

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Kisunla 350 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 350 mg af donanemabi í 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab er manngert einstofna mótefni, framleitt með erfðatækni í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (Chinese Hamster Ovary cells, CHO).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 11,5 mg af natríum og 4 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Lausnin er tær eða lítillega ópalgljáandi, litlaus eða ljósgul eða ljósbrún, með pH 5,5 – 6,5 og osmólþéttni u.þ.b. 300 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Donanemab er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með klíniska greiningu vægrar vitsmunaskerðingar (cognitive impairment) og vægra vitglapa (dementia) af völdum Alzheimers sjúkdóms (frumstig Alzheimers sjúkdóms með einkennum) sem eru arfblendnir eða bera ekki apólípóprótein E ε4 (ApoE ε4) genið og eru með staðfesta meingerð af völdum mýlildis (amyloid pathology) (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð Alzheimers sjúkdóms og með greiðan aðgang að myndgreiningu með segulómun skal hefja meðferðina. Gefa skal donanemab undir eftirliti þverfaglegs teymis sem hefur hlotið þjálfun í greiningu, eftirliti með og viðbrögðum við mýlildistengdum frávikum í myndgreiningu (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) og hefur reynslu í greiningu og meðhöndlun innrennslitengdra viðbragða.

Afhenda á sjúklingum sem fá meðferð með donanemabi sjúklingakort og upplýsa þá um áhættu sem fylgir notkun donanemabs (sjá einnig fylgiseðil).

ApoE ε4 próf

Kanna skal ApoE ε4 arfgerð með CE-merktu *in vitro* greiningarprófi (in vitro diagnostic, IVD) sem er ætlað til þess. Ef CE-merkt greiningarpróf er ekki tiltækt skal nota annað gildað próf (sjá kafla 5.1).

Kanna skal ApoE ε4 arfgerð áður en meðferð með donanemabi er hafin, til að afla upplýsinga um hættu á þróun ARIA-frávika (sjá kafla 4.1 og 4.4). Áður en prófið er framkvæmt skal veita sjúklingum viðeigandi ráðgjöf og afla samþykkis þeirra samkvæmt gildandi reglum, eftir því sem við á.

Skammtar

Staðfesta skal greiningu beta-mýlildis (beta-amyloid) sem samræmist Alzheimers sjúkdómi með gilduðu prófi (t.d. jáeindaskanni, mælingu í heila-mænuvökva eða öðru viðeigandi prófi).

Gefa á donanemab á 4 vikna fresti. Ráðlagður fyrsti skammtur af donanemabi er 350 mg, annar skammtur 700 mg, þriðji skammtur 1.050 mg og síðan 1.400 mg á 4 vikna fresti. Halda skal meðferðinni áfram þar til staðfest hefur verið með gildaðri aðferð að mýlildisskellur séu horfnar (t.d. eftir 6 eða 12 mánuði, sjá kafla 5.1). Hámarks lengd meðferðar er 18 mánuðir og ekki skal halda meðferð áfram lengur jafnvel þó skellur séu ekki horfnar.

Endurmeta skal ávinning og áhættu hvers einstaklings af meðferðinni reglulega, að teknu tilliti til framvindhraða sjúkdómsins.

Íhuga skal að hætta meðferðinni áður en 18 mánaða hámarksmeðferðartíminn er liðinn ef sjúklingum hrakar þannig að um miðlungi alvarlegan Alzheimers sjúkdóm sé að ræða.

Skammtar sem gleymast

Ef innrennsli ferst fyrir skal hefja gjöf lyfsins aftur á 4 vikna fresti eins fljótt og kostur er.

Eftirlit, hlé á skömmun og stöðvun meðferðar vegna mýlildistengdra frávika í myndgreiningu (ARIA)

Donanemab getur valdið ARIA-frávikum, sem eru skilgreind sem ARIA-frávik með bjúg (ARIA-E), sem geta sést við segulómun a heilabjúgur eða vökvi sem safnast fyrir í heilaskorum (sulcal effusions), og ARIA-frávik með útfellingu hemósíderíns (ARIA-H), sem taka til örblæðinga og yfirborðsútfellinga járns (superficial siderosis). Auk ARIA-frávika hafa sést blæðingar innan heila sem eru stærri en 1 cm í þvermál hjá sjúklingum sem fá meðferð með donanemabi.

Nýleg segulómun á heila (nýrri en 6 mánaða) skal vera tiltæk áður en meðferð með donanemab er hafin til að meta hvort ARIA frávik séu til staðar. Framkvæma skal segulómun fyrir annan skammtinn (eftir 1 mánuð), fyrir þriðja skammtinn (eftir 2 mánuði), fyrir fjórða skammtinn (eftir 3 mánuði) og fyrir sjöunda skammtinn (eftir 6 mánuði). Gera skal viðbótar segulómun eftir eitt ár í meðferð (fyrir tólfta skammtinn) hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir ARIA frávik, svo sem þeim sem eru ApoE ε4 arfblendnir og/eða sjúklingum sem hafa sýnt ARIA-frávik fyrr í meðferðinni. Ef sjúklingur verður var við einkennum sem benda til ARIA-frávika hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur skal leggja klínískt mat á ástandið, þ.m.t. með segulómun (sjá kafla 4.4).

Ráðleggingar um hlé á skömmun eða stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með ARIA-E frávik og ARIA-H frávik eru í töflu 1.

Tafla 1: Ráðleggingar um skömmun hjá sjúklingum með ARIA-E og ARIA-H

Klínísk einkenni	Alvarleiki ARIA-E frávika og ARIA-H frávika samkvæmt segulómun ^a		
	Væg	Miðlungi alvarleg	Alvarleg
Án einkenna	Íhuga á að gera hlé á skömmun	Gera á hlé á skömmun	Hætta notkun
Með einkennum	Gera á hlé á skömmun	Gera á hlé á skömmun	Hætta notkun

^a Í töflu 2 eru viðmið fyrir skilgreiningu alvarleika ARIA-frávika samkvæmt segulómun

Ef um er að ræða væg ARIA-frávik án einkenna á að íhuga að gera hlé á skömmtnun í samræmi við myndgreiningarniðurstöður varðandi ARIA-frávik, fjölda tilvika ARIA-frávik og klínískt ástand.

Ef um er að ræða miðlungi alvarleg ARIA-frávik án einkenna eða væg/miðlungi alvarleg ARIA-frávik með einkennum, skal gera hlé á skömmtnun þar til myndgreining með segulómun hefur sýnt fram á bata (ARIA-E) eða að ástandið sé orðið stöðugt (ARIA-H) og einkenni hafa gengið til baka, ef þau voru til staðar. Fylgja skal slíkum tilvikum eftir með segulómun til að ganga úr skugga um bata (ARIA-E) eða að ástandið sé stöðugt (ARIA-H) 2 til 4 mánuðum eftir upphaflega greiningu. Við ákvörðun um áframhaldandi skömmtnun eða að hætta gjöf lyfsins fyrir fullt og allt eftir bata (ARIA-E) eða eftir að ástand er orðið stöðugt (ARIA-H) skal styðjast við klínískt mat, þ.m.t. endurmat á áhættuþáttum (sjá kafla 4.4). Íhuga má að beita hefðbundinni stuðningsmeðferð, þ.m.t. með barksterum, ef um ARIA-E frávik er að ræða (sjá kafla 4.8).

Ef ARIA-E eða ARIA-H frávik eru metin alvarleg af segulómmyndum eða út frá einkennum skal hætta meðferð með donanemab fyrir fullt og allt.

Einnig skal hætta meðferð með donanemab fyrir fullt og allt eftir klínískt alvarleg ARIA-E frávik, alvarleg ARIA-H frávik eða blæðingu innan heila sem er stærri en 1 cm í þvermál.

Styðjast á við klínískt mat þegar íhugað er hvort halda eigi meðferð áfram hjá sjúklingum með endurtekin ARIA-frávik. Hætta á meðferð með donanemab eftir endurtekin ARIA-frávik með einkennum eða ef tilvik um ARIA-frávik eru metin miðlungi alvarleg eða alvarleg af segulómmyndum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi/skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtnum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun donanemabs á ekki við hjá börnum til meðferðar við Alzheimers sjúkdómi.

Lyfjagjöf

Donanemab er eingöngu til notkunar í bláæð. Hvert hettuglas er eingöngu einnota. Gefa skal þynnta lausn á a.m.k. 30 mínútum. Fylgjast skal með sjúklingum í a.m.k. 30 mínútur eftir innrennslið. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Segulómun við upphaf meðferðar sem sýnir fram á sögu um blæðingar innan heila, fleiri en 4 örblæðingar, yfirborðsútfellingar járns (superficial siderosis) eða æðabilunarbjúg (vasogenic oedema) (ARIA-E frávik), eða aðrar niðurstöður sem benda til æðakvilla í heila af völdum mýlildis (cerebral amyloid angiopathy, CAA) (sjá kafla 4.4).
- Blæðingakvillar sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á.
- Að hefja meðferð hjá sjúklingum sem eru í yfirstandandi segavarnarmeðferð (sjá kafla 4.4)
- Alvarlegur sjúkdómur í hvíta efni heilans (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með háþrýsting sem illa gengur að stjórna.
- Aðstæður sem koma í veg fyrir beitingu greiningar með segulómun, þ.m.t. innilokunarkennd eða ef sjúklingurinn er með ígræði úr málmi (segulmagnandi) eða hjartagangráð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Áætlun um stýrt aðgengi

Til að hvetja til öruggrar og virkrar notkunar donanemabs skal upphaf meðferðar allra sjúklinga vera skráð í miðlægt skráningarkerfi, sem er hluti áætlunar um stýrt aðgengi að lyfinu.

Fræðsluefni

Læknar sem ávísa lyfinu skulu hafa kynnt sér fræðsluefni sem hefur verið útbúið um greiningu ARIA-frávika og viðbrögð við þeim og þeir eiga að ræða ávinning og áhættu við meðferð með donanemabi við sjúklinga/umönnunaraðila. Einnig skal ræða við sjúklinginn um rannsóknir með segulómun, teikn og einkenni aukaverkana og hvenær eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanns. Afhenda á sjúklingum sjúklingakort og gefa þeim fyrirmæli um að bera það alltaf á sér.

Meingerð af völdum beta-mýlildis

Staðfesta verður meingerð af völdum beta-mýlildis með viðeigandi prófi áður en meðferð er hafin.

Mýlildistengd frávik í myndgreiningu (ARIA)

ARIA-H frávik koma almennt fram í tengslum við ARIA-E frávik.

Mjög algengt var að sjá ARIA-frávik í klínískum rannsóknum á donanemabi. Yfirleitt koma ARIA-frávik fram snemma í meðferðinni og eru venjulega án einkenna. Þegar einkenni tengd ARIA-frávikum eru til staðar geta þau verið höfuðverkur, rugl, ógleði, uppköst, óstöðugleiki, sundl, skjálfti, sjóntruflanir, truflanir á tali, versnandi vitsmunastarfsemi, breytt meðvitund og flogaköst. Einkenni sem tengjast ARIA-frávikum ganga yfirleitt til baka með tímanum (sjá kafla 4.8). Eftir upphaflegt tilvik ARIA-frávika er mjög algengt að þau komi fram á ný þegar meðferð með donanemabi hefst aftur; hjá 24,3% sjúklinga með ARIA-E og 35,9% sjúklinga með ARIA-H (sjá kafla 4.8). Alvarleg tilvik ARIA-frávika hafa sést og sum hafa verið banvæn (sjá kafla 4.8). Hægt er að greina ARIA-frávik með segulómun og ganga ARIA-E frávik yfirleitt til baka í myndgreiningu, en ARIA-H frávik geta verið viðvarandi og orðið stöðug.

Flest tilvik ARIA-frávika komu fyrst fram innan 24 vikna frá upphafi meðferðar. Flest alvarleg tilvik ARIA-frávika komu fyrst fram innan 12 vikna frá upphafi meðferðar. Aðstaða til segulómunar skal vera tiltæk meðan á meðferð með donanemabi stendur. Í ljósi þess hvaða áhættuþættir eru þegar til staðar eru sjúklingar sem eru gjaldgengir til meðferðar sem beinist að mýlildi einnig í hættu á að ARIA-frávik komi fram án annarrar ástæðu. Hafa skal ARIA-frávik í huga sem hugsanlega ástæðu einkenna frá taugakerfi.

Ávinning af notkun donanemabs fyrir meðferð við Alzheimers sjúkdómi og hugsanlega hættu á alvarlegum aukaverkunum sem tengjast ARIA-frávikum skal íhuguð þegar ákvörðun er tekin um að hefja meðferð með donanemabi (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með ARIA-frávikum með segulómun

Til að hafa eftirlit með ARIA-frávikum er mælt með því að framkvæma segulómun á heila við upphaf meðferðar og svo reglubundið eftir það (sjá kafla 4.2). Mælt er með aukinni klínískri árvekni í tengslum við ARIA-frávik fyrstu 24 vikurnar í meðferð með donanemabi.

Ef sjúklingur verður var við einkennum sem benda til ARIA-frávika (sjá kafla 4.8.) skal leggja klínískt mat á ástandið, þ.m.t. með viðbótar segulómun (sjá kafla 4.2. og 4.4 „Mýlildistengd frávik í myndgreiningu (ARIA)“.

Ráðleggingar um hlé á skömmun og stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með ARIA-frávik

Ef einkenni ARIA-H frávika koma fram eru ARIA-E frávik oft einnig til staðar og á að bregðast við þeim eins og við ARIA-E frávikum. Ráðleggingar varðandi skammtabreytingar og stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með ARIA-E frávik og ARIA-H frávik eru í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Hætta skal gjöf donanemabs fyrir fullt og allt ef fram koma alvarleg ARIA-E frávik, alvarleg ARIA-H frávik, blæðing innan heila sem er stærri en 1 cm að þvermáli, endurtekin ARIA-frávik með einkennum eða þegar tilvik um ARIA-frávik eru metin miðlungi alvarleg eða alvarleg af segulómmyndum.

Alvarleiki samkvæmt myndgreiningu

Alvarleiki ARIA-frávika sem tengdust notkun donanemabs samkvæmt myndgreiningu var flokkaður samkvæmt viðmiðunum í töflu 2.

Tafla 2: Viðmið fyrir flokkun ARIA-frávika samkvæmt segulómun

Tegund ARIA-frávika	Alvarleiki samkvæmt myndgreiningu		
	Væg	Miðlungi alvarleg	Alvarleg
ARIA-E	Ofurþéttni (hyperintensity) samkvæmt FLAIR-myndgreiningu takmörkuð við taugaskorur (sulcus) og/eða hvíta efni barkar/undirbarkar á einu svæði <5 cm.	Ofurþéttni (hyperintensity) samkvæmt FLAIR-myndgreiningu á svæði sem er að hámarki 5 til 10 cm í lengstu stefnu, eða á fleiri en 1 svæði sem hvert er <10 cm í þvermál.	Ofurþéttni (hyperintensity) samkvæmt FLAIR-myndgreiningu á svæði sem er >10 cm í þvermál, með tengdum þrota í fellingum og þrengingum á taugaskorum (sulcal effacement). Áhrifin geta sést á einu eða fleirum aðskildum/sjálfstæðum svæðum.
ARIA-H örblæðing	≤4 ný tilvik örblæðinga	5 - 9 ný tilvik örblæðinga	≥10 ný tilvik örblæðinga
ARIA-H yfirborðs-útfellingar járns	1 nýtt eða stækkað svæði með yfirborðsútfellingum járns (superficial siderosis)	2 ný eða stækkuð svæði með yfirborðs-útfellingum járns (superficial siderosis)	>2 ný eða stækkuð svæði með yfirborðs-útfellingum járns (superficial siderosis)

Skammstafanir: FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; ARIA-E = mýlildistengd frávik í myndgreiningu-bjúgur/útfæði; ARIA-H = mýlildistengd frávik í myndgreiningu-blæðing/uppsöfnun hemósíderíns

Arfberar fyrir ApoE ε4 og hætta á ARIA-frávikum

Tíðni ARIA-E frávika og ARIA-H frávika, þ.m.t. alvarlegra ARIA-frávika og ARIA-frávika með einkennum, er hærri hjá arfberum fyrir ApoE ε4 en einstaklingum sem ekki eru með genið (hærri tíðni hjá arfhreinum en arfblendnum). Donanemab er ekki ætlað handa sjúklingum sem eru APOE ε4 arfhreindir (sjá kafla 4.1). Greina skal arfgerð sjúklinga með tilliti til ApoE ε4 áður en meðferð er hafin, til að upplýsa um hættu á að ARIA-frávik komi fram (sjá kafla 4.2). Áður en greiningarprófið er

framkvæmt skal lækningin sem ávísar lyfinu ræða við sjúklinginn um mismunandi hættu á ARIA-frávikum eftir arfgerðum.

Aukin hættu á blæðingu innan heila

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að gefa sjúklingum donanemab sem eru í aukinni áhættu á að fá blæðingu innan heila.

Blæðing innan heila sem er stærri en 1 cm að þvermáli hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með donanemabi, þ.á.m. banvæn tilvik (sjá kafla 4.8).

Samhliða segavarnarmeðferð

Notkun segavarnarlyfja (asetýlsalisýlsýra, önnur blóðflöguhemjandi lyf eða segavarnarlyf) í upphafi meðferðar var heimiluð í klínískum rannsóknum á donanemabi. Mest af útsetningu fyrir segavarnarlyfjum var útsetning fyrir asetýlsalisýlsýru.

Tíðni ARIA-frávika var ekki aukin hjá sjúklingum sem fengu donanemab ásamt segavarnarlyfi (asetýlsalisýlsýru, öðrum blóðflöguhemjandi lyfjum eða segavarnarlyfjum). Fjöldi tilvika og takmörkuð útsetning fyrir öðrum segavarnarlyfjum en asetýlsalisýlsýru takmarka hversu öruggar ályktanir er hægt að draga um hættu á ARIA-frávikum eða blæðingu innan heila hjá sjúklingum sem nota segavarnarlyf.

Þar sem blæðing innan heila sem er meira en 1 cm að þvermáli hefur sést hjá sjúklingum sem fá donanemab og hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf meðan á meðferð með donanemabi stendur skal gæta sérstakrar varúðar þegar íhugað er að gefa sjúklingum sem fá meðferð með donanemabi ásamt segavarnarlyf eða segaleysandi lyf (t.d. vefjaörva plasmínógens (tissue plasminogen activator)):

- Ef nauðsynlegt er að hefja segavarnarmeðferð meðan á meðferð með donanemabi stendur (til dæmis ef segamyndun verður í slagæðum eða ef brátt lungnablóðrek eða aðrir lífshættulegir kvillar koma fram) skal gera hlé á meðferð með donanemabi. Hægt er að hefja meðferð með donanemabi á ný ef segavarnarmeðferð er ekki lengur nauðsynleg. Samhliða meðferð með asetýlsalisýlsýru og öðrum blóðflöguhemjandi lyfjum er heimiluð.
- Þrátt fyrir að notkun segaleysandi lyfja hafi verið takmörkuð í klínísku rannsóknunum er hættan á alvarlegri blæðingu innan höfuðkúpu vegna samhliða notkunar segaleysandi lyfja möguleiki. Forðast skal notkun segaleysandi lyfja nema við bráðum, lífshættulegum ábendingum þar sem önnur meðferðarúrræði eru ekki tiltæk (t.d. lungnablóðrek með blóðrásartruflunum) ef ávinningur gæti vegið þyngra en áhætta. Sérfræðilæknirinn og sjúklingurinn þurfa að meta ávinning og áhættu af meðferðinni í hverju tilviki fyrir sig.

ARIA-frávik geta valdið staðbundinni skerðingu á taugastarfsemi, svipaðri þeirri sem sést við blóðþurrðarslag. Læknar sem meðhöndla blóðþurrðarslag skulu íhuga hvort slík einkenni gætu stafað af ARIA-frávikum áður en sjúklingum sem fá meðferð með donanemabi eru gefin segaleysandi lyf. Niðurstöður úr segulómun eða greining lokunar í æð geta aðstoðað við greiningu blóðþurrðarslags frekar en ARIA-frávika sem orsakir einkennanna og gefið upplýsingar sem gagnast til að taka ákvörðun um hvort meðferð með segaleysandi lyfjum eða fjarlæging sega sé viðeigandi

Ekki á að hefja meðferð með donanemabi hjá sjúklingum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3).

Aðrir áhættuþættir fyrir ARIA-frávik og blæðingu innan heila

Í klínískum rannsóknum á donanemabi hefur ekki verið sýnt fram á öryggi við notkun donanemabs handa sjúklingum sem fyrir meðferðina voru samkvæmt segulómun með ARIA-E frávik, fleiri en 4 örblæðingar, fleiri en 1 svæði með yfirborðsútfellingum járns, alvarlegan sjúkdóm í hvíta efni heilans eða blæðingu innan heila sem er stærri en 1 cm að þvermáli (sjá kafla 4.3).

Aukin tíðni ARIA-frávika hefur einnig sést hjá sjúklingum sem fyrir meðferðina voru með örblæðingar í heila og/eða yfirborðsútfellingar járns (superficial siderosis).

Ekki má beita meðferð með donanemabi hjá sjúklingum með yfirborðsútfellingar járns eða >4 örblæðingar í heila við upphaf meðferðarinnar (sjá kafla 4.3).

Þegar ApoE ε4 samsætan er til staðar tengist það æðakvilla í heila af völdum mýlildis sem eykur áhættuna á blæðingu innan heila.

Einstaklingsbundið ávinnings/áhættu-hlutfall sem tengist tau-próteini

Ávinningur og áhætta við notkun lyfsins geta verið háð þéttni tau-próteins við upphaf meðferðar. Hærri töluleg gildi fyrir verkun hafa sést hjá sjúklingum þar sem þéttni tau-próteins var lítil eða í meðallagi, borið saman við sjúklinga þar sem þéttinn var mikil (sjá kafla 5.1). Ekki hefur verið gengið úr skugga um klíniska verkun hjá sjúklingum með enga eða mjög litla þéttni tau-próteins. Við umræður um ávinning og áhættu hjá einstökum sjúklingum skal hafa í huga niðurstöður greiningar á tau-próteini, ef hún hefur verið framkvæmd.

Innrennslistengd viðbrögð

Algennt hefur verið að sjá innrennslistengd viðbrögð við gjöf donanemabs (sjá kafla 4.8). Í sjaldgæfum tilvikum geta slík viðbrögð verið alvarleg eða lífshættuleg og/eða falið í sér bráðafnæmi, og yfirleitt koma þau fram meðan á innrennslinu stendur eða innan 30 mínútna eftir að því lýkur. Meðal teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða geta verið hörundsroði, kuldahrollur, ógleði, uppköst, svitamyndun, höfuðverkur, þyngsli fyrir brjósti, mæði og breytingar á blóðþrýstingi.

Ef alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fram skal hætta gjöf donanemabs tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð ef um er að ræða alvarleg innrennslistengd viðbrögð eða ef klínískt tilefni er til.

Ónæmissvörun

Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu mynduðu 88,1% sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi mótefni gegn lyfinu og allir sjúklingar sem mynduðu mótefni gegn lyfinu mynduðu hlutleysandi mótefni. Allir sjúklingar þar sem innrennslistengd viðbrögð komu fram mynduðu mótefni gegn lyfinu. Meiri þéttni mótefna gegn lyfinu tengdist aukinni tíðni innrennslistengdra viðbragða/tafalausra ofnæmistilvika.

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum (sjá einnig kafla 5.1)

Möguleg tengsl eru á milli Downs heilkennis og hærri tíðni æðakvilla í heila af völdum mýlildis og ARIA-frávika. Sjúklingar með Downs heilkennið hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum á donanemabi. Öryggi eða verkun við notkun donanemabs hjá þessum sjúklingum er ekki þekkt.

Natríum

Lyfið inniheldur 46 mg af natríum í hverjum 1.400 mg skammti, sem jafngildir 2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Þegar 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar er notuð til að blanda lyfið er magn af natríum í þynningarlausninni á bilinu 53 mg (fyrir 350 mg skammt sem er þynntur í 10 mg/ml) til 956 mg (fyrir 1.400 mg skammt sem er þynntur í 4 mg/ml), sem jafngildir 3% – 48% af daglegri hámarksinntöku skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar. Þetta kemur til viðbótar því magni sem er í lyfinu sjálfu.

Pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 16 mg af pólýsorbiti 80 í hverjuma 1.400 mg skammti, sem jafngildir u.þ.b. 0,23 mg/kg. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Vegna eiginleika donanemabs er ekki búist við neinum milliverkunum á lyfjahvörf.

ARIA-H frávik og blæðingar innan heila stærri en 1 cm í þvermál hafa sést hjá sjúklingum sem fengu donanemab. Vegna þessa skal gæta varúðar þegar íhugað er að gefa segavarnarlyf þar sem hættan á blæðingu innan heila getur aukist í meðferð með donanemabi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin eða takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun donanemabs á meðgöngu. Gagnreyndar upplýsingar benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa neð tilliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Í varúðarskyni er æskilegt að forðast notkun donanemabs á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort donanemab skilst út í brjóstamjólk. Vitað er að manna immúnóglóbúlín G (IgG) skilst út í brjóstamjólk á fyrstu dögnum eftir fæðingu, en þéttinn minnkar fljótlega og verður lítil; því er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstabörn á þessum stutta tíma. Eftir það er hægt að íhuga notkun donanemabs meðan á brjóstagjöf stendur, en aðeins ef klínísk þörf er á því.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif donanemabs á frjósemi hjá mönnum. Engar dýrarnsóknir hafa verið gerðar til að kanna hvort donanemab gæti hugsanlega skert frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Donanemab hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla ef fram kemur skerðing á taugastarfsemi, til dæmis sjóntruflanir, breytt meðvitund eða flogaköst (kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Sjúklingar með væga vitsmunaskerðingu vegna Alzheimers sjúkdóms eða vægan Alzheimers sjúkdóm (sjá kafla 5.1) voru meðal sjúklinga í lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu. Alls fengu 853 fullorðnir einstaklingar a.m.k. einn skammt af donanemabi. Af þeim tilheyrðu 710 þátttakendur markþýðinu (indicated population) (ApoE ε4 arfblendnir einstaklingar og einstaklingar sem ekki eru með genið).

Samkvæmt greiningu á arfgerð sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi með tilliti til ApoE ε4 voru 29,9% (255/853) ekki með genið, 53,0% (452/853) voru arfblendnir og 16,8% (143/853) voru arfhreinir. Að frátöldum tilvikum ARIA-frávika var öryggissnið svipað fyrir allar arfgerðir.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru ARIA-E frávik (20,6%), ARIA-H frávik (27,6%) og höfuðverkur (14,6%). Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru: alvarleg ARIA-E frávik (1,3%), alvarleg ARIA-H frávik (0,3%) og alvarlegt ofnæmi, þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð (0,4%). Sjaldgæft var að tilkynnt væri um bráðaofnæmisviðbrögð (0,4%) (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á donanemabi (tafla 3) eru taldar upp eftir MedDRA-líffæraflokkum. Innan hvers líffæraflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Auk þess eru aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni, samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 3. Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Örblæðingar Yfirborðsútfellingar járns (superficial siderosis) Höfuðverkur	Innankúpublæðing ^c	
Meltingarfæri		Ógleði Uppköst	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Innrennslistengd viðbrögð ^d Ofnæmi	Bráðafnæmisviðbrögð

^a Metið samkvæmt segulómun.

^b Meðal einkenna geta verið höfuðverkur, ringlun, ógleði, uppköst, óstöðugleiki, sundl, skjálfti, sjóntruflanir, truflanir á tali, versnandi vitsmunastarfsemi, breytt meðvitund og flogaköst.

^c Felur í sér innanbastsblæðingu (subdural haematoma), innanskúmsblæðingu (subarachnoid haemorrhage), blæðingu í heila, blæðingarslag í heila og kvilla í heilaæðum.

^d Meðal teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða og ofnæmis geta verið hörundsroði, kuldahrollur, ógleði, uppköst, svitamyndun, höfuðverkur, þyngsl fyrir brjósti, mæði og breytingar á blóðþrýstingi.

Lýsing valinna aukaverkana

Mýlildistengd frávik í myndgreiningu (ARIA) hjá markþýðinu (indicated population)

Í lykilrannsókninni með samanburði við lyfleysu, þar sem fyrstu 3 skammtarnir af donanemab voru 700 mg á fjögurra vikna fresti og svo 1.400 mg á fjögurra vikna fresti, sáust ARIA-frávik (ARIA-E eða ARIA-H) hjá 33% (234/710) ApoE ε4 arfblendinna sjúklinga og sjúklinga sem ekki eru með genið og fengu meðferð með donanemabi, borið saman við 13,5% (98/728) arfblendinna sjúklinga og sjúklinga sem ekki eru með genið og fengu lyfleysu. Tilkynnt var um alvarleg ARIA-frávik hjá 1,4% (10/710) sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi. Banvæn tilvik ARIA-frávika af völdum donanemabs voru sjaldgæf í lykilrannsókninni (0,4%; þrír sjúklingar). Klínísk einkenni sem tengdust ARIA-E frávikum gengu til baka hjá u.þ.b. 80% sjúklinga. Meðal einkenna ARIA-E frávika geta verið höfuðverkur, ringlun ógleði, uppköst, óstöðugleiki, sundl, skjálfti, sjóntruflanir, truflanir á tali, versnandi vitsmunastarfsemi, breytt meðvitund og flogaköst.

ARIA-E frávik sáust hjá 20,6% (146/710) ApoE ε4 arfblendinna sjúklinga og sjúklinga sem ekki eru með genið sem fengu meðferð með donanemabi, borið saman við 1,8% (13/728) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hámarks alvarleiki ARIA-E frávika samkvæmt myndgreiningu var vægur hjá 6,2% (44/710) sjúklinga, miðlungi alvarlegur hjá 12,7% (90/710) sjúklinga og alvarlegur hjá 1,4% (10/710) sjúklinga. Tilkynnt var um ARIA-E frávik með einkennum hjá 5,6% (40/710) sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi í lykilrannsókninni. Miðgildi tíma þar til ARIA-E frávik gengu til baka var u.þ.b. 8,3 vikur. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með donanemabi og fengu ARIA-E frávik fengu u.þ.b. 24,3% (35/144) nokkur tilvik ARIA-E frávika.

ARIA-H frávik sáust hjá 27,6% (196/710) ApoE ε4 arfblendinna sjúklinga og sjúklinga sem ekki eru með genið og fengu meðferð með donanemabi borið saman við 12,2% (89/728) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hámarks alvarleiki ARIA-H frávika samkvæmt myndgreiningu var vægur hjá 14,4%

(102/710) sjúklinga, miðlungi alvarlegur hjá 5,5% (39/710) sjúklinga og alvarlegur hjá 7,6% (54/710) sjúklinga. Tilkynt var um ARIA-H frávik með einkennum hjá 1,1% (8/710) sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi, borið saman við 0,3% (2/728) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Einangruð ARIA-H frávik (þ.e. ARIA-H frávik hjá sjúklingum sem ekki fengu einnig ARIA-E frávik) sáust hjá 12,4% (88/710) sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi, borið saman við 11,5% (84/728) þeirra sem fengu lyfleysu. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með donanemabi og fengu ARIA-H frávik fengu u.þ.b. 35,9% (70/195) nokkur tilvik ARIA-H frávika.

Meirihluti fyrstu ARIA-frávika hvers sjúklings, samkvæmt myndgreiningu, í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu komu fram snemma í meðferðinni (innan 24 vikna frá upphafi meðferðarinnar), þó ARIA-frávik geti komið fram hvenær sem er og hver sjúklingur geti fengið þau oftár en einu sinni.

Íhuga má að beita hefðbundinni stuðningsmeðferð, þ.m.t. með barksterum, ef ARIA-E frávik koma fram, en ekki hefur verið sýnt fram á verkun meðferðarinnar.

Innankúpublæðing hjá markþýðinu

Tilkynt var um innankúpublæðingu hjá 1,4% (10/710) ApoE ε4 arfblendinna sjúklinga og sjúklinga sem ekki eru með genið eftir meðferð með donanemabi borið saman við 0,8% (6/728) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Af þessum sjúklingum sást blæðing innan heila sem var meira en 1 cm í þvermál hjá 0,4% (3/710) sjúklinga sem fengu donanemab og í 0,3% (2/728) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá þátttakanda í lykilrannsókninni sem var með yfirborðsútfellingar járnns við upphaf rannsóknarinnar og fékk meðferð með donanemabi var auk þess tilkynt um banvæn ARIA-H frávik með samtímis blæðingu innan heila.

Staða ApoE ε4 arfgerðar og hættu á ARIA-frávikum

Í lykilrannsókninni var heildartíðni ARIA-frávika minni hjá sjúklingum sem ekki voru með ApoE ε4 genið (24,7% hjá þeim sem fengu donanemab borið saman við 12,0% hjá þeim sem fengu lyfleysu) og hjá sjúklingum sem voru arfblendnir (37,6% hjá þeim sem fengu donanemab borið saman við 14,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu) en hjá arfhreinum (55,9% hjá þeim sem fengu donanemab borið saman við 21,9% hjá þeim sem fengu lyfleysu). Meðal sjúklinga sem fengu donanemab komu ARIA-E frávik fram hjá 15,7% sjúklinga sem ekki voru með genið og hjá 23,2% arfblendinna sjúklinga samanborið við 41,3% arfhreinna sjúklinga. ARIA-E frávik með einkennum komu fram hjá 3,9% sjúklinga sem ekki voru með genið og 6,6% arfblendinna sjúklinga samanborið við 8,4% arfhreinna sjúklinga. ARIA-H frávik komu fram hjá 18,8% sjúklinga sem ekki voru með genið og 32,5% arfblendinna sjúklinga borið saman við 50,3% arfhreinna sjúklinga. ARIA-H frávik með einkennum komu fram hjá 0,4% sjúklinga sem ekki voru með genið, hjá 1,5% arfblendinna sjúklinga og hjá 1,4% arfhreinna sjúklinga. Alvarleg ARIA-frávik komu fram hjá 0,8% sjúklinga sem ekki voru með genið og 1,8% arfblendinna sjúklinga samanborið við 2,8% arfhreinna sjúklinga.

Innrennslistengd viðbrögð í markþýðinu

Í lykilrannsókninni með samanburði við lyfleysu komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 8,3% sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi, borið saman við 0,4% þeirra sem fengu lyfleysu. Sjaldgæft var að tilkynt væri um bráðafnæmisviðbrögð (0,4%). Alvarleg innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmi komu fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi, borið saman við 0,1% þeirra sem fengu lyfleysu.

Allir sjúklingar sem tilkyntu um innrennslistengd viðbrögð voru með mótefni gegn lyfinu. Meiri þéttni mótefna gegn lyfinu tengdist aukinni tíðni innrennslistengdra viðbragða/tafarlausra ofnæmistilvika.

Meirihluti innrennslistengdra viðbragða og ofnæmisviðbragða hefur komið fram innan fyrstu 4 skammtanna af donanemabi, en þau geta komið fram hvenær sem er. Meðal ástæðna þess að sjúklingar sem fengu meðferð með donanemabi hættu meðferðinni voru innrennslistengd viðbrögð (3,5%), ofnæmi (0,6%) og bráðafnæmisviðbrögð (0,4%), en enginn þeirra sem fékk lyfleysu hætti af þessum ástæðum.

Endurtekin gjöf lyfsins leiddi til þess að innrennslistengd viðbrögð/öfnæmi komu fram hjá u.þ.b. 46,9% sjúklinga og var eðli og alvarleiki einkennanna með svipuðum hætti og við upphafleg tilvik.

Fyrirbyggjandi lyf fyrir síðari innrennsli kom ekki í veg fyrir að innrennslistengd viðbrögð kæmu fram á ný.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stakir skammtar allt að 40 mg/kg (u.þ.b. 2.800 mg hjá einstaklingi sem vegur 70 kg) hafa verið gefnir. ARIA-E frávik komu fram hjá 2 af 4 sjúklingum sem fengu þessa skammta, og gengu til baka. Ef um ofskömmun er að ræða má hefja eftirlit með segulómun og stuðningsmeðferð ef það er nauðsynlegt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, lyf við heilabilun, ATC-flokkur: N06DX05.

Verkunarháttur

Donanemab er einstofna mótefni af tegundinni immúnóglóbúlín gamma 1 (IgG1), með mikla sækni í breytt form beta-mýlildis með stýfðan N-enda (N3pE Aβ). N3pE Aβ er að finna í litlu magni í mýlildisskellum í heila og greinist ekki í plasma eða heila- og mænuvökva. Donanemab binst við N3pE Aβ og hjálpar örtróðsfrumum (microglia) við að fjarlægja skellur með agnaáti (microglial-mediated phagocytosis).

Lyfhrif

Hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu donanemab sem losnuðu við mýlildi (þ.e. minna en 24,1 Centiloids) í TRAILBLAZER-ALZ 2 rannsókninni var 32,5% í viku 24, 69,5% í viku 52 og 80,8% í viku 76 hjá markþýðinu.

Í TRAILBLAZER-ALZ 2 rannsókninni kom fram tölfræðilega marktækur munur á breytingu upphafsgildis mýlildis frá viku 76 á milli þeirra sem fengu donanemab og þeirra sem fengu lyfleysu í markþýðinu (-89,24 Centiloids).

Í TRAILBLAZER-ALZ 6 rannsókninni sást svipuð minnkun á mýlildisskellum í viku 24 fyrir skammtastærðirnar 350/700/1.050 mg og síðan 1.400 mg á fjögurra vikna fresti, samanborið við þegar skammtastærðin 700 mg var gefin í fyrstu þremur innrennslunum og svo 1.400 mg á fjögurra vikna fresti, líkt og gert var í lykilrannsókninni.

Útsetning fyrir donanemabi minnkar með vaxandi þéttni mótefna gegn lyfinu. Magn beta-mýlildis minnkaði óháð þéttni mótefna gegn lyfinu. Engin tengsl sáust milli tilvistar mótefna gegn lyfinu og árangurs samkvæmt iADRS og CDR-SB kvörðunum (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Verkun og öryggi

III. stigs rannsóknin TRAILBLAZER-ALZ 2

Lagt var mat á öryggi og verkun við notkun donanemabs í III. stigs rannsókn (TRAILBLAZER-ALZ 2). Rannsóknin var tvíblind rannsókn á samhliða hópum með samanburði við lyfleysu og var gerð hjá sjúklingum á aldrinum 60 til 85 ára með nýgreindan Alzheimers sjúkdóm með einkennum (væg vitsmunaskerðing af völdum Alzheimers sjúkdóms eða væg vitglöp af völdum Alzheimers sjúkdóms, MMSE-stig 20 til 28, að báðum meðtöldum) og vísbendingu um meingerð af völdum beta-mýlildis (amyloid beta pathology), staðfesta með jáeindaskönnun (PET) á mýlildi. Þátttakendur voru einnig með vísbendingar um sjúklega útfellingu tau-próteins, samkvæmt jáeindaskönnun með flortaucipiri.

Í rannsókninni var 1.736 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá fyrst þrjá 700 mg skammta af donanemabi á 4 vikna fresti og síðan 1.400 mg skammta á 4 vikna fresti með innrennsli í bláæð (N = 860) eða lyfleysu (N = 876), alls í 72 vikur. 1.477 sjúklingum (83,4%) í markþýðinu var slembiraðað. Skömmtnun var haldið áfram þar til rannsókninni lauk eða mýlildisskellur voru horfnar, sem var skilgreint sem skelluþéttni minni en 25 Centiloids í tveimur samliggjandi mýlildis jáeindaskönnunum (PET) eða stök jáeindaskönnun sem sýndi skelluþéttni minni en 11 Centiloids. Auk þess var leyfilegt að gera hlé á skömmtnun vegna ARIA-frávika sem komu fram við meðferðina. Ef sjúklingar fengu þegar meðferð samkvæmt einkennum (asetýlkólinesterasahemlar (AChEI) og/eða N-metýl-D-aspartat hemillinn memantín) við inntöku í rannsóknina mátti halda þeirri meðferð áfram. Bæta mátti við eða breyta meðferð samkvæmt einkennum meðan á rannsókninni stóð, samkvæmt ákvörðun rannsakanda. Sjúklingar sem voru þegar með ARIA-E frávik, fleiri en 4 örblæðingar, fleiri en 1 svæði með yfirborðsútfellingum járns (superficial siderosis), blæðingu innan heila sem var meira en >1 cm í þvermál eða alvarlegan sjúkdóm í hvíta efni heilans voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Við upphaf rannsóknarinnar var meðalaldur (SD) 73 ár (6,2 ár), og var aldur þátttakenda á bilinu 59 til 86 ára, meðalþyngd (SD) við upphaf rannsóknarinnar var 71,7 kg (15,7 kg), og sjúklingarnir höfðu verið með stigvaxandi og versnandi breytingar á minni í a.m.k. 6 mánuði og var meðalstigafjöldi (SD) á MMSE kvarðanum (Mini-Mental State Examination) 22,29 (3,88). Við upphaf rannsóknarinnar voru 59,4% með <24 stig á MMSE kvarðanum. 57,4% voru kvenkyns, 91,5% voru af hvítum kynstofni, 5,7% voru af rómönskum uppruna, 6,0% voru asískir og 2,3% voru af dökkum kynstofni. Af heildarfjölda sjúklinga sem var slembiraðað voru 29% ekki með *ApoE ε4* genið, 54% voru arfblendin og 17% voru arfhrein. 55,6% sjúklinga voru í meðferð með asetýlkólinesterasahemlum og 20,3% voru í meðferð með memantíni. 61,0% sjúklinga voru í meðferð með annað hvort asetýlkólinesterasahemlum eða memantíni. Meðalgildi (SD) Centiloids fyrir mýlildi við upphaf rannsóknarinnar var 102,5 (34,5). 68,2% sjúklinganna voru með litla eða miðlungi mikla þéttni tau próteins og 31,8% voru með mikla þéttni tau próteins. Alls hættu 24,7% sjúklinganna meðferð í rannsókninni. Af þeim voru 29,3% sjúklinga í hópnum sem fékk donanemab og 20,1% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðalgreiningarþýðið var tvenns konar, eftir niðurstöðum jáeindaskönnunar (PET) fyrir tau-próteini með flortaucipiri við skimun: 1) þýði með litla eða miðlungi mikla þéttni tau próteins og 2) heildarþýði (þýði með litla, miðlungi mikla eða mikla þéttni tau próteins).

Aðalendapunktur fyrir verkun var breyting á vitsmunalegri getu og starfsemi, mæld með stigum á iADRS-kvarðanum (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 76. Með iADRS-kvarðanum er lagt heildrænt mat á vitsmunalega getu og starfsemi, sem sett er saman úr þáttum ADAS-Cog₁₃-undirskarða ADAS-kvarðans (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale) (stig á bilinu 0-85) og ADCS-iADL-kvarðans (Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living) (stig á bilinu 0-59), sem mælir kjarnabætti, þvert á klínískt róf Alzheimers sjúkdómsins. Heildarstig voru á bilinu 0 til 144, og táknar minni stigafjöldi lakari vitsmunalega getu og starfsemi. Meðal annarra endapunkta fyrir verkun voru stig á CDR-SB kvarða (Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes), stig á ADAS-Cog₁₃ kvarða og stig á ADCS-iADL kvarða.

Mikilvægar niðurstöður úr rannsókninni hjá markþýðinu úr eftiragreiningu (post hoc analysis) þar sem íhaldssamri aðferð var beitt ef gögn vantaði, eru sýndar í töflu 4 hér fyrir neðan.

Þegar sömu íhaldssömu aðferð var beitt á heildarþýðið var munur milli þeirra sem fengu donanemab og þeirra sem fengu lyfleysu varðandi breytingu frá upphafsgildi á iADRS-kvarða 2,38 (95% öryggismörk: 0,985; 3,782) og varðandi breytingu frá upphafsgildi á CDR-SB kvarða -0,61 (95% öryggismörk: -0,850; -0,366). Áhrifin voru svipuð hjá heildarþýðinu og hjá takmarkaða markþýðinu.

Tafla 4: Niðurstöður greiningar á verkun í donanemab-rannsókninni TRAILBLAZER-ALZ 2 í viku 76, í markþýðinu (ApoE ε4 arfblendnir og sjúklingar sem ekki bera genið), þar sem íhaldssamri aðferð var beitt ef gögn vantaði^a

Klínískir mælikvarðar	ApoE ε4 arfblendnir og sjúklingar sem ekki bera genið	
iADRS (MMRM)		
Meðaltal upphafsgildis (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS) frá upphafsgildi	-10,82	-13,47
Munur miðað við lyfleysu (95% öryggismörk)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Meðaltal upphafsgildis (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS) frá upphafsgildi	1,73	2,42
Munur miðað við lyfleysu (95% öryggismörk)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Meðaltal upphafsgildis (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS) frá upphafsgildi	5,67	7,03
Munur miðað við lyfleysu (95% öryggismörk)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Meðaltal upphafsgildis (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS) frá upphafsgildi	-4,91	-6,37
Munur miðað við lyfleysu (95% öryggismörk)	1,46 (0,50; 2,42)	

Skammstafanir: ApoE ε4 = samsæta af tegund 4 af geninu sem skráir fyrir apólípóprótein E; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; iADRS = integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale; LS = minnstu fervik; MMRM = blandað líkan fyrir endurteknar mælingar (mixed model for repeated measures); N = fjöldi þátttakenda; SD = staðalfrávik

^a Greining var framkvæmd hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT, intent-to-treat) sem tók til allra slembiraðaðra þátttakenda; eftiránæmnigreining (post hoc sensitivity analysis) þar sem íhaldssamri aðferð var beitt ef gögn vantaði (multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference).

Þýði með litla eða miðlungi mikla þétni tau-próteins

Í þýði með litla eða miðlungi mikla þétni tau-próteins (588 sjúklingar sem fengu donanemab og 594 sjúklingar sem fengu lyfleysu), þar sem íhaldssamri aðferð var beitt ef gögn vantaði, var munur á meðaltali minnstu fervika (LS) milli þeirra sem fengu donanemab og þeirra sem fengu lyfleysu 3,15 (32,2 %) (95% öryggismörk: 1,738; 4,557) samkvæmt iADRS og -0,61 (32,0 %) (95% öryggismörk: -0,891; -0,330) samkvæmt CDR-SB í viku 76.

Þýði með mikla þéttni tau-próteins

Í eftirágreiningu kom í ljós að í þýði með mikla þéttni tau-próteins (271 sjúklingar fengu donanemab og 281 sjúklingar fengu lyfleysu), þar sem íhaldssamri aðferð var beitt ef gögn vantaði, var munur á meðaltali minnstu fervika (LS) milli þeirra sem fengu donanemab og þeirra sem fengu lyfleysu 0,41 (2,1%) (95 % öryggismörk: -2,518; 3,338) samkvæmt iADRS og -0,54 (16,0%) (95% öryggismörk: -1,014; -0,066) samkvæmt CDR-SB í viku 76.

III. stigs rannsóknin TRAILBLAZER-ALZ 6

Donanemab í skammtastærðunum 350/700/1.050 mg sem svo var fylgt eftir með 1.400 mg á fjögurra vikna fresti, var skoðað í IIIb fasa (TRAILBLAZER-ALZ 6) tvíblindri fjölsetra rannsókn þar sem slembiúrtak var tekið meðal fullorðinna með frumstig Alzheimers sjúkdóms með einkennum (væg vitsmunaskerðing af völdum Alzheimers sjúkdóms eða væg vitglöp af völdum Alzheimers sjúkdóms, MMSE-stig 20 til 28, að báðum meðtöldum) og vísbendingu um meingerð af völdum beta-mýlildis sem staðfest var með mýlildis jáeindaskönnun.

843 sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1:1 í hópa sem hver um sig fékk eina af fjórum skammtastærðum af donanemabi í samtals 72 vikur. Í fyrstu þremur innrennslum voru gefin 700 mg og svo 1.400 mg á fjögurra vikna fresti (n=207), eða ein þriggja skammtastærða (þ.m.t. 350/700/1.050 mg og svo 1.400 mg á fjögurra vikna fresti (n=212)). Heildarmagn lyfs sem var gefið var í öllum tilfellum það sama.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var hlutfall þátttakenda sem var með einhver ARIA-E frávik fyrir lok viku 24. Niðurstöður leiddu í ljós að 14% sjúklinga sem fengu 350/700/1.050 mg og í framhaldinu 1.400 mg á fjögurra vikna fresti voru með ARIA-E frávik borið saman við 24% þeirra sem fengu 700/700/700 mg og svo 1.400 mg á fjögurra vikna fresti, sem samsvarar 41% lægri hlutfallslegri áhættu. Svipuð minnkun á mýlildisskellum sást við 24 vikur í öllum skammtahópum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á donanemabi hjá öllum undirhópum barna til meðferðar við Alzheimers sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Donanemab er eingöngu til gjafar í bláæð.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð verður brotthvarf donanemabs í tveimur fösum. Miðlægt dreifingarrúmmál er 3,36 l með 18,7% breytileika milli einstaklinga. Útlægt dreifingarrúmmál er 4,83 l með 93,9% breytileika milli einstaklinga. Í klínískri lyfjafræðirannsókn var sýnilegt hlutfall milli þéttni í heila- og mænuvökva og þéttni í sermi u.þ.b. 0,2%.

Umbrot

Donanemab er einstofna mótefni og búist er við að það sé brotið niður í lítill peptíð og amínósýrur eftir sömu niðurbrotsferlum og IgG sem líkaminn framleiðir sjálfur, og þess vegna veldur það engri hindrun eða örvun á efnaskiptaferlum sem ensím hvata. Ekki er búist við að donanemab sé umbrotið af ensímum úr cytókróm P450 ensímfjölskyldunni, sem sér um umbrot og brotthvarf margra lyfjaefna og annarra lítilla sameinda, og þess vegna er ekki búist við að það myndi nein virk umbrotsefni.

Brotthvarf

Helmingunartími donanemabs er u.þ.b. 12,1 dagur. Úthreinsun donanemabs var 0,0255 l/klst (24,9% breytileiki milli einstaklinga).

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir donanemabi í sermi jókst skammtaháð og sýndi línulegt samband við tíma á skammtabilinu 350 mg til 1.400 mg.

Aðrir innri þættir

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum höfðu aldur (54-88 ára), kyn (55,0% kvenkyns) eða kynþáttur (89,9% hvítur, 6,3% asískur, 2,9% dökkur og 0,3% amerískir indíánar eða annar) engin áhrif á lyfjahvörf donanemabs. Þó sýnt væri fram á að líkamsþyngd (á bilinu 39 til 157 kg, meðaltal 74 kg) hefði áhrif á bæði úthreinsun og dreifingarrúmmál benda þær breytingar ekki til að nauðsynlegt sé að breyta skömmtun.

Ónæmissvörun

Úthreinsun donanemabs jókst línulega með log (þéttni mótefna gegn lyfinu). Þessi aukning á úthreinsun með vaxandi þéttni leiddi til 17% minnkunar á $AUC_{\tau,ss}$ og 31% minnkunar á þéttni lyfsins fyrir næsta skammt ($C_{trough,ss}$) (sjá kafla 4.4 og 5.1). Þó útsetning fyrir donanemabi minnkaði með vaxandi þéttni mótefna gegn lyfinu tengdist myndun mótefna gegn lyfinu ekki tapi á klínískri verkun donanemabs.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði skerðing á nýrna- eða lifrarstarfsemi engin áhrif á lyfjahvörf donanemabs. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtun hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Greining á líkani fyrir tengsl útsetningar og svörunar sýndi að meðferð með donanemabi tengdist minnkun á klínískri versnun samkvæmt iADRS og CDR-SB. Einnig sáust tengsl milli minnkunar á mýlildisskellum frá upphafi meðferðarinnar og minnkunar á klínískri versnun samkvæmt iADRS og CDR-SB.

Auk þess var með líkani sýnt fram á tengsl milli meðferðar með donanemabi og ARIA-E frávíka og borin kennsl á áhættuþætti svo sem ApoE $\epsilon 4$ arferð, fjölda örblæðinga við upphaf meðferðar og yfirborðsútfellingar járn (superficial siderosis) við upphaf meðferðar.

Í meðferðarhléi byrjuðu gildi fyrir mýlildi úr jáeindaskanna að hækka og var miðgildi hraða hækkunarinnar 2,80 Centiloids/ár.

Útsetning (C_{max} og AUC) jókst í hlutfalli við skammt eftir gjöf stakra skammta á bilinu 350 til 2.800 mg (u.þ.b. tvöfaldur 1.400 mg skammtur sem var gefinn 70 kg einstaklingi í lykilrannsókninni) og margra skammta á bilinu 350 mg til 1.400 mg. Svipuð útsetning sást þegar donanemab var gefið í skammtastærðunum 350/700/1.050 mg og í framhaldinu 1.400 mg á fjögurra vikna fresti, samanborið við skammtakerfi sem sýndi klíníska verkun í lykilrannsókninni; 700 mg í fyrstu þremur innrennslum og svo 1.400 mg á fjögurra vikna fresti eftir það.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Engar dýrarannsóknir

hafa verið gerðar til að kanna hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif, eituráhrif á erfðaeefni, eituráhrif á æxlun eða skerðingu á frjósemi af völdum donanemabs.

Gagnreynt mat á öllum gögnum, þ.m.t. mati á líffræðilegum eiginleikum markefnisins (eingöngu til staðar í Aβ-skellum), eðli lyfjaefnisins (mikil sértækni einstofna mótefnisins fyrir markefnið og bygging þess úr náttúrlegum aminosýrum og einsykrum), verkunarhætti (frumuát á mýlildisskellum í miðtaugakerfinu) og skortur á áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum, bendir til þess að lítil hætt sé á eituráhrifum á æxlun eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýra (E 330)
Pólýsorbit 80 (E 433)
Natríum sítrat (E 331)
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Kisunla inniheldur pólýsorbit 80. Þekkt er að pólýsorbatefni auka hraða losunar dí-(2-etylhexýl) phthalats (DEHP) úr pólývinýlklóríði. Búnaður sem notaður er við undirbúning og gjöf donanemab-innrennslislausnar skal vera án DEHP.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnað hettuglas

Geymið í kæli (2°C til 8°C) fram að notkun.
Má geyma utan kælis í allt að 3 daga við herbergishita (allt að 25°C).
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa. Má ekki hrista.

Þynnt innrennslislausn

Nota á blandaða innrennslislausn tafarlaust.
Ef lausnin er ekki notuð tafarlaust má geyma hana í kæli (2°C til 8°C) í allt að 72 klukkustundir eða í allt að 12 klukkustundir við herbergishita (allt að 25°C) að því gefnu að þynning hafi verið framkvæmd að viðhafðri smitgát.
Lengd innrennslisins telst með í geymslutímanum.
Ekki má frysta donanemab-innrennslislausn.

6.5 Gerð fláts og innihald

Kisunla er í glæru, stakskammta hettuglasi úr gleri af tegund I sem tekur 20 ml, með tappa úr klóróbútýl-fjölliðu og innsigli úr áli með hettu úr pólýprópýleni. Hettuglösunum er pakkað stökum í öskjur.
Pakkningar með 1 hettuglasi og fjölpakkningar með 2 hettuglösum (2 pakkar með 1 hettuglasi). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Kisunla inniheldur pólýsorbit 80 og þess vegna verður að nota viðeigandi búnað til að blanda og gefa lyfið (sjá kafla 6.2). Heilbrigðisstarfsmaður sem hlotið hefur viðeigandi þjálfun skal blanda og gefa donanemab-innrennslislausn, að viðhafðri smitgát:

Leyfa á donanemab að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur áður en lyfið er blandað.

Skoða skal lyf til gjafar í æð með tilliti til agna og mislitunar áður en þau eru gefin, ef lausnin og ílátið leyfa. Ekki má nota donanemab ef lyfið er skýjað eða inniheldur sýnilegar agnir.

Eftir blöndun og þynningu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (sjá töflu 5) er donanemab gefið með innrennsli í bláæð.

Tafla 5: Blöndun donanemabs

Kisunla skammtur (mg)	Kisunla rúmmál (ml)	Rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (ml)	Lokarúmmál þynntar innrennslislausnar (ml)	Endanleg þéttni þynntar lausnar (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml til 67,5 ml	35 ml til 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) til 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml til 135 ml	70 ml til 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) til 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1.050 mg	60 ml ^c	45 ml til 202,5 ml	105 ml til 262,5 ml	1.050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) til 1.050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1.400mg	80 ml ^d	60 ml til 270 ml	140 ml til 350 ml	1.400 mg/350 ml (4 mg/ml) til 1.400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a endanleg þéttni er 4 mg/ml til 10 mg/ml

^b 2 hettuglös af Kisunla

^c 3 hettuglös af Kisunla

^d 4 hettuglös af Kisunla

Hvolfið innrennslispokanum varlega til að blanda lausnina.

Gefa á þynnta lausnina á a.m.k. 30 mínútum. Gefa á alla innrennslislausnina.

Skola á slönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar við lok innrennslisins.

Fylgjast á með sjúklingum í a.m.k. 30 mínútur eftir innrennslið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1926/001
EU/1/25/1926/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. september 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Kisunla í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafi að ná samkomulagi við lyfjafyrirvöld viðkomandi lands um innihald og form fræðsluefnis, þ.m.t. hvers kyns upplýsingar sem dreifa á, dreifingarleiðir og önnur tengd atriði. Einnig skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi um fyrirkomulag áætlunar um stýrt aðgengi.

Áætlun um stýrt aðgengi er ætlað að tryggja örugga og skilvirka notkun donanemabs með því að staðfesta rétt val sjúklinga samkvæmt viðeigandi ábendingu eða greiningu, arfgerð og tiltækum niðurstöðum úr segulómun. Allir sjúklingar verða skráðir í skráningarkerfi áætlunar um stýrt aðgengi áður en meðferð með donanemabi verður hafin.

Markmiðið með fræðsluefninu er að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga/umönnunaraðila um hugsanlega áhættuþætti fyrir ARIA-frávik (-E/-H), þ.m.t. teikn, einkenni og viðbrögð.

Fyrir og eftir markaðssetningu skal markaðsleyfishafi tryggja að allt heilbrigðisstarfsfólk og allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi/fái Kisunla, í þeim aðildarlöndum þar sem Kisunla er markaðssett, hafi aðgang að eða fái afhent eftirtalið fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Sjúklingakort

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk:

Fræðsluefni fyrir lækna sem ávísa lyfinu og geislalækna á að innihalda leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk og gátlista fyrir lækna sem ávísa lyfinu, sem innihalda eftirtalin lykilatriði:

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk:

- Upplýsingar um skilmála áætlunar um stýrt aðgengi að donanemabi. Upplýsingar um að meðferð með donanemabi skuli veita undir eftirliti þverfaglegs teymis sem hefur hlotið þjálfun í eftirliti með og viðbrögðum við ARIA-frávikum og hefur reynslu í greiningu og meðhöndlun innrennslistengdra viðbragða, til að tryggja fullnægjandi umönnun sjúklinga sem fá meðferð með donanemabi.
- Upplýsingar um að notkun donanemabs geti valdið ARIA-frávikum (-E eða -H) og að gefa skuli sjúklingum fyrirmæli um að leita læknaaðstoðar tafarlaust ef fram koma teikn eða einkenni sem benda til ARIA-frávika.
- Upplýsingar um að meðal einkenna ARIA-frávika geti verið höfuðverkur, uppköst, óstöðugleiki, sundl, skjálfti, ringlun, sjóntruflanir, truflanir á tali, versnandi vitsmunastarfsemi, breytt meðvitund og flogaköst (ekki tæmandi upptalning), og geta þau líkst slagi eða svipuðum einkennum.
- Upplýsingar um að hægt sé að flokka ARIA-frávik (-E og -H) sem væg, miðlungi alvarleg eða alvarleg samkvæmt niðurstöðum úr segulómun, og sem frávik með einkennum eða án einkenna, samkvæmt klínískum einkennum. Flest alvarleg ARIA-frávik komu fram innan 12 vikna frá upphafi meðferðarinnar. Íhuga má hefðbundna stuðningsmeðferð, þ.m.t. með barksterum, ef ARIA-E frávik koma fram.
- Upplýsingar um að meðal áhættuþátta fyrir ARIA-frávik (-E eða -H) séu örblæðingar í heila fyrir meðferð, yfirborðsútfellingar járn (superficial siderosis) og staða ApoE ε4 arfgerðar (meiri áhætta hjá arfhreinum en arfblendnum), borið saman við einstaklinga sem ekki eru með genið. Donanemab er ætlað arfblendnum ApoE ε4 sjúklingum og sjúklingum sem ekki bera genið.
- Upplýsingar um að skylt sé að greina arfgerð sjúklinga með tilliti til ApoE ε4 áður en meðferð með donanemabi er hafin, til að upplýsa um hættu á að ARIA-frávik komi fram.
- Upplýsingar um að hefja skuli meðferð með donanemabi og halda henni áfram samkvæmt ábendingum og frábendingum sem lýst er í köflum 4.1 og 4.3 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
- Upplýsingar um að fylgja skuli skammtaráðleggingum og ráðleggingum um hvenær hætta skuli meðferð fyrir sjúklinga með ARIA-E og ARIA-H frávik sem lýst er í kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
- Upplýsingar um að tilkynnt hafi verið um ARIA-H frávik og blæðingu innan heila sem er stærri en 1 cm að þvermáli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með donanemabi. Gæta skal varúðar þegar íhugað er að gefa sjúklingum sem nota donanemab segavarnarlyf eða segaleysandi lyf, þar sem það getur aukið hættu á blæðingu innan heilans eins og lýst er í kafla 4.4 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
- Upplýsingar um að ekki skuli hefja meðferð með donanemabi hjá sjúklingum sem eru í yfirstandandi segavarnarmedferð.
- Upplýsingar um að hafa skuli ARIA-frávik í huga við mismunagreiningu hjá sjúklingum sem eru með einkenni sem líkjast slagi.

- Upplýsingar um að ARIA-frávik geti valdið staðbundinni skerðingu á taugastarfsemi, svipaðri þeirri sem sést við blóðþurrðarslag. Læknar sem meðhöndla blóðþurrðarslag skulu íhuga hvort slík einkenni gætu stafað af ARIA-frávikum áður en sjúklingum sem fá meðferð með donanemabi eru gefin segaleysandi lyf. Niðurstöður úr segulómun eða greiningu lokunar í æð geta aðstoðað við greiningu blóðþurrðarslags frekar en ARIA-frávika sem orsakar einkennanna og gefið upplýsingar sem gagnast til að taka ákvörðun um hvort meðferð með segaleysandi lyfjum eða fjarlæging sega sé viðeigandi.
- Upplýsingar um markmið með sjúklingakortinu og notkun þess, varðandi mikilvægi þess að bera kortið alltaf á sér og upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um það í bráðatilvikum.

Gátlisti læknis sem ávísar lyfinu:

Áður en meðferð hefst:

- Upphaf meðferðar með donanemabi hjá öllum sjúklingum skal vera skráð í miðlægt skráningarkerfi (EU CAP Registration System) sem komið er á fót sem hluta af áætlun um stýrt aðgengi.
- Skylt er að greina arfgerð sjúklinga með tilliti til ApoE ε4 til að afla upplýsinga um hættu á ARIA-frávikum. Donanemab er ekki ætlað sjúklingum sem eru arfhreinir fyrir ApoE ε4 (sjá kafla 4.1 í Samantekt á eiginleikum lyfs).
- Skylt er að afhenda sjúklingum sem fá meðferð með donanemabi sjúklingakort og upplýsa þá um áhættu sem getur tengst notkun lyfsins.
- Staðfesta þarf meingerð af völdum beta-mýlildis (amyloid beta pathology) og greiningu á annað hvort vægri vitsmunaskerðingu af völdum Alzheimers sjúkdóms eða vægum vitglöpum af völdum Alzheimers sjúkdóms áður en meðferð með donanemabi er hafin.
- Framkvæma skal segulómun við upphaf meðferðarinnar (innan 6 mánaða frá því að meðferð er hafin) til greiningar á hugsanlegum áhættuþáttum fyrir ARIA-frávik, þ.m.t. örblæðinga í heila og yfirborðsútfellinga járn (superficial siderosis). Ekki má nota donanemab handa sjúklingum með >4 örblæðingar eða yfirborðsútfellingar járn.
- Ekki má beita meðferð með donanemabi ef um er að ræða einhverjar frábendinganna sem taldar eru upp í kafla 4.3 í Samantekt á eiginleikum lyfs.

Eftirlit meðan á meðferð stendur:

- Halda á meðferð áfram þar til staðfest hefur verið með gildaðri aðferð að mýlildisskellur séu horfnar (t.d. eftir 6 eða 12 mánuði, sjá kafla 5.1 í Samantekt á eiginleikum lyfs). Hámarkslengd meðferðar er 18 mánuðir og ekki skal halda meðferð áfram lengur jafnvel þó skellur séu ekki horfnar.
- Framkvæma skal segulómun fyrir annan skammtinn, fyrir þriðja skammtinn, fyrir fjórða skammtinn og fyrir sjöunda skammtinn. Gera skal viðbótar segulómun eftir eitt ár í meðferð (fyrir tólfta skammtinn) hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir ARIA frávik, svo sem þeim sem eru ApoE ε4 arfblendnir og sjúklingum sem hafa sýnt ARIA-frávik fyrr í meðferðinni.
- Ef ARIA-frávik koma fram á að fylgja ráðleggingum um hlé á skömmtun sem lýst er í kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs. Gera á frekari rannsóknir með segulómun ef einkenni ARIA-frávika koma fram. Fylgja skal þeim eftir með frekari segulómun til að meta hvort þau hafi gengið til baka (ARIA-E) eða orðið stöðug (ARIA-H) 2 til 4 mánuðum eftir upphaflega greiningu.
- Íhuga má að beita hefðbundinni stuðningsmeðferð, þ.m.t. barksterum, ef ARIA-E frávik koma fram.
- Við ákvörðun um hvort hefja eigi gjöf lyfsins á ný eða hætta henni fyrir fullt og allt eftir að ARIA-E frávik hafa gengið til baka eða ARIA-H frávik orðið stöðug skal styðjast við klínískt mat, þ.m.t. endurmat á áhættuþáttum.
- Hætta skal gjöf donanemabs fyrir fullt og allt eftir alvarleg ARIA-E frávik, alvarleg ARIA-H frávik, blæðingar innan heila stærri en 1 cm í þvermál, endurtekin ARIA-frávik með einkennum eða þegar tilvik um ARIA-frávik eru metin miðlungi alvarleg eða alvarleg af segulómmyndum.

Sjúklingakort:

Lykilatriði sem snúa að sjúklingi/umönnunaraðila:

- Sjúklingar/umönnunaraðilar skulu alltaf hafa sjúklingakortið tiltækt og sýna það öðrum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra, þ.m.t. í bráðatilvikum.
- Meðferð með donanemabi getur valdið mýlildistengdu frávikum í myndgreiningu (ARIA).
- Meðal einkenna ARIA-frávika geta verið höfuðverkur, ringlun, sundl, sjónbreytingar, ógleði, málstol, máttleysi og flogaköst.
- Sjúklingar skulu leita til læknis til aðstoðar eða ráðgjafar ef einkenni ARIA-frávika koma fram.
- Upplýsingar um hvernig hægt er að hafa samband við fjölskyldumeðlimi eða umönnunaraðila í neyðartilvikum.
- Upplýsingar um hvernig hægt er að hafa samband við lækinn sem ávísaði lyfinu.

Lykilatriði sem snúa að heilbrigðisstarfsfólki sem annast sjúklinginn:

- ARIA-frávik (greind með segulómun) geta valdið staðbundinni skerðingu á taugastarfsemi, svipaðri þeirri sem sést við blóðþurrðarslag. Þar sem ARIA-frávik eru algengari á fyrstu 6 mánuðum meðferðar með donanemabi skulu lækna sem meðhöndla blóðþurrðarslag íhuga hvort slík einkenni gætu stafað af ARIA-frávikum áður en sjúklingum sem fá meðferð með donanemabi eru gefin segaleysandi lyf (frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Kisunla, í kafla 4.4. ARIA og Samhliða segavarnarmeðferð).

Áætlun um stýrt aðgengi

Markaðsleyfishafi á að komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi um Áætlun um stýrt aðgengi og verður að innleiða slíka áætlun á landsvísu til að tryggja að Áætlun um stýrt aðgengi stuðli að öruggri og árangursríkri notkun donanemabs.

Áætlun um stýrt aðgengi felur í sér eftirfarandi meginatriði sem innleidd verða innan hvers kerfis innan allra aðildarríkjanna. Þau eru:

- (1) takmarka aðgengi að donanemabi við fyrir fram valdar sjúkrastofnanir og
- (2) koma á fót skráningarkerfi til að aðstoða heilbrigðisstarfsfólk við að
 - i. meta gjaldgengi sjúklinga,
 - ii. veita fljótlegt aðgengi að fræðsluefni og
 - iii. staðfesta að farið sé eftir leiðbeiningum.

Áætlun um stýrt aðgengi gerir kleift að velja fyrir fram sjúkrastofnanir sem uppfylla tiltekin skilyrði, lækna sem geta metið gjaldgengi sjúklinga til að fá donanemab, aðgengi að gildaðri aðferð til að meta meingerð af völdum mýlildis (amyloid pathology), aðgengi að aðstöðu til að gefa innrennsli í bláæð, aðgengi að aðstöðu til að framkvæma segulómun [samkvæmt meðferðaráætlun og utan hennar] til að fylgjast með því hvort ARIA-frávik komi fram og aðgengi að aðstöðu til að prófa fyrir ApoE ε4 arfgerð. Áætluninni verður fylgt eftir með því að dreifa lyfinu til apóteka á þessum völdu sjúkrastofnunum og lækna sem þar starfa, sem hafa fengið afhent fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk um meðferð með donanemabi. Áður en sjúklingar fá meðferð með donanemabi munu lækna á þessum sjúkrastofnunum nota skráningarkerfið til að

- staðfesta að þeir hafi móttækið og skilið nauðsynlegt fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk,
- staðfesta að sjúklingurinn uppfylli skilyrði fyrir gjaldgengi samkvæmt samþykktum upplýsingum um lyfið (ópersónugreinanlegt),
- og staðfesta að sjúklingurinn hafi fengið ráðgjöf varðandi áhættu sem fylgir notkun donanemabs og fengið afhent sjúklingakortið.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Öryggisskráning til að skilgreina ARIA-frávik hjá sjúklingum sem fengu donanemab Markaðsleyfishafi skal framkvæma áhorfsrannsókn á sjúklingaskrá til að útvega gögn um öryggi við notkun donanemabs við venjulegar aðstæður, með það að markmiði að skilgreina tíðni og alvarleika ARIA-frávika með einkennum (aðalmarkmið) og ARIA-frávika án einkenna (viðbótarmarkmið). Sjúklingum sem fá ARIA-frávik verður fylgt eftir til að leggja mat á tímalínu við inngríp og úrlausn (ARIA-E frávik) eða hvernig frávikin ná stöðugleika (ARIA-H) auk áhrifa á vitsmuni til lengri tíma og áhrif á framvindu sjúkdómsins. Auk þess verður tíðni ofnæmisviðbragða og blæðinga innan höfuðkúpu skráð. Innankúpublæðingar munu einnig verða metnar í undirhópi sjúklinga sem fá samhliða meðferð með segavarnarlyfjum eða segaleysandi lyfjum	Lokaskýrsla: 31. desember 2031
Rannsókn á viðbótargagnagrunnum til að skilgreina sjúklinga sem fengu meðferð með donanemabi Markaðsleyfishafi skal framkvæma áhorfsrannsókn á hóp með aðstoð viðbótargagnagrunna, sem miðar að því að útvega gögn um notkun donanemabs við venjulegar aðstæður. Markmiðið með rannsókninni er að skilgreina tíðni ofnæmisviðbragða og blæðinga innan höfuðkúpu, lýsa notkun donanemabs og leggja mat á aðgerðir svo sem segulómun, sjúklingahópin sem er meðhöndlaður og skömmtunarviðmið, til að styðja við mat á verkun aðgerða til lágmörkunar áhættu.	Lokaskýrsla: 31. desember 2030

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA - HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Kisunla 350 mg innrennslisþykkni, lausn
donanemab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 350 mg af donanemabi í 20 ml (17,5 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýra (E 330); pólýsorbit 80 (E 433); natríum sítrat (E 331); súkrósi; vatn fyrir
stungulyf. Sjá frekari upplýsingar fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
350 mg/20 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eingöngu einnota.
Má ekki hrista.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1926/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (með Blue Box)

1. HEITI LYFS

Kisunla 350 mg innrennslisþykkni, lausn
donanemab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 350 mg af donanemabi í 20 ml (17,5 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýra (E 330); pólýsorbit 80 (E 433); natríum sítrat (E 331); súkrósi; vatn fyrir
stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
350 mg/20 ml
Fjölþakking: 2 hettuglös (2 þakkar með 1 hettuglasi).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eingöngu einnota.
Má ekki hrista.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1926/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (án Blue Box)

1. HEITI LYFS

Kisunla 350 mg innrennslisþykkni, lausn
donanemab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 350 mg af donanemabi í 20 ml (17,5 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýra (E 330); pólýsorbit 80 (E 433); natríum sítrat (E 331); súkrósi; vatn fyrir
stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 20 ml

Hluti af fjölpakkingu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

Eingöngu einnota.

Má ekki hrista.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1926/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kisunla 350 mg sæft þykkni
donanemab
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

350 mg/20 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kisunla 350 mg innrennslisþykkni, lausn donanemab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kisunla og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kisunla
3. Hvernig nota á Kisunla
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kisunla
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kisunla og við hverju það er notað

Virka efnið í Kisunla er donanemab. Það tilheyrir flokki lyfja við heilabilun. Donanemab er svokallað einstofna mótefni, sem hegðar sér eins og prótein sem líkaminn myndar sjálfur. Donanemab þekkir og binst sértækt við prótein sem nefnist beta-mýlildi, sem tekur þátt í þróun Alzheimers sjúkdóms. Binding mótefnisins við beta-mýlildi örvar ónæmiskerfið til að fjarlægja það.

Kisunla er notað til að hægja á framvindu Alzheimers sjúkdóms hjá fullorðnum sjúklingum með óeðlilega uppsöfnun beta-mýlildispróteina (amyloid beta proteins) í heilanum, sem eru annað hvort með væga vitsmunaskerðingu (erfiðleika við að hugsa, muna og taka ákvarðanir) eða væg vitglöp (tap á vitsmunavirkni) vegna Alzheimers sjúkdóms og eru með gen fyrir próteinið apólípóprótein E4, sem kallast ApoE ε4, eða eru ekki með genið. Læknirinn mun framkvæma próf til að ganga úr skugga um að Kisunla henti þér.

2. Áður en byrjað er að nota Kisunla

Ekki má nota Kisunla

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir donanemabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur fengið blæðingu í heila eða ef segulómun sýnir litla flekki með blæðingu eða vökva í heila.
- ef þú ert með blæðingavandamál sem ekki hefur náðst stjórn á.
- ef þú ert á segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa
- ef þú ert með breytingar og skemmdir í hvíta efni heilans, ljósa vefnum sem inniheldur taugaþræði (þráðlaga frumur).
- ef þú ert með háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á.
- ef þú getur ekki gengist undir segulómun vegna þess að þú ert með innilokunarkennd, ert með ígræði úr málmi í líkamanum eða ert með hjartagangráð úr málmi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Kisunla er notað.

Innrennslistengd viðbrögð

Láttu heilbrigðisstarfsmanninn sem gefur þér Kisunla vita tafarlaust ef þú finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum meðan á innrennsli Kisunla stendur eða skömmu eftir að því lýkur. Meðal einkenna geta verið roði, kuldahrollur, ógleði, uppköst, svitamyndun, höfuðverkur, þyngsli fyrir brjósti, mæði og breytingar á blóðþrýstingi (sjá einnig kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

Mýlildistengd frávik í myndgreiningu (Amyloid Related Imaging Abnormalities, ARIA)

Kisunla getur valdið aukaverkunum sem nefnast ARIA-frávik (amyloid related imaging abnormalities). Tvær tegundir ARIA-frávika eru þekktar:

- Vökvasöfnun á einu eða fleiri svæðum innan heilans (ARIA-E).
- Blæðingarflekkir innan heilans eða á yfirborði hans (ARIA-H).

ARIA-frávik eru aukaverkanir sem yfirleitt koma fram snemma á meðferðartímanum, yfirleitt á fyrstu 24 vikum meðferðarinnar. Flestir finna ekki fyrir neinum einkennum. Hins vegar hafa komið fram ARIA-frávik sem leiddu til alvarlegra einkenna meðan á meðferð með Kisunla stóð, sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Þessi tilvik komu yfirleitt fram á fyrstu 12 vikum meðferðarinnar.

Meðal einkenna ARIA-frávika geta verið höfuðverkur, ringlun, ógleði, uppköst, skert jafnvægi, sundl, skjálfti, sjónbreytingar, taltruflanir og krampaköst (flog).

Látið lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einkenni sem gætu verið merki um ARIA-frávik.

ARIA-frávik sjást við segulómun á heila. Læknirinn mun sjá til þess að þú gangist undir segulómun innan 6 mánaða frá upphafi meðferðarinnar, fyrir annan skammtinn af lyfinu, fyrir þriðja skammtinn, fyrir fjórða skammtinn og fyrir sjöunda skammtinn af lyfinu. Framkvæma skal segulómun fyrir tólfta skammtinn (eftir 1 ár í meðferð) ef þú berð ApoE ε4 genið eða ef ARIA-frávik hafa komið fram í meðferð. Frekari segulómun gæti verið framkvæmd hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur ef þú finnur fyrir einkennum ARIA-frávika.

Læknirinn gæti gert hlé á meðferð þinni með Kisunla eða stöðvað hana fyrir fullt og allt, eftir því hverjar niðurstöður segulómunarinnar eru.

Arfgengir áhættuþættir fyrir ARIA-frávik

Sumir einstaklingar bera gen fyrir prótein sem nefnist apólípóprótein E4 (ApoE ε4). Þeir geta verið í mikilli hættu á að fá ARIA-frávik. Læknirinn mun framkvæma próf til að kanna hvort þú berð ApoE ε4 genið áður en meðferð þín með Kisunla hefst.

Aðrir áhættuþættir fyrir ARIA-frávik

Einstaklingar sem hafa fengið blæðingu í heila geta verið í aukinni hættu á að fá ARIA-frávik. Læknirinn mun framkvæma segulómun til að kanna þetta áður en hægt er að hefja meðferð með Kisunla.

Próf til að greina tau-prótein

Læknirinn gæti framkvæmt próf til að greina tau-prótein ef það er talið nauðsynlegt. Tau-prótein er tiltekið prótein í heilanum sem einnig tengist Alzheimers sjúkdómi og Kisunla gæti verkað betur ef þetta prótein er til staðar í tilteknu magni.

Börn og unglingar

Ekki má nota Kisunla handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Notkun lyfsins handa þessum aldurshóp hefur ekki verið rannsökuð.

Downs heilkenni

Ekki má nota Kisunla handa sjúklingum með Downs heilkennis tengdum Alzheimer sjúkdómi. Notkun lyfsins handa slíkum sjúklingum hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Kisunla

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum er mikilvægt að láta lækninn eða lyfjafræðing vita áður en þér er gefið Kisunla ef þú notar lyf (sem nefnast segavarnarlyf) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa. Ekki má nota Kisunla með þessum lyfjum.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Áhrif Kisunla á þungaðar konur eru ekki þekkt. Forðast skal notkun Kisunla á meðgöngu.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Kisunla, svo sem einkenni mýlildistengdra frávika í myndgreiningu (ARIA) (til dæmis breytingar á sjón, breytingar á meðvitund og krampaköst), geta haft áhrif á hæfni sjúklinga til aksturs og notkunar véla.

Kisunla inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 46 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 1.400 mg skammti. Þetta jafngildir 2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Áður en þér er gefið Kisunla er lyfinu blandað við lausn sem gæti innihaldið natríum. Ræddu þetta við lækninn ef þú ert á saltskertu fæði.

Kisunla inniheldur pólýsorbat 80

Lyfið inniheldur 16 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 1.400 mg skammti, sem jafngildir u.þ.b. 0,23 mg/kg. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækninn vita ef ofnæmi er þekkt.

Sjúklingakort

Læknirinn mun afhenda þér sjúklingakort sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar. Það er mikilvægt að þú berir sjúklingakortið alltaf á þér og sýnir það maka þínum eða umönnunaraðilum. Þú skalt einnig sýna kortið öðrum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þinni, þar á meðal í bráðatilvikum.

3. Hvernig nota á Kisunla

Þér verður gefið Kisunla undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns. Áður en meðferð með Kisunla hefst þarft þú að hafa gengist undir segulómun á heila innan síðustu 6 mánaða og prófað verður hvort þú berð ApoE ε4 genið (sjá kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur).

Skammtur

Þegar meðferð með Kisunla hefst munt þú fyrst fá 350 mg skammt með innrennsli, 700 mg skammt í annað skipti og 1.050 mg í þriðja skipti, á fjögurra vikna fresti. Síðan verða skammtar auknir í 1.400 mg og áfram gefnir á fjögurra vikna fresti.

Kisunla er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð í handlegg á a.m.k. 30 mínútum. Eftir hvert innrennsli verður fylgst með því á a.m.k. 30 mínútur hvort ofnæmisviðbrögð koma fram.

Hvenær á að hætta notkun Kisunla

Læknirinn mun ákveða hve lengi þú munt fá meðferð með Kisunla, en heildarlengd meðferðar með Kisunla skal ekki að vera meiri en 18 mánuðir.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér lyfið. Ef þú heldur að þér hafi verið gefinn of stór skammtur af Kisunla fyrir slysi skaltu hafa samband við lækninn.

Ef gleymist að nota Kisunla eða þú missir af skammti

Ef þú gleymir eða missir af komu til læknisins til að fá Kisunla skaltu fá annan tíma eins fljótt og kostur er.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

Fleiri en 1 af hverjum 10 gætu fundið fyrir eftirtöldum aukaverkunum:

Tilvik ARIA-frávika sem leiddu til alvarlegra einkenna, sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Meðal einkenna eru höfuðverkur, ringlun, ógleði, uppköst, skert jafnvægi, sundl, skjálfti, sjónbreytingar, taltruflanir, yfirliðstilfinning, breytt meðvitund, flog.

Allt að 1 af hverjum 100 gætu fundið fyrir eftirtöldum aukaverkunum:

Ofnæmisviðbrögð meðan á gjöf lyfsins stendur eða skömmu síðar. Meðal einkenna eru hitaþot, kuldahrollur, ógleði, svitamyndun, höfuðverkur, þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar, vöðvaverkir, breytingar á blóðþrýstingi.

Ef einhver þessara einkenna koma fram meðan á innrennslinu stendur skal stöðva það tafarlaust.

Aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þroti eða vökvæsöfnun í heilanum (ARIA-E)
- Blæðing eða yfirborðsútfellingar járns í heilanum (ARIA-H)
- Höfuðverkur

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing í heila
- Ógleði
- Uppköst
- Ofnæmisviðbrögð og önnur viðbrögð vegna innrennslisins.

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Skyndileg og alvarleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, þrota, yfirliðstilfinningu, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi (bráðaofnæmisviðbrögð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kisunla

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Má ekki hrista.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má Kisunla utan kælis í allt að 3 daga við herbergishita allt að 25°C.

Ekki skal lyfið ef það er skýjað eða innihaldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kisunla inniheldur

- Virka innihaldsefnið er donanemab.
- Hvert hettuglas inniheldur 350 mg af donanemabi í 20 ml (17,5 mg/ml)
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýra (E 330); pólýsorbit 80 (E 433); natríum sítrat (E 331); súkrósi; vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Kisunla og pakkningastærðir

Kisunla innrennslisþykkni, lausn, er lausn í glæru hettuglasi úr gleri. Lausnin getur verið litlaus til ljósgul eða ljósbrún. Pakkningar með 1 hettuglasi og fjölpakkning með 2 hettuglösum (2 pakkar með 1 hettuglasi). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Þynning fyrir gjöf með innrennsli í bláæð

1. Blanda á innrennslislausnina að viðhafðri smitgát til að tryggja að tilbúin lausn sé sæfð.
2. Leyfa á donanemabi að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur fyrir blöndun lyfsins.
3. Skoðið innihald hettuglassins. Þykknið skal vera tært, litlaust til ljósgult eða ljósbrúnt og laust við sýnilegar agnir. Ef svo er ekki skal farga því.
4. Draga á upp það rúmmál af donanemabi sem á að nota með sprautunál af viðeigandi stærð og sprauta því í innrennslispokann.
 - Fyrir 350 mg af donanemabi: 20 ml
 - Fyrir 700 mg af donanemabi: 40 ml
 - Fyrir 1.050 mg af donanemabi: 60 ml
 - Fyrir 1.400 mg af donanemabi: 80 mlEingöngu skal þynna þykknið í innrennslispokum sem innihalda 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar. Þétni lyfsins eftir þynningu er u.þ.b. 4 mg/ml til u.þ.b. 10 mg/ml. Eingöngu á að nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til þynningar.
5. Hvolfið innrennslispokanum varlega til að blanda innihaldið.

Gjöf þynntrar lausnar

6. Tengja skal innrennslisbúnaðinn (innrennslisslönguna) við innrennslispoka með tilbúinni lausn og hleypa lausninni í slönguna. Gefa skal innrennslið á a.m.k. 30 mínútum.
7. Við lok innrennslisins skal skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar, til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn. Skola skal slönguna með sama hraða og innrennsli Kisunla var gefið. Tíminn sem þarf til að skola Kisunla-lausnina úr innrennslisslöngunni kemur til viðbótar innrennslistímanum, sem á að vera 30 mínútur að lágmarki.
8. Fylgjast á með sjúklingum í a.m.k. 30 mínútur eftir innrennslið.