséig végezték, mely utóbbit úgy definiálták, mint a 25 centiloid alatti plakkmennyiség két egymást követő amiloidot vizsgáló PET-felvételen vagy 11 centiloid alatti plakkmennyiség egyetlen PET-felvételen. Ezenkívül a kezelés során bekövetkező ARIA esetén megengedett volt az adagolás felfüggesztése. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálatba való belépéskor tüneti kezelés volt folyamatban (acetilkolinészteráz-[AChE] gátlók és/vagy az N-metil-D-aszpartát-gátló memantin), ez a kezelés folytatható volt. A vizsgálat folyamán lehetőség volt a tüneti kezelések hozzáadására vagy módosítására, a vizsgáló döntése alapján. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél már ARIA-E állt fenn, 4-nél több microhaemorrhagia, 1-nél több területet érintő superficialis siderosis, bármilyen 1 cm-t meghaladó intracerebrális vérzés vagy súlyos fehérállomány-betegség volt kimutatható.

Kiinduláskor a betegek átlagéletkora (szórás) 73 (6,2) év volt (tartomány: 59–86 év), kiinduláskor az átlagos (szórás) testtömeg 71,7 kg (15,7) volt, a memóriafunkció fokozatos, progresszív változása legalább 6 hónapja fennállt, továbbá a Mini-Mental State vizsgálaton (Mini-Mental State Examination, MMSE) elért pontszám átlaga (szórás) 22,29 (3,88) volt. Kiinduláskor a betegek 59,4%-ának volt az MMSE-pontszáma 24 alatt. A betegek 57,4%-a volt nő, 91,5%-a fehér bőrű, 5,7% spanyol vagy latino etnikumú, 6,0%-a ázsiai, 2,3%-a pedig fekete bőrű. Az összes randomizált beteg 29%-a nem volt ApoE ε4-génhordozó, 54%-a volt heterozigóta és 17%-a homozigóta. A betegek 55,6%-a kapott acetilkolinészteráz-gátlót és 20,3%-a memantint. A betegek 61,0%-a kapott acetilkolinészteráz-gátlót vagy memantint. Az amiloidok centiloidban kifejezett mennyisége a kiinduláskor átlagosan (szórás) 102,5 (34,5) volt. A tauszint a betegek 68,2%-ánál alacsony-közepes, 31,8%-ánál pedig magas volt. A vizsgálat során a betegek összesen 24,7%-a hagyta abba a kezelést. Ezek közül a betegek közül 29,3% a donanemab-csoportban, 20,1% pedig a placebocsoportban volt.

A szűréskor flortaucipirrel végzett tau-PET-vizsgálat alapján két elsődleges elemzési populációt határoztak meg: 1) alacsony-közepes tauszintű populáció, illetve 2) teljes populáció (alacsony-közepes plusz magas tauszintű populáció).

Az elsődleges hatásossági végpont a kognitív képesség és funkció változása volt, amit a kiindulási értéktől a 76 hétig tartó időszakban az integrált Alzheimer-kór értékelő skála (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS) pontszámával mértek. Az iADRS a gondolkodási képesség és a mindennapi tevékenység elvégzéséhez szükséges képességek integrált mérésére szolgáló mérőeszköz, amely az Alzheimer-kórt értékelő skála kognitív képességeket vizsgáló alskálája (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog₁₃; pontszám-tartomány: 0–85) és az Alzheimer-kór Kooperatív Vizsgálat a mindennapi tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességeket értékelő alskálája (Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living, ADCS-iADL; pontszám-tartomány: 0–59) elemeiből tevődik össze, értékelve az Alzheimer-kór klinikai megjelenésének legfőbb tünetcsoportjait. Az összpontszám 0-tól 144-ig terjed, az alacsonyabb pontszám rosszabb kognitív működést és funkcionális teljesítményt jelez. Az egyéb hatásossági végpontok közé tartoztak még a Klinikai Demencia Értékelési skála (Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes, CDR-SB), az ADAS-Cog₁₃, az ADCS-iADL.

A vizsgálatból származó, az indikáció szerinti betegcsoportra vonatkozó fontos megállapításokat a 4. táblázat mutatja be a hiányzó adatok kezelésére szolgáló konzervatív módszerrel végzett post hoc elemzés alapján.

A teljes betegcsoportra vonatkozóan, ugyanezt a konzervatív módszert alkalmazva, a donanemab és a placebo közötti, a kiindulási értékhez viszonyított változás különbsége az iADRS esetén 2,38 (95%-os CI: 0,985; 3,782) volt, a CDR-SB esetében pedig –0,61 (95%-os CI: –0,850; –0,366) volt. A hatás hasonló volt a teljes, illetve az indikáció szerint korlátozott betegcsoportban.

4. táblázat A donanemabbal végzett TRAILBLAZER-ALZ 2-vizsgálat 76. heti, a hiányzó adatok kezelésére szolgáló konzervatív módszerrel végzett hatásossági elemzésének eredményei az indikáció szerinti betegcsoportban (ApoE ε4-heterozigóták és ApoE ε4-gént nem hordozók) ^a

Klinikai végpont	ApoE ε4-heterozigóták és APOE ε4-gént nem hordozók	
	Dona	Placebo
iADRS (MMRM)		
Átlagos kiindulási érték (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS átlagos változás a kiindulási értékhez képest	-10,82	-13,47
Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Átlagos kiindulási érték (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS átlagos változás a kiindulási értékhez képest	1,73	2,42
Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Átlagos kiindulási érték (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS átlagos változás a kiindulási értékhez képest	5,67	7,03
Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Átlagos kiindulási érték (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS átlagos változás a kiindulási értékhez képest	-4,91	-6,37
Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Rövidítések: ApoE ε4 = az E osztályú apolipoproteint kódoló gén 4-es altípusú allélja; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes, klinikai demencia értékelési skála; CI = konfidenciaintervallum; Dona = donanemab; iADRS = integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale, integrált Alzheimer-kór értékelő skála; LS = legkisebb négyzetek módszere; MMRM = mixed model for repeated measures, ismételt mérésekre felállított statisztikai módszer; n = résztvevők száma; SD = szórás.

^a A beválasztás szerinti (intent-to-treat; ITT) populációban végzett elemzések, amelyek az összes randomizált résztvevőt tartalmazták; a hiányzó adatok kezelésére szolgáló konzervatív módszerekkel végzett post hoc érzékenységi elemzések (többszörös helyettesítés referenciára ugrással és a referenciában lévő növekmények másolásával [multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference]).

Alacsony-közepes tauszintű betegcsoport

Az alacsony-közepes tauszintű betegcsoportban (588 donanemabbal kezelt beteg vs. 594 placebót kapó beteg) a hiányzó adatok kezelésére szolgáló konzervatív módszert alkalmazva a donanemab és a placebo közötti különbség az LS átlag alapján 3,15 (32,2%) (95%-os CI: 1,738; 4,557) volt az iADRS esetében, és -0,61 (32,0%) (95%-os CI: -0,891; -0,330) volt a CDR-SB esetében a 76. héten.

Magas tauszintű betegcsoport

Egy post hoc elemzésben a magas tauszintű betegcsoportban (271 donanemabbal kezelt beteg vs. 281 placebót kapó beteg) a hiányzó adatok kezelésére szolgáló konzervatív módszert alkalmazva a donanemab és a placebo közötti különbség az LS átlag alapján 0,41 (2,1%) (95%-os CI: -2,518; 3,338) volt az iADRS esetében, és -0,54 (16,0%) (95%-os CI: -1,014; -0,066) volt a CDR-SB esetében a 76. héten.

A III. fázisú TRAILBLAZER-ALZ 6-vizsgálat

A 4 hetente 350/700/1050 mg-os, majd 1400 mg-os donanemab adagolási rendet egy IIIb fázisú (TRAILBLAZER-ALZ 6), multicentrikus, randomizált, kettős vak elrendezésű vizsgálatban értékelték olyan felnőtteknél, akiknél korai, tünetekkel járó Alzheimer-kór (Alzheimer-kór okozta enyhe kognitív károsodás [Mild Cognitive Impairment, MCI] vagy Alzheimer-kór okozta enyhe demencia, MMSE-pontszám: 20–28) állt fenn, és akiknél az amiloid PET-vizsgálat igazolta a bétaamiloid-patológiát.

843 beteget randomizáltak 1:1:1:1 arányban négy donanemab adagolási rendbe összesen 72 héten keresztül: 4 hetente 700 mg az első három infúzióban, majd 1400 mg (n = 207), vagy a három alternatív donanemab adagolási rend egyike (beleértve a 4 hetente adott 350/700/1050 mg-os, majd 1400 mg-os adagolási rendet is; n = 212), minden kezelési rend esetében összesen ugyanannyi gyógyszert alkalmazva.

A vizsgálat elsődleges végpontja azon résztvevők aránya volt, akiknél a 24. hétig az ARIA-E bármely formája előfordult. Az eredmények azt mutatták, hogy ARIA-E a 24. hétig a 4 hetente adott 350/700/1050 mg, majd 1400 mg donanemabbal kezelt betegek 14%-ánál, míg a 4 hetente adott 700/700/700 mg, majd 1400 mg donanemabbal kezelt betegek 24%-ánál fordult elő, ami 41%-kal alacsonyabb relatív kockázatot jelent. Valamennyi adagolási rend esetén az amiloid-plakkok hasonló csökkenését figyelték meg a 24. héten.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a donanemab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az Alzheimer-kór kezelése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A donanemab kizárólag intravénásan alkalmazható.

Eloszlás

Az intravénás bejuttatást követően a donanemab kétfázisú elimináción megy keresztül. A centrális eloszlási térfogat 3,36 l, 18,7%-os egyének közötti variabilitás mellett. A perifériás eloszlási térfogat 4,83 l, 93,9%-os egyének közötti variabilitás mellett. Egy klinikai farmakológiai vizsgálatban a liquor- és a szérumkoncentráció körülbelül 0,2%-os arányát figyelték meg.

Biotranszformáció

A donanemab egy monoklonális antitest és várhatóan katabolikus útvonalakon keresztül bomlik le kisméretű peptidekre és aminosavakra, ugyanúgy, mint az endogén IgG, ezért az enzimatisz útvonalak metabolikus gátlása vagy indukciója nem következik be. A donanemabot a kis molekulák metabolizálásáért és eliminációjáért felelős, a citokróm-P450 enzimsaládba tartozó gyógyszermetabolizáló enzimek várhatóan nem metabolizálják, így aktív metabolitjai nem keletkeznek.

Elimináció

A donanemab felezési ideje körülbelül 12,1 nap. A donanemab clearance-e 0,0255 l/óra (24,9%-os egyének közötti variabilitás mellett) volt.

Linearitás/nonlinearitás

A donanemab dózisarányos növekedést és időbeli linearitást mutatott a szérumexpozíció tekintetében a 350 mg és 1400 mg közötti dózistartományban.

Egyéb belső tényezők

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a donanemab farmakokinetikai jellemzőit az életkor (54–88), a nem (55,0% nő) vagy a rassz (89,9% fehér bőrű, 6,3% ázsiai, 2,9% fekete bőrű, 0,3% amerikai indián vagy egyéb) nem befolyásolta. Bár a testtömeg (tartomány: 39–157 kg, átlag: 74 kg) hatással volt a clearance-re és az eloszlási térfogatra is, az ebből eredő változások nem utalnak arra, hogy szükség lenne a dózis módosítására.

Immunogenitás

A donanemab clearance-e az ADA-titer logaritmusával lineárisan nőtt. Ez az ADA-titerrel való clearance-növekedés 17%-kal csökkentette az $AUC_{t,ss}$ -értéket és 31%-kal a gyógyszer következő adag előtti koncentrációját ($C_{trough,ss}$) (lásd 4.4 és 5.1 pont). Bár a donanemab-expozíció az ADA-titer növekedésével csökkent, az ADA megjelenése nem járt együtt a donanemab klinikai hatásosságának csökkenésével.

Vese- és májkárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a vese-, illetve májkárosodás nem volt hatással a donanemab farmakokinetikai jellemzőire. A vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

A modellalapú expozíció-válasz elemzések azt mutatták, hogy a donanemab-kezelés az iADRS és a CDR-SB skálán mért klinikai hanyatlás csökkenésével járt. Összefüggést figyeltek meg a bétaamiloid-plakkok kiindulási állapothoz viszonyított csökkenése és az iADRS és a CDR-SB skálán mért klinikai hanyatlás mérséklődése között is.

A modell alapján összefüggést mutattak ki továbbá a donanemab-kezelés és az ARIA-E között, valamint kockázati tényezőket azonosítottak, mint például az ApoE ϵ 4-genotípus, a kezelés előtt fennálló microhaemorrhagiák száma, valamint a kezelés előtt fennálló superficialis siderosis jelenléte.

Egy kezelés nélküli időszakban az amiloidra vonatkozó PET-értékek 2,80 centiloid/év medián sebességgel kezdtek el emelkedni.

A 350 mg és 2800 mg (a kulcsfontosságú vizsgálatban vizsgált, 70 kg testtömegre vonatkozó 1400 mg-os dózis körülbelül 2-szerese) közötti egyszeri dózisok, valamint a 350 mg és 1400 mg közötti többszöri dózisok esetén az expozíció (C_{max} és AUC) arányosan nőtt. Hasonló expozíciót figyeltek meg a 4 hetente adott 350/700/1050 mg-os, majd 1400 mg-os donanemab adagolási rend esetén, mint 4 hetente, az első három infúzióban adott 700 mg-os, majd a 1400 mg-os donanemab adagolási rend esetén, ami a kulcsfontosságú vizsgálatban a klinikai hatásosságot igazolta.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A donanemab esetleges karcinogenitására, genotoxicitására, reprodukcióra kifejtett toxicitására vagy a fertilitást csökkentő hatására vonatkozó állatkísérleteket nem végeztek.

Az összes adatnak a bizonyítékok súlyát figyelembe vevő értékelése –beleértve a célzott biológiai komponens (amely csak a lerakódott bétaamiloid-plakkokban található) értékelését, a gyógyszer jellegét (a monoklonális antitest-molekula célmolekulára vonatkozó nagyfokú specificitása, valamint a természetben előforduló aminosavak és monoszacharidok összetétele), a hatásmechanizmust (a központi idegrendszerben megtalálható amiloid-plakkok fagocitózissal történő eltávolítása), valamint azt, hogy a toxikológiai vizsgálatokban hatás nem volt kimutatható – a reprodukcióra vonatkozó toxicitás és a karcinogenitás kockázatának alacsony szintjére utal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav (E 330)
poliszorbát 80 (E 433)
nátrium-citrát (E 331)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Kisunla poliszorbát 80-at tartalmaz. Ismert, hogy a poliszorbátok növelik a di-(2-etilhexil)-ftalát (DEHP) kivonásának sebességét a poli(vinil-klorid)-ból (PVC). A donanemabot tartalmazó, adagolásra kész oldat előkészítéséhez és beadásához használt anyagoknak DEHP-mentesnek kell lenniük.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

A felhasználásig hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Hűtés nélkül, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C) legfeljebb 3 napig tárolható.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
Nem fagyasztható! Nem szabad felrázni!

Hígított oldatos infúzió

Az elkészített, adagolásra kész oldatot azonnal fel kell használni.
Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a donanemabot tartalmazó, felhasználásra kész oldat legfeljebb 72 órán át hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), illetve legfeljebb 12 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható, feltéve, hogy a hígítás aseptikus technikával történt.
A tárolási idő magában foglalja az infúzió beadásának időtartamát is.
A donanemabot tartalmazó, felhasználásra kész oldatot nem szabad lefagyasztani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Kisunla egy 20 ml koncentrátum klórbutil gumidugóval, alumíniumkupakkal és polipropilén kupakkal lezárt, I-es típusú, átlátszó injekciós üvegbe és egyenként dobozba csomagolva. 1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás, illetve 2 db (2×1 db) injekciós üveget tartalmazó gyűjtőcsomagolás. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Kisunla poliszorbát 80-at tartalmaz, ezért az előkészítéséhez és alkalmazásához megfelelő anyagokat kell használni (lásd 6.2 pont). A donanemab infúziós oldatot aseptikus technikát alkalmazva egy megfelelően képzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia:

Az előkészítés előtt körülbelül 30 percig hagyni kell, hogy a donanemab elérje a szobahőmérsékletet.

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy tartalmazznak-e részecskéket vagy elszíneződtek-e, amennyiben azt az oldat és a csomagolás lehetővé teszi. Nem alkalmazható a donanemab, ha zavaros, vagy ha látható részecskéket tartalmaz.

A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő hígítást és előkészítést követően (lásd 5. táblázat) a donanemabot intravénás infúzióban kell beadni.

5. táblázat A donanemab előkészítése

Kisunla-dózis (mg)	Kisunla-térfogat (ml)	A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció térfogata (ml)	Az infúzióban beadandó hígított oldat végleges térfogata (ml)	A hígított oldat végleges koncentrációja (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml–67,5 ml	35 ml–87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml)– 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml–135 ml	70 ml–175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml)– 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^c	45 ml–202,5 ml	105 ml–262,5 ml	1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml)– 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1400 mg	80 ml ^d	60 ml–270 ml	140 ml–350 ml	1400 mg/350 ml (4 mg/ml)– 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a végleges koncentráció: 4 mg/ml–10 mg/ml

^b 2 db Kisunla injekciós üveg

^c 3 db Kisunla injekciós üveg

^d 4 db Kisunla injekciós üveg

Fordítsa meg óvatosan az infúziós zsákot, hogy az oldat összekeveredjen.

A hígított oldatot legalább 30 perc alatt adja be. Az oldatos infúzió teljes mennyiségét adja be.

Az infúzió beadásának végén a szerelékét 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

A beteget az infúzió beadása után legalább 30 percen át megfigyelés alatt kell tartani.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMAI

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Kisunla bármely tagállamban történő forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának megegyezésre kell jutnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóprogram tartalmát és formáját illetően, beleértve a kommunikációs mediumokat, a disztribúciós csatornákat és bármely más szempontot. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának megegyezésre kell jutnia az ellenőrzött hozzáférési program (EHP) részleteiről is.

Az ellenőrzött hozzáférési program (EHP) célja a donanemab biztonságos és hatékony alkalmazásának elősegítése azáltal, hogy megerősíti a betegek helyes kiválasztását a releváns indikáció vagy diagnózis, a genetikai profil és a rendelkezésre álló MR-vizsgálat alapján. A donanemab-kezelés megkezdése előtt minden beteg regisztrálnak az EHP regisztrációs rendszerében.

Az oktatóanyagok célja az egészségügyi szakemberek és a betegek/gondozók felvilágosítása az ARIA (-E/-H) kialakulásának lehetőségéről és kockázati tényezőiről, beleértve annak jeleit, tüneteit és kezelését.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden tagállamban, ahol a Kisunla forgalomba kerül, a forgalomba hozatal előtt és után minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan felírja/megkapja a Kisunla-t, hozzáférjen a következő oktatóanyagokhoz, illetve megkapja azokat:

- Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagok
- Betegkártya

Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagok:

A gyógyszer felíró orvosoknak és a radiológusoknak szóló oktatóanyagnak tartalmaznia kell egy útmutatót az egészségügyi szakemberek számára és egy ellenőrzőlistát a gyógyszer felíró orvosok számára, amelyeknek ki kell térniük az alábbi kulcsfontosságú elemekre:

Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató:

- Tudnivalók a donanemabra vonatkozó ellenőrzött hozzáférési program (EHP) feltételeiről. A donanemab-kezelés az amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességek (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) monitorozásában és kezelésében képzett, valamint az infúzióval összefüggő reakciók felismerésében és kezelésében tapasztalt, multidiszciplináris egészségügyi csapat felügyelete alatt végezhető a donanemabbal kezelt betegek megfelelő kezelésének biztosítása érdekében.
- A donanemab alkalmazása ARIA (-E vagy -H) kialakulásához vezethet, ezért a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha ARIA-ra utaló jeleket vagy tüneteket észlelnek.
- Az ARIA tünetei lehetnek többek között a fejfájás, a hányás, a bizonytalanságérzés, a szédülés, a remegés, a zavartság, a látászavar, a beszédzavar, a kognitív funkció romlása, a tudatállapot-változás és a görcsrohamok; a tünetek hasonlíthatnak a stroke-ra vagy a stroke-szerű tünetekre.
- Az ARIA-E és az ARIA-H az MR-vizsgálat alapján enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos kategóriába sorolható, illetve a klinikai tünetek alapján tünetekkel járónak vagy tünetmentesnek minősíthető. A legtöbb súlyos ARIA-reakció a kezelés megkezdésétől számított 12 héten belül következett be. Az ARIA-E esetében megfontolható a szokásos támogató kezelés alkalmazása, beleértve a kortikoszteroidok adását.
- Az ARIA-E és az ARIA-H tekintetében kockázati tényező a kezelés előtt fennálló agyi microhaemorrhagiák, a superficialis siderosis és az ApoE ε4-gént nem hordozókhoz képest az ApoE ε4-hordozói státusz (homozigóták esetében a kockázat nagyobb, mint a heterozigótáknál). A donanemab alkalmazása az ApoE ε4-génre nézve heterozigótáknál és az ApoE ε4-gént nem hordozó betegeknél javallott.
- Az ARIA-kialakulás kockázatának felméréséhez a donanemab-kezelés megkezdése előtt el kell végezni az ApoE ε4-hordozói státuszra vonatkozó vizsgálatot.

- A donanemab-kezelést az alkalmazási előírás 4.1 pontjában leírt javallatoknak és a 4.3 pontjában leírt ellenjavallatoknak megfelelően kell elkezdni vagy folytatni.
- ARIA-E-ben, illetve ARIA-H-ban szenvedő betegekre vonatkozó adagolási, valamint a kezelés abbahagyására vonatkozó ajánlásokat az alkalmazási előírás 4.2 pontjában leírtak szerint kell követni.
- Donanemab-kezelésben részesülő betegeknél ARIA-H- és 1 cm-t meghaladó intracerebrális vérzéses eseményeket jelentettek. Körültekintéssel kell eljárni, ha antithromboticus vagy thrombolyticus szer alkalmazását mérlegelik a donanemabbal kezelt betegnél, mivel ez növelheti a vérzés kockázatát az agyban, az alkalmazási előírás 4.4 pontjában leírtak szerint.
- A donanemabbal történő kezelés nem kezdhető meg olyan betegeknél, akik véralvadásgátló kezelés alatt állnak.
- Stroke-szerű tüneteket mutató betegek esetén a differenciáldiagnosztika során figyelembe kell venni az ARIA lehetőségét.
- Az ARIA az ischaemiás stroke-nál megfigyeltékhez hasonló fokális neurológiai tüneteket okozhat. Az ischaemiás stroke-ot kezelő szakembereknek mérlegelniük kell, hogy az ilyen tünetek oka lehet-e az ARIA, mielőtt thrombolyticus kezelést alkalmaz a donanemab-kezelés alatt álló betegnél. Az MR-vizsgálat vagy az érelzáródás azonosítása segíthet annak megállapításában, hogy nem az ARIA, hanem az ischaemiás stroke az etiológia, és adott esetben segíthet megfelelően dönteni a thrombolyticumok alkalmazásáról vagy a thrombectomia elvégzéséről.
- A betegkártya célja, illetve használata, beleértve annak fontosságát, hogy a beteg a betegkártyát mindig tartsa magánál, és hogy veszélyhelyzetben a kártyát át kell adnia az egészségügyi szakembernek.

Ellenőrzőlista a gyógyszer felíró orvosok részére:

A kezelés megkezdése előtt:

- A donanemab-kezelés megkezdését minden betegnél rögzíteni kell az ellenőrzött hozzáférési program (EHP) részeként bevezetett „Európai EHP regisztrációs rendszer”-ben.
- Az ARIA-kialakulás kockázatának felméréséhez el kell végezni az ApoE ϵ 4-hordozói státuszra vonatkozó vizsgálatot. A donanemab alkalmazása nem javallott ApoE ϵ 4-gént hordozó homozigóta betegeknél (lásd az alkalmazási előírás 4.1 pontját).
- A donanemabbal kezelt betegnek át kell adni a betegkártyát, és tájékoztatni kell őket a gyógyszer kockázatairól.
- A donanemab-kezelés megkezdése előtt igazolni kell a bétaamiloid-patológia jelenlétét és az Alzheimer-kór okozta enyhe kognitív károsodás vagy az Alzheimer-kór okozta enyhe demencia klinikai diagnózisát.
- A kiinduláskor (a kezelés megkezdését megelőző 6 hónapon belül) MR-vizsgálatot kell végezni az ARIA kockázati tényezőire vonatkozóan, beleértve az agyi microhaemorrhagiát és a superficialis siderosist. A donanemab alkalmazása ellenjavallott azoknál a betegeknél, akiknél 4-nél több microhaemorrhagia vagy superficialis siderosis fordul elő.
- A donanemab-kezelés nem kezdhető meg az alkalmazási előírás 4.3 pontjában leírt ellenjavallatok fennállása esetén.

Monitorozás a kezelés időtartama alatt:

- A kezelést az amiloid-plakkok eltűnéséig (például a 6. vagy 12. hónapban, lásd az alkalmazási előírás 5.1 pontját) kell folytatni, amit egy validált módszerrel végzett vizsgálattal kell igazolni. A kezelés maximális időtartama 18 hónap, amit akkor sem szabad túllépni, ha a plakkok eltűnése nem igazolódik.
- MR-vizsgálatot kell végezni a második dózis előtt, a harmadik dózis előtt, a negyedik dózis előtt, valamint a hetedik dózis előtt. Az egy éve tartó kezelés után (a tizenkettedik dózis előtt) egy további MR-vizsgálatot kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél fennállnak az ARIA kockázati tényezői, például az ApoE ϵ 4-heterozigótáknál, és/vagy olyan betegeknél, akiknél korábban ARIA-események fordultak elő a kezelés korábbi szakaszában.

- ARIA fennállása esetén követni kell az alkalmazási előírás 4.2 pontjában leírt, az adagolás felfüggesztésére vonatkozó ajánlásokat. További MR-vizsgálat szükséges, ha ARIA-tünetek jelentkeznek. A kimutatástól számított 2–4 hónap elteltével ellenőrző MR-vizsgálatot kell végezni a rendeződés (ARIA-E), illetve a stabilizálódás (ARIA-H) értékelésére.
- Az ARIA-E esetében megfontolható a szokásos támogató kezelés alkalmazása, beleértve a kortikoszteroidok adását.
- Az ARIA-E rendeződése, illetve az ARIA-H stabilizálódása után az adagolás folytatásáról, illetve a kezelés végleges abbahagyásáról a helyzet klinikai megítélése alapján kell dönteni, beleértve a kockázati tényezők újraértékelését.
- Súlyos ARIA-E, súlyos ARIA-H vagy az 1 cm-t meghaladó intracerebrális vérzés, illetve az ismétlődő, tünetekkel járó vagy a radiológiailag közepesen súlyos vagy súlyos ARIA-események előfordulása esetén a donanemab alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.

Betegkártya:

A betegnek/gondozónak szóló kulcsfontosságú elemek:

- A betegkártyát a betegnek/gondozónak mindig magánál kell tartania, és meg kell mutatnia a kezelésben részt vevő más egészségügyi szakembernek, beleértve a veszélyhelyzeteket is.
- A donanemab-kezelés amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességeket (ARIA) okozhat.
- Az ARIA tünetei lehetnek a fejfájás, a zavartság, a szédülés, a látászavar, a hányinger, az aphasia, a gyengeség vagy a görcsrohamok.
- ARIA-tünetek megjelenése esetén a betegnek orvoshoz kell fordulnia vagy orvosi tanácsot kell kérnie.
- A családtag vagy a gondozó elérhetőségi adatai veszélyhelyzet esetére.
- A gyógyszer felíró szakember elérhetősége.

A beteg kezelésében részt vevő egészségügyi szakembernek szóló kulcsfontosságú elemek:

- Az (MR-vizsgálattal kimutatható) ARIA az ischaemiás stroke-nál megfigyeltékhez hasonló fokális neurológiai tüneteket okozhat. Mivel az ARIA gyakrabban fordul elő a donanemab-kezelés első 6 hónapjában, az ischaemiás stroke-ot kezelő szakembereknek mérlegelniük kell, hogy az ilyen tünetek oka lehet-e az ARIA, mielőtt thrombolyticus kezelést alkalmaznak a donanemab-kezelés alatt álló betegnél (további részletekért lásd a Kisunla alkalmazási előírás 4.4 pontjában az „ARIA”, illetve az „Egyidejű antithromboticus kezelés” részt).

Ellenőrzött hozzáférési program (EHP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának megegyezésre kell jutnia valamennyi illetékes nemzeti hatósággal az ellenőrzött hozzáférési program részleteiről, és országos szinten be kell vezetnie ezt a programot annak biztosítása érdekében, hogy az ellenőrzött hozzáférési program (CAP) elősegítse a donanemab biztonságos és hatékony alkalmazását.

Az ellenőrzött hozzáférési program a következő alapelveket tartalmazza, amelyek valamennyi tagállamban beépítésre kerülnek az egyes rendszerekbe. Ezek a következők:

- (1) a donanemabhoz való hozzáférés előre kiválasztott központokra való korlátozása, és
- (2) egy regisztrációs rendszer bevezetése az egészségügyi szakemberek támogatására
 - i. a beteg alkalmasságának értékelésében;
 - ii. az oktatóanyagokra való gyors hivatkozás biztosításában; és
 - iii. az oktatóanyagokban leírtak betartásának megerősítésében.

Az EHP lehetővé teszi a szükséges kritériumoknak megfelelő központok előzetes kiválasztását, azt, hogy a gyógyszer felíró orvosok képesek legyenek felmérni a donanemabra való jogosultságot, az agyi amiloid-patológia értékelésére szolgáló validált módszerhez való hozzáférést, az intravénás infúziókhoz való hozzáférést, az ARIA monitorozására szolgáló MR-vizsgálathoz való (ütemezett és

nem ütemezett) hozzáférést, valamint az ApoE ε4-vizsgálathoz való hozzáférést. Ezt követi a gyógyszer forgalmazása azoknak a kiválasztott központoknak a gyógyszerértékesítői, amelyekben a gyógyszert felíró orvosok megkapták a donanemab-kezeléssel kapcsolatos, egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagokat. Ezekben a központokban a gyógyszert felíró orvosok a donanemab beadása előtt a regisztrációs rendszer használatával:

- igazolják, hogy megkapták az előírt, egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót, és megértették azt;
 - megerősítik, hogy a(z) (anonimizált) beteg megfelel a kísérőiratokban előírt jogosultsági kritériumoknak;
 - ellenőrzik, hogy a beteg kapott-e tájékoztatást a donanemab alkalmazásának kockázatairól, illetve, hogy megkapta-e a betegkártyát.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Határidő
Biztonsági nyilvántartás donanemabbal kezelt betegeknél az ARIA jellemzésére A forgalomba hozatali engedély jogosultjának obszervációs nyilvántartási vizsgálatot kell végeznie a mindennapi gyakorlatban alkalmazott donanemabra vonatkozó biztonsági adatok biztosítása érdekében, különös tekintettel a tünetekkel járó ARIA (elsődleges végpont), illetve a tünetmentes ARIA (másodlagos végpont) előfordulási gyakoriságának és súlyosságának jellemzésére. Az ARIA-eseményeket mutató betegeket nyomon kell követni a beavatkozások és a rendeződés (ARIA-E), illetve a stabilizálódás (ARIA-H) időbeliségének, valamint a hosszabb távú kognitív eredmények és a betegség progressziójára gyakorolt hatás értékelése céljából. Ezen túlmenően a túlérzékenységi események és az intracranialis vérzés előfordulási gyakoriságát is le kell írni. Az intracranialis vérzés az egyidejűleg antithromboticus vagy thrombolyticus kezelésben részesülő betegek alcsoportjában is értékelésre kerül.	Végleges vizsgálati jelentés: 2031. december 31.
Másodlagos adatbázis-vizsgálat a donanemabbal kezelt betegek jellemzésére A forgalomba hozatali engedély jogosultjának másodlagos adatbázisok felhasználásával obszervációs kohorszvizsgálatot kell végeznie, amelynek célja a mindennapi gyakorlatban alkalmazott donanemabra vonatkozó adatok biztosítása. A vizsgálat középpontjában a túlérzékenységi események és az intracranialis vérzéses események előfordulási gyakoriságának jellemzése, a donanemab alkalmazásnak leírása, valamint az olyan intézkedések értékelése áll, mint az MR-felvétel, a kezelt betegcsoport és az adagolási paradigmák a kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékelése érdekében.	Végleges vizsgálati jelentés: 2030. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisunla 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
donanemab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

350 mg donanemabot tartalmaz 20 ml oldatban (17,5 mg/ml) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav (E 330), poliszorbát 80 (E 433), nátrium-citrát (E 331), szacharóz, injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

350 mg/20 ml

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Ne rázza fel!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/1926/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (Blue box-szal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisunla 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
donanemab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

350 mg donanemabot tartalmaz 20 ml oldatban (17,5 mg/ml) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav (E 330), poliszorbát 80 (E 433), nátrium-citrát (E 331), szacharóz, injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

350 mg/20 ml

Gyűjtőcsomagolás: 2 db injekciós üveg (2×1 db injekciós üveg).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Ne rázza fel!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/1926/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (Blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisunla 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
donanemab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

350 mg donanemabot tartalmaz 20 ml oldatban (17,5 mg/ml) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav (E 330), poliszorbát 80 (E 433), nátrium-citrát (E 331), szacharóz, injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db, 20 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Ne rázza fel!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/1926/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kisunla 350 mg steril koncentrátum
donanemab
Hígítást követően iv. alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

350 mg/20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kisunla 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz donanemab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kisunla és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kisunla alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kisunla-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kisunla-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kisunla és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kisunla a donanemab nevű hatóanyagot tartalmazza. A donanemab a demencia elleni gyógyszereknek nevezett gyógyszercsoportba tartozik. A donanemab egy monoklonális antitest, ami hasonlóképpen működik, mint egy olyan fehérje, amit a szervezet természetes módon állít elő. A donanemab felismeri és specifikusan kötődik az Alzheimer-kórban szerepet játszó béta-amiloid nevű fehérjéhez. A bétaamiloid-fehérjék megkötésével a szervezet immunrendszere stimulálódik és eltávolítja azokat.

A Kisunla az Alzheimer-kór előrehaladásának lassítására szolgál olyan felnőtteknél, akiknél az agyban rendellenesen felhalmozódtak a bétaamiloid-fehérjék, és akiknél az Alzheimer-kór miatt enyhe kognitív károsodás (gondolkozási, visszaemlékezési és döntéshozatali nehézségek) vagy enyhe demencia (az intellektuális képességek gyengülése) következett be, és akik hordozzák az apolipoprotein-E-epszilon-4, más néven ApoE ε4 nevű gén egy példányát, illetve azok a felnőttek, akik nem hordozzák ezt a gént. Kezelőorvosa vizsgálatokat végez, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a Kisunla megfelelő-e az Ön számára.

2. Tudnivalók a Kisunla alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kisunla-t:

- ha allergiás a donanemabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha korábban agyvérzése volt, vagy ha a mágneses rezonancia vizsgálat (MR-vizsgálat) apró, pontszerű bevérvéseket vagy folyadékot mutat az agyban;
- ha Önnek kezeletlen vérzési problémája van;
- ha véralvadást gátló gyógyszert (úgynevezett antikoagulánst) kap a vérrögzépződés megelőzésére;
- ha Önnél az agy fehérállományának, az idegrostokat (szálszerű struktúrákat) tartalmazó világos szövetnek az elváltozása, illetve károsodása áll fenn;
- ha Önnek kezeletlen magasvérnyomás-betegsége van;
- ha Önnél nem végezhető MR-vizsgálat, mert fél a zárt terektől (klausztrofóbia), fémimplantátumai vannak, vagy fémtartalmú szívritmus-szabályozó készüléket (úgynevezett „pacemaker”-t) ültettek be Önnek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kisunla alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Infúzióval összefüggő reakciók

Azonnal tájékoztassa a Kisunla beadását végző kezelőorvost, ha a Kisunla infúzió beadása (vénába történő csepegtetése) alatt vagy röviddel az infúzió beadása után allergiás reakciót tapasztal. Ezek közé a tünetek közé tartoznak a bőrpír, a hidegrázás, a hányinger, a hányás, az izzadás, a fejfájás, a mellkasi szorító érzés, a légszomj és a vérnyomásváltozás (lásd még a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontot).

Amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességek (ARIA)

A Kisunla az amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességeknek (ARIA) nevezett (ez az agyban bekövetkező, képfelvételeken látható rendellenes elváltozásokat jelent) mellékhatást okozhat. Az ARIA-nak kétféle típusa van:

- folyadék felhalmozódása az agy egy vagy több területén (ARIA-E);
- pontszerű bevérvések az agyban vagy az agy felszínén (ARIA-H).

Az ARIA egy olyan mellékhatás, ami rendszerint a kezelés korai szakaszában, általában a kezelés első 24 hetében következik be. A legtöbb betegnél nem okoz tüneteket. A Kisunla-kezelés során azonban előfordultak az ARIA olyan esetei, amelyek súlyos tünetekkel jártak, egyes esetek pedig halálos kimenetelűek voltak. Ezek az esetek általában a kezelés első 12 hetében következtek be.

Az ARIA tünetei közé tartoznak a fejfájás, a zavartság, a hányinger, a hányás, az egyensúlyvesztés, a szédülés, a remegés, a látászavar, a beszédzavar, a görcsrohamok.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, amelyek ARIA-ra utalhatnak.

Az ARIA agyi mágneses rezonancia vizsgálat (MR-vizsgálattal) kimutatható. Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtti 6 hónapon belül, a második adag beadása előtt, a harmadik adag beadása előtt, a negyedik adag beadása előtt és a hetedik adag beadása előtt MR-vizsgálatot fog végeztetni. A 12. adag beadása előtt (az egy éve tartó kezelés után) MR-vizsgálatot kell végezni, ha Ön az ApoE ε4-gén egy példányát hordozza, vagy ha a kezelés alatt ARIA alakult ki Önnél. A kezelés során bármikor végezhetnek további vizsgálatokat, ha Ön az ARIA tüneteit észleli.

Az MR-vizsgálat eredményétől függően kezelőorvosa leállíthatja a Kisunla-kezelést. Ez történhet átmenetileg vagy véglegesen.

Az ARIA genetikai kockázati tényezői

Egyes emberek egy bizonyos apolipoprotein-E-epszilon-4 (más néven ApoE ε4) nevű gént hordoznak. Ezeknél az embereknel nagyobb lehet az ARIA kialakulásának kockázata. Kezelőorvosa a Kisunla-kezelés megkezdése előtt meg fogja vizsgálni, hogy Ön ApoE ε4-génhordozó-e.

Az ARIA egyéb kockázati tényezői

Azoknál a betegeknél, akiknek korábban agyvérzése volt, nagyobb lehet az ARIA kialakulásának kockázata. Ennek ellenőrzésére kezelőorvosa a Kisunla-kezelés megkezdése előtt MR-vizsgálatot fog végeztetni.

Tau-vizsgálat

Ha kezelőorvosa szükségesnek ítéli, vizsgálatot végezhetnek Önnél a tau kimutatására. A tau egy bizonyos fehérje az agyban, ami az Alzheimer-kórban is szerepet játszik, és ennek a fehérjének egy bizonyos szintjétől a Kisunla jobban működhet.

Gyermekek és serdülők

A Kisunla 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. Ebben a korcsoportban a gyógyszer alkalmazását nem vizsgálták.

Down-szindróma

A Kisunla nem alkalmazható Down-szindrómához társuló Alzheimer-kóros betegeknél. Ezeknél a betegeknél a gyógyszer alkalmazását nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Kisunla

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Kisunla alkalmazása előtt, ha véralvadásgátlót (úgynevezett antikoagulánst) szed a vérrögzépződés megelőzésére. A Kisunla nem alkalmazható ezekkel a gyógyszerekkel.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Kisunla terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Terhesség alatt kerülni kell a Kisunla alkalmazását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kisunla egyes mellékhatásai, úgymint az ARIA-tünetek (például a látás megváltozása, tudatállapot-változás, görcsrohamok) hatással lehetnek a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire.

A Kisunla nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 46 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 1400 mg-os adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2%-ának felnőtteknél. A Kisunla-t a beadása előtt összekeverik egy olyan oldattal, ami nátriumot tartalmazhat. Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben alacsony sótartalmú étrenden van.

A Kisunla polisorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 16 mg polisorbát 80-at tartalmaz 1400 mg-os adagonként, ami megfelel körülbelül 0,23 mg/ttkg-nak. A polisorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Betegkártya

Kezelőorvosa átad Önnek egy betegkártyát, amely fontos biztonsági információkat tartalmaz. Fontos, hogy a betegkártyát mindig tartsa magánál, és mutassa meg hozzátartozójának vagy gondozójának. A betegkártyát meg kell mutatnia a kezelésében részt vevő más egészségügyi szakembereknek, beleértve a veszélyhelyzeteket is.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kisunla-t?

A Kisunla-t egy egészségügyi szakember felügyelete mellett fogják beadni Önnek. A Kisunla-kezelés megkezdéséhez a megelőző 6 hónapban végzett agyi MR-vizsgálatra van szükség, és meg kell vizsgálni, hogy Ön hordozza-e az ApoE ε4-gént (lásd a 2. pontban a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt).

Adagolás

A Kisunla-kezelés megkezdésekor az első infúzióban 350 mg-os adagot, a második infúzióban 700 mg-os adagot, a harmadik infúzióban pedig 1050 mg-os adagot fog kapni, 4 hetes időközökkel. Ezt követően az adagot 1400 mg-ra növelik és 4 hetente adják be.

A Kisunla-t a kar egyik vénájába csepegtetve (intravénás infúzió formájában) adják be legalább 30 percen keresztül. Minden egyes infúzió után legalább 30 percen át megfigyelés alatt fogják Önt tartani az allergiás reakciók miatt.

Mikor kell abbahagyni a Kisunla alkalmazását?

Az Kisunla-kezelés időtartamát a kezelőorvosa határozza meg, azonban annak teljes időtartama nem haladhatja meg a 18 hónapot.

Ha az előírtnál több Kisunla-t kapott

Ezt a gyógyszert egészségügyi szakember adja be. Ha úgy gondolja, hogy véletlenül túl sok Kisunla-t adtak be Önnek, forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni vagy kihagyta a Kisunla egy adagját

Ha elfelejtette vagy kihagyta a Kisunla beadására szolgáló időpontot, a lehető leghamarabb egyeztessen új időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

10-ből több mint 1 beteget érinthetnek a következő mellékhatások:

Az ARIA súlyos tünetekkel járó esetei, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A tünetek közé tartoznak a fejfájás, a zavartság, a hányinger, a hányás, az egyensúlyvesztés, a szédülés, a remegés, a látászavar, a beszédzavar, a bizonytalanságérzés, a tudatállapot-változás, a görcsrohamok.

100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek a következő mellékhatások:

Allergiás reakció a gyógyszer beadása alatt vagy röviddel azután, hogy Ön ezt a gyógyszert megkapta. A tünetek közé tartoznak a kipirulás, a hidegrázás, a hányinger, az izzadás, a fejfájás, a mellkasi szorító érzés, a légzési nehézség, az izomfájdalom, a vérnyomásváltozás.

Ha a fenti tünetek bármelyike az infúzió beadása közben jelentkezik, az infúziót azonnal le kell állítani.

Mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- duzzanat vagy folyadék-felhalmozódás az agyban (ARIA-E);
- vérzés vagy vasfelhalmozódás az agyban (ARIA-H);
- fejfájás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés az agyban;
- hányinger;
- hányás;
- allergiás reakciók és az infúzió okozta egyéb reakciók.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hirtelen kialakuló, súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséggel, duzzadással, bizonytalanságérzéssel, szapora szívveréssel, izzadással és eszméletvesztéssel jár (anafilaxiás reakció).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kisunla-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! Nem szabad felrázni!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Kisunla hűtés nélkül, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on, legfeljebb 3 napig tárolható.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha zavaros vagy látható részecskék vannak benne.

A Kisunla-t ne dobja a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Az egészségügyi szakember feladata, hogy gondoskodjon a fel nem használt gyógyszer megfelelő ártalmatlanításáról. Ezek az intézkedések elősegíti a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kisunla?

- A készítmény hatóanyaga a donanemab.
350 mg donanemabot tartalmaz 20 ml oldatban (17,5 mg/ml) injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: citromsav (E 330), poliszorbát 80 (E 433), nátrium-citrát (E 331), szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen a Kisunla külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kisunla koncentrátum oldatos infúzióhoz egy oldat, átlátszó injekciós üvegben. Színe a színtelentől a halványsárgán át a halványbarnaig változhat. 1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás, illetve 2 db (2×1 db) injekciós üveget tartalmazó gyűjtőcsomagolás. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Intravénás infúzió beadása előtti hígítás

1. A kész oldat sterilizálásának biztosítása érdekében az infúziós oldatot aszeptikus technikával kell előkészíteni.
2. Az előkészítés előtt körülbelül 30 percig hagyni kell, hogy a donanemab elérje a szobahőmérsékletet.
3. Vizsgálja meg az injekciós üveg tartalmát. A koncentrátumnak tisztának, a színtelentől a halványsárgán át a halványbarnáig terjedő árnyalatúnak és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Egyéb esetben a gyógyszert ki kell dobni.

4. A szükséges mennyiségű donanemabot egy megfelelő méretű tűvel fel kell szívni, és be kell fecskendezni az infúziós zsákba.

- 350 mg donanemab-adaghoz: 20 ml-t
- 700 mg donanemab-adaghoz: 40 ml-t.
- 1050 mg donanemab-adaghoz: 60 ml-t
- 1400 mg donanemab-adaghoz: 80 ml-t.

A koncentrátumot csak 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákban szabad hígítani. Hígítás után a donanemab végső koncentrációja körülbelül 4 mg/ml-től körülbelül 10 mg/ml-ig terjedhet. A hígításhoz csak 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció használható.

5. Fordítsa meg óvatosan az infúziós zsákot, hogy az oldat összekeveredjen.

A hígított oldat beadása

6. Az intravénás alkalmazásra szolgáló (infúziós) szerelékét az előkészített intravénás zsákhoz kell csatlakoztatni, majd légmentesíteni kell a szerelékét. Az infúziót legalább 30 perc alatt kell beadni.
7. Az infúzió beadásának végén, a teljes dózis beadásának biztosítása érdekében, az infúziós szerelékét át kell öblíteni 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval. Az átöblítést a Kisunla beadásánál alkalmazott sebességgel megegyező sebességgel kell elvégezni. A Kisunla oldat infúziós szerelékből történő kimosásához szükséges idő az infúzió legalább 30 perces beadási idején felül értendő.
8. A beteget az infúzió beadása után legalább 30 percen át megfigyelés alatt kell tartani.

Kérjük, vágja vagy tépje le a betegtájékoztató alábbi részét, és tartsa magánál.

BETEGKÁRTYA KISUNLA (donanemab) 350 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Fontos biztonsági információk Amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességek (ARIA) Mindig tartsa magánál ezt a betegkártyát! Ez a dokumentum fontos információkat tartalmaz, amelyekkel Önnek tisztában kell lennie a Kisunla-kezelés előtt, alatt és a kezelés befejezése után. • Mindig tartsa magánál ezt a betegkártyát, és mutassa meg a kezelésében részt vevő más egészségügyi szakembereknek, beleértve a veszélyhelyzeteket is. • Mondja el bármely Önt kezelő orvosnak, hogy Kisunla-val (donanemabbal) kezelték. Kezelőorvosának át kell adnia Önnek a betegtájékoztatót. Ha ezt nem teszi meg, akkor kérje el tőle. Kérjük, figyelmesen olvassa el a betegtájékoztatót, őrizze meg a későbbi használatra, és mutassa meg családjának/gondviselőjének. Fontos elérhetőségek Az Ön neve: A kezelőorvos neve (aki a Kisunla-t felírta): A kezelőorvos telefonszáma: Családtag vagy gondozó neve (sürgősségi esetre): Családtag vagy gondozó telefonszáma:	A Kisunla és az agyduzzanat vagy agyi vérzés kockázata (ARIA) • A Kisunla az amiloiddal összefüggő képalkotási rendellenességeknek (ARIA) nevezett mellékhatást okozhat. • Az ARIA tünetei lehetnek: – fejfájás; – zavartság; – szédülés; – látászavar; – hányinger; – beszédzavar; – gyengeség; – görcsrohamok. • Kezelőorvosa a donanemab-kezelés megkezdése előtti 6 hónapon belül, a 2. adag beadása előtt, a 3. adag beadása előtt, a 4. adag beadása előtt és a 7. adag beadása előtt mágneses rezonancia (MR) vizsgálatot fog végeztetni. A 12. adag beadása előtt MR-vizsgálatot kell végezni, ha Ön az ApoE ε4-gén egy példányát hordozza, vagy ha a kezelés alatt ARIA alakult ki Önnél. Ez egy rutinszerű biztonsági vizsgálat annak ellenőrzésére, hogy van-e ARIA-ja, ezért kérjük, jelenjen meg az MR-vizsgálati időponton. A kezelés során más időpontokban is végezhetnek további képalkotó vizsgálatokat, ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy szükség van rájuk. Ha a kezelést követően a fent említett tünetek bármelyikét vagy új idegrendszeri tüneteket (például gyengeség, zsibbadás, hirtelen személyiség-változás, koordinációs zavar vagy beszéd- és nyelvi problémák) észlel, sürgősen forduljon orvoshoz, és ne próbálja saját maga kezelni a tüneteket. Az Ön kezelésében részt vevő orvosoknak szóló információk • Az (MR-vizsgálattal kimutatott) ARIA az ischaemiás stroke-nál megfigyeltékhez hasonló fokális neurológiai tüneteket okozhat. • Az ARIA gyakrabban fordul elő a donanemab-kezelés első 6 hónapjában, ezért az ischaemiás stroke-ot kezelő klinikusoknak mérlegelniük kell, hogy az ilyen tünetek ARIA miatt jelentkezhetnek-e mielőtt thrombolyticus kezelést adnának a Kisunla-kezelés alatt álló betegnek
--	--

	(további információkért lásd a Kisunla alkalmazási előírást).
--	---