

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kisunla 350 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 350 mg di donanemab in 20 mL (17,5 mg/mL).

Donanemab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni flaconcino da 20 mL contiene 11,5 mg di sodio e 4 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

La soluzione è da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla a leggermente marrone con un pH di 5,5 – 6,5 e un'osmolarità di circa 300 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Donanemab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con una diagnosi clinica di disturbo cognitivo lieve e demenza lieve dovuti alla malattia di Alzheimer (malattia di Alzheimer sintomatica in fase iniziale) che sono eterozigoti per l'apolipoproteina E ε4 (ApoE ε4) o non portatori, con patologia amiloide confermata (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) con accesso tempestivo alla risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI). Donanemab deve essere somministrato sotto la supervisione di un team multidisciplinare formato nell'individuazione, nel monitoraggio e nella gestione delle anomalie di imaging correlate all'amiloide (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities*, ARIA) ed esperto nell'individuazione e nella gestione delle reazioni correlate all'infusione (*Infusion Related Reactions*, IRR).

I pazienti trattati con donanemab devono ricevere la scheda per il paziente ed essere informati sui rischi di donanemab (vedere anche il foglio illustrativo).

Test per ApoE ε4

Il genotipo ApoE ε4 deve essere valutato mediante un test diagnostico *in vitro* (*In Vitro Diagnostic*, IVD) con marchio CE e atto allo scopo specifico. Se un IVD con marchio CE non è disponibile, è necessario utilizzare un test alternativo validato (vedere paragrafo 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con donanemab, deve essere eseguito il test per determinare lo stato ApoE ε4 per acquisire informazioni sul rischio di sviluppare ARIA (vedere paragrafi 4.1 e 4.4). Prima di eseguire il test, i pazienti devono essere adeguatamente informati e deve essere raccolto il consenso secondo le linee guida nazionali o locali, ove applicabili.

Posologia

L'evidenza di beta-amiloide coerente con l'AD deve essere confermata utilizzando un test validato (ad es. una tomografia a emissione di positroni [*Positron Emission Tomography*, PET], analisi del fluido cerebrospinale [*Cerebrospinal Fluid*, CSF], o altri test appropriati).

Donanemab deve essere somministrato ogni 4 settimane. La dose raccomandata di donanemab è di 350 mg per la prima dose, 700 mg per la seconda dose, 1 050 mg per la terza dose, seguiti da 1 400 mg ogni 4 settimane. Il trattamento deve essere continuato fino alla clearance delle placche amiloidi (ad es. a 6 o 12 mesi, vedere paragrafo 5.1) come confermato da un metodo validato. La durata massima del trattamento è di 18 mesi, che non deve essere superata anche se la clearance della placca non è confermata.

Il rapporto beneficio-rischio del trattamento deve essere rivalutato a intervalli regolari su base individuale e tenendo in considerazione il tasso di progressione della malattia.

Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento prima della fine del trattamento massimo di 18 mesi se i pazienti progrediscono verso un'AD di grado moderato.

Dose dimenticata

Se si dimentica un'infusione, la somministrazione deve essere ripresa il prima possibile ogni 4 settimane alla stessa dose.

Monitoraggio, sospensione della somministrazione e interruzione del trattamento per anomalie di imaging correlate all'amiloide

Donanemab può causare ARIA, caratterizzate come ARIA con edema (ARIA-E), che possono essere osservate alla risonanza magnetica come edema cerebrale o versamenti sulcali, e ARIA con deposizione di emosiderina (ARIA-H), che comprendono microemorragia e siderosi superficiale. Oltre ad ARIA, nei pazienti trattati con donanemab si sono verificate emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm.

Prima di iniziare il trattamento con donanemab, deve essere disponibile una risonanza magnetica cerebrale recente (entro 6 mesi) per valutare ARIA preesistenti. Una risonanza magnetica deve essere eseguita prima della seconda dose (ad 1 mese), prima della terza dose (a 2 mesi), prima della quarta dose (a 3 mesi) e prima della settima dose (a 6 mesi). Deve essere eseguita un'ulteriore risonanza magnetica a un anno di trattamento (prima della dodicesima dose) nei pazienti con fattori di rischio per ARIA come gli eterozigoti per ApoE ε4 e/o i pazienti con precedenti eventi di ARIA nelle prime fasi di trattamento. Se un paziente manifesta sintomi suggestivi di ARIA in qualsiasi momento durante il trattamento, deve essere eseguita una valutazione clinica che includa una risonanza magnetica (vedere paragrafo 4.4).

Le raccomandazioni per la sospensione della somministrazione o l'interruzione del trattamento per i pazienti con ARIA-E e ARIA-H sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Raccomandazioni sulla somministrazione per i pazienti con ARIA-E e ARIA-H

Sintomi clinici	Severità ^a di ARIA-E e ARIA-H alla MRI		
	Lieve	Moderata	Severa
Asintomatici	Prendere in considerazione la sospensione della somministrazione	Sospendere la somministrazione	Interrompere la somministrazione
Sintomatici	Sospendere la somministrazione	Sospendere la somministrazione	Interrompere la somministrazione

^aVedere la Tabella 2 per i criteri di classificazione di severità radiografica di ARIA alla MRI

In caso di ARIA lievi asintomatiche, prendere in considerazione la sospensione della somministrazione in base alle caratteristiche radiologiche delle ARIA, al numero di episodi di ARIA e alle condizioni cliniche.

In caso di ARIA moderate asintomatiche e ARIA lievi/moderate sintomatiche, sospendere la somministrazione fino a quando la risonanza magnetica dimostra la risoluzione radiografica (ARIA-E) o la stabilizzazione (ARIA-H) e i sintomi, se presenti, si risolvono. Una risonanza magnetica di follow-up per valutare la risoluzione (ARIA-E) o la stabilizzazione (ARIA-H) deve essere eseguita da 2 a 4 mesi dopo l'identificazione iniziale. La ripresa della somministrazione o l'interruzione permanente dopo la risoluzione di ARIA-E e la stabilizzazione di ARIA-H devono essere guidate dal giudizio clinico, compresa la rivalutazione dei fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4). In caso di ARIA-E può essere preso in considerazione un trattamento standard di supporto, compresi i corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

In caso di ARIA-E o ARIA-H severe radiograficamente o sintomatiche, il trattamento con donanemab deve essere interrotto definitivamente.

Donanemab deve essere interrotto definitivamente anche dopo ARIA-E clinicamente grave, ARIA-H grave o emorragia intracerebrale superiore a 1 cm.

Deve essere utilizzato il giudizio clinico nel valutare se continuare la somministrazione in pazienti con ARIA ricorrente. Il trattamento con donanemab deve essere interrotto in seguito a eventi di ARIA ricorrenti sintomatici o radiograficamente moderati o severi.

Popolazioni particolari

Compromissione renale/compromissione epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso specifico di donanemab nella popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Alzheimer.

Modo di somministrazione

Donanemab è solo per uso endovenoso. Ogni flaconcino è esclusivamente monouso. La soluzione diluita deve essere somministrata in un periodo di almeno 30 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione dopo l'infusione per un minimo di 30 minuti. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Evidenza alla risonanza magnetica basale di precedenti emorragie intracerebrali, più di 4 microemorragie, siderosi superficiale o edema vasogenico (ARIA-E) o altri risultati suggestivi di angiopatia amiloide cerebrale (*Cerebral Amyloid Angiopathy*, CAA) (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con disturbi emorragici non adeguatamente controllati.
- Inizio in pazienti sottoposti ad una terapia anticoagulante in corso (vedere paragrafo 4.4).
- Malattia severa della sostanza bianca (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con ipertensione arteriosa scarsamente controllata.
- Condizioni che non consentono una valutazione alla risonanza magnetica, tra cui claustrofobia o presenza di impianti metallici (ferromagnetici)/pacemaker cardiaco.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Programma di accesso controllato

Al fine di promuovere l'uso sicuro ed efficace di donanemab, l'inizio del trattamento in tutti i pazienti deve avvenire attraverso un sistema di registrazione centrale attuato nell'ambito di un programma di accesso controllato.

Materiale educativo

I medici prescrittori devono conoscere il materiale educativo preparato per l'individuazione e la gestione di ARIA e discutere i benefici e i rischi della terapia con donanemab con il paziente/caregiver. Devono essere discussi con il paziente anche le risonanze magnetiche e i segni o i sintomi delle reazioni avverse, e quando rivolgersi a un operatore sanitario. Al paziente verrà fornita la scheda per il paziente e gli verrà chiesto di portarla sempre con sé.

Patologia beta amiloide

La presenza di patologia beta amiloide deve essere confermata tramite un test appropriato prima di iniziare il trattamento.

Anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA)

ARIA-H si verificano generalmente in associazione con un'occorrenza di ARIA-E.

ARIA sono state osservate molto comunemente negli studi clinici con donanemab. Le ARIA di solito si verificano all'inizio del trattamento e sono solitamente asintomatiche. Quando presenti, i sintomi riportati associati ad ARIA possono includere mal di testa, confusione, nausea, vomito, instabilità, capogiro, tremore, disturbi visivi, disturbi del linguaggio, peggioramento della funzione cognitiva, alterazione della coscienza e convulsioni. I sintomi associati ad ARIA di solito si risolvono nel tempo (vedere paragrafo 4.8). A seguito di un evento iniziale di ARIA, il tasso di recidiva alla ripresa del trattamento con donanemab è molto comune; 24,3 % in quelli con ARIA-E e 35,9 % in quelli con ARIA-H (vedere paragrafo 4.8). Sono stati osservati casi gravi di ARIA e alcuni sono stati fatali (vedere paragrafo 4.8). Le ARIA possono essere rilevate dalla risonanza magnetica e mentre ARIA-E in genere si risolve all'imaging, ARIA-H può persistere e stabilizzarsi.

La maggior parte degli eventi di ARIA sono stati osservati per la prima volta entro 24 settimane dall'inizio del trattamento. Gli eventi di ARIA più gravi si sono verificati entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. L'accesso alla risonanza magnetica deve essere disponibile durante il periodo di

trattamento con donanemab. Dati i fattori di rischio preesistenti, i pazienti che sono eleggibili alle terapie per il trattamento dell'amiloide sono anche a rischio di ARIA spontanee. Le ARIA devono essere considerate come possibile eziologia per sintomi neurologici.

Il beneficio di donanemab per il trattamento di AD e il potenziale rischio di reazioni avverse gravi associate ad ARIA devono essere presi in considerazione quando si decide di iniziare il trattamento con donanemab (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio con MRI per ARIA

Si raccomandano una risonanza magnetica cerebrale basale e un monitoraggio periodico con risonanza magnetica (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda una maggiore vigilanza clinica per ARIA durante le prime 24 settimane di trattamento con donanemab.

Se un paziente manifesta sintomi suggestivi di ARIA (vedere paragrafo 4.8), deve essere eseguita una valutazione clinica, compresi ulteriori test con risonanza magnetica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 "Anomalie di imaging correlate all'amiloide - ARIA").

Raccomandazioni per la sospensione della somministrazione e l'interruzione del trattamento in pazienti con ARIA

Se si verificano sintomi di ARIA-H, è spesso in presenza di ARIA-E e sono gestiti come per ARIA-E. Le raccomandazioni per la sospensione della somministrazione e l'interruzione del trattamento per i pazienti con ARIA-E e ARIA-H sono riportate nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Donanemab deve essere interrotto definitivamente se si verificano ARIA-E gravi, ARIA-H gravi, emorragia intracerebrale superiore a 1 cm o eventi di ARIA ricorrenti sintomatici o radiograficamente moderati o severi.

Severità radiografica

La severità radiografica di ARIA associata a donanemab è stata classificata in base ai criteri riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Criteri di classificazione di ARIA alla MRI

Tipo di ARIA	Severità radiografica		
	Lieve	Moderata	Severa
ARIA-E	Iperintensità in FLAIR limitata alla sostanza bianca del solco e/o della corteccia/sottocorteccia in una posizione < 5 cm.	Iperintensità in FLAIR da 5 a 10 cm nella singola dimensione massima, o più di 1 sito di coinvolgimento, ciascuno di dimensioni < 10 cm.	Iperintensità in FLAIR > 10 cm con associato edema del giro ed oblitterazione dei solchi. Possono essere rilevati uno o più siti di coinvolgimento separati/indipendenti.
ARIA-H microemorragia	≤ 4 nuove microemorragie incidenti	Da 5 a 9 nuove microemorragie incidenti	≥ 10 nuove microemorragie incidenti
ARIA-H siderosi superficiale	1 area focale di siderosi superficiale nuova o aumentata di dimensioni	2 aree focali di siderosi superficiale nuove o aumentate di dimensioni	> 2 aree focali di siderosi superficiale nuove o aumentate di dimensioni

Abbreviazioni: FLAIR = Fluid-Attenuated Inversion Recovery; ARIA-E = anomalie di imaging correlate all'amiloide-edema/versamenti; ARIA-H = anomalie di imaging correlate all'amiloide, emorragia/deposizione di emosiderina

Status di portatore di ApoE ε4 e rischio di ARIA

I portatori di ApoE ε4 hanno una frequenza più alta (gli omozigoti maggiore degli eterozigoti) di ARIA-E e ARIA-H, incluse ARIA gravi e sintomatiche, rispetto ai non portatori. Donanemab non è

indicato nei pazienti che sono omozigoti per ApoE ε4 (vedere paragrafo 4.1). Il test per lo status di portatore di ApoE ε4 deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento per avere informazioni sul rischio di sviluppare ARIA (vedere paragrafo 4.2). Prima del test, i medici prescrittori devono discutere con i pazienti il rischio di ARIA nei vari genotipi.

Aumento del rischio di emorragia intracerebrale

Deve essere prestata cautela quando si considera l'uso di donanemab in pazienti con fattori che indicano un rischio aumentato di emorragia intracerebrale.

Si sono verificate emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm, inclusi eventi fatali in pazienti trattati con donanemab (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento antitrombotico concomitante

L'uso al basale di medicinali antitrombotici (aspirina, altri antiplastrinici o anticoagulanti) è stato consentito negli studi clinici con donanemab. La maggior parte delle esposizioni ai medicinali antitrombotici è stata all'acido acetilsalicilico.

I pazienti che hanno ricevuto donanemab e un medicinale antitrombotico (acido acetilsalicilico, altri antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti) non presentavano un aumento della frequenza di ARIA. Il numero di eventi e l'esposizione limitata a medicinali antitrombotici non-acetilsalicilici limitano le conclusioni definitive sul rischio di ARIA o di emorragia intracerebrale nei pazienti che assumono medicinali antitrombotici.

Poiché emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm sono state osservate nei pazienti che assumevano donanemab e nei pazienti che ricevevano agenti antitrombotici durante il trattamento con donanemab, si deve usare ulteriore cautela quando si prende in considerazione la somministrazione di antitrombotici o di un agente trombolitico (ad es. attivatore tissutale del plasminogeno) a un paziente già in trattamento con donanemab:

- Se è necessario iniziare la terapia anticoagulante durante la terapia con donanemab (ad es. per trombosi arteriose incidenti, per embolia polmonare acuta o per altre indicazioni potenzialmente fatali), donanemab deve essere sospeso. Donanemab può essere ripristinato se la terapia anticoagulante non è più indicata dal punto di vista medico. È consentito l'uso concomitante di aspirina e di altre terapie antiplastriniche.
- Sebbene negli studi clinici l'esposizione agli agenti trombolitici sia stata limitata, esiste un rischio plausibile di grave emorragia intracranica derivante dall'uso concomitante con trombolitici. L'uso di agenti trombolitici deve essere evitato, fatta eccezione per situazioni che comportano un imminente pericolo di vita e per le quali non vi sono alternative terapeutiche (ad es. embolia polmonare con compromissione emodinamica) quando i benefici potrebbero superare i rischi. I benefici e i rischi del trattamento devono essere riconsiderati individualmente dal medico specialista e dal paziente.

Le ARIA possono causare deficit neurologici focali simili a quelli osservati in un ictus ischemico. I medici che trattano l'ictus ischemico devono considerare se tali sintomi possano essere dovuti ad ARIA prima di somministrare la terapia trombolitica ad un paziente in trattamento con donanemab. La risonanza magnetica o l'identificazione dell'occlusione vascolare possono contribuire a stabilire che l'eziologia sia dovuta ad ictus ischemico piuttosto che ad ARIA e fornire indicazioni sull'uso di trombolitici o di trombectomia quando appropriato.

Il trattamento con donanemab non deve essere iniziato in pazienti sottoposti ad una terapia anticoagulante in corso (vedere paragrafo 4.3).

Altri fattori di rischio per ARIA e emorragia intracerebrale

Negli studi clinici con donanemab, la sicurezza di donanemab non è stata stabilita nei pazienti con risonanza magnetica pre-trattamento che mostrava ARIA-E, più di 4 microemorragie, più di 1 area di

siderosi superficiale, malattia severa della sostanza bianca o emorragia intracerebrale superiore a 1 cm (vedere paragrafo 4.3).

Una frequenza più elevata di ARIA è stata osservata nei pazienti con microemorragia cerebrale pre-trattamento e/o siderosi superficiale. Il trattamento con donanemab è controindicato nei pazienti con siderosi superficiale al basale e nei pazienti con microemorragie > 4 al basale (vedere paragrafo 4.3). La presenza di un allele ApoE ε4 è associata alla CAA, che presenta un rischio aumentato di emorragia intracerebrale.

Beneficio-rischio individuale basato sulla patologia tau

Il rapporto beneficio-rischio può dipendere dal livello di tau basale. Risultati numericamente più elevati di efficacia sono stati osservati nei pazienti con tau medio-bassa rispetto a tau alta (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia clinica nei pazienti con livelli di tau assenti o molto bassi non è stata stabilita. I risultati del test per la patologia tau, se eseguiti, devono essere presi in considerazione nelle discussioni sul beneficio-rischio dei singoli pazienti.

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione sono state osservate comunemente con la somministrazione di donanemab (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere raramente severe o pericolose per la vita e/o includere anafilassi, e si verificano tipicamente durante l'infusione o entro 30 minuti dall'infusione. Segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione possono includere eritema, brividi, nausea, vomito, sudorazione, mal di testa, costrizione toracica, dispnea e variazioni della pressione arteriosa.

La somministrazione di donanemab deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento appropriato in caso di gravi reazioni correlate all'infusione o come clinicamente indicato.

Immunogenicità

Negli studi clinici controllati verso placebo, l'88,1 % dei pazienti trattati con donanemab ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibodies, ADA*) e tutti i pazienti con ADA avevano anticorpi neutralizzanti. Tutti i pazienti che riportavano reazioni correlate all'infusione presentavano ADA. Un titolo di ADA più elevato è stato associato a una maggiore incidenza di reazioni correlate all'infusione/eventi di ipersensibilità immediata.

Pazienti esclusi dagli studi clinici (vedere anche paragrafo 5.1)

I pazienti con sindrome di Down possono essere associati a un tasso più elevato di eventi CAA e ARIA. I pazienti con sindrome di Down non sono stati studiati negli studi clinici con donanemab. La sicurezza e l'efficacia di donanemab in questi pazienti non sono note.

Sodio

Questo medicinale contiene 46 mg di sodio per dose da 1 400 mg, equivalente al 2 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Se preparato con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), la quantità di sodio apportata dal diluente a base di sodio cloruro varia da 53 mg (per la dose da 350 mg diluita a 10 mg/mL) a 956 mg (per la dose da 1 400 mg diluita a 4 mg/mL), equivalente al 3 % – 48 % della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS. Questo si aggiunge alla quantità apportata dal medicinale.

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene 16 mg di polisorbato 80 per ogni dose da 1 400 mg di medicinale, equivalente a circa 0,23 mg/kg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non si prevedono interazioni farmacologiche di tipo farmacocinetico in base alle caratteristiche di donanemab.

ARIA-H ed emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm sono state osservate nei pazienti che assumevano donanemab. Pertanto, si deve usare cautela quando si considera la somministrazione di antitrombotici poiché il rischio di emorragie intracerebrali con donanemab può essere aumentato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di donanemab in donne in gravidanza sono assenti, o sono in numero limitato. Un approccio basato sulla forza delle evidenze disponibili non indica effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di donanemab durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se donanemab sia escreto nel latte materno. È noto che l'immunoglobulina G umana (IgG) viene escreta nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e che diminuisce a basse concentrazioni subito dopo; di conseguenza, non è possibile escludere un rischio per i neonati allattati al seno durante questo breve periodo. Successivamente, l'uso di donanemab potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno solo se clinicamente necessario.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di donanemab sulla fertilità umana. Non sono stati condotti studi sugli animali per testare donanemab per una potenziale compromissione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Donanemab altera in modo significativo la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari se si verificano deficit neurologici, ad esempio disturbi visivi, alterazione della coscienza e convulsioni (paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio registrativo controllato con placebo che includeva pazienti con disturbo cognitivo lieve dovuto a malattia di Alzheimer o malattia di Alzheimer lieve (vedere paragrafo 5.1), un totale di 853 soggetti adulti ha ricevuto almeno una dose di donanemab. Di questi, 710 partecipanti riguardavano la popolazione indicata (eterozigoti e non portatori di ApoE ε4).

Sulla base dello status di portatore di ApoE ε4 dei pazienti trattati con donanemab, il 29,9 % (255/853) erano non portatori, il 53,0 % (452/853) erano eterozigoti e il 16,8 % (143/853) erano omozigoti. Ad eccezione degli eventi di ARIA, il profilo di sicurezza era simile tra i genotipi.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) e mal di testa (14,6 %). Le reazioni avverse gravi più importanti sono state: ARIA-E grave (1,3 %), ARIA-H

grave (0,3 %) e ipersensibilità grave, comprese le reazioni correlate all'infusione (0,4 %). La reazione anafilattica è stata riportata come non comune (0,4 %) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse dagli studi clinici con donanemab (Tabella 3) sono elencate in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$).

Tabella 3. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Microemorragie Siderosi superficiale Mal di testa	Emorragia intracranica ^c	
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazioni correlate all'infusione ^d Ipersensibilità	Reazione anafilattica

^a Come valutato dalla risonanza magnetica.

^b I sintomi possono includere mal di testa, confusione, nausea, vomito, instabilità, capogiro, tremore, disturbi visivi, disturbi del linguaggio, peggioramento della funzione cognitiva, alterazione della coscienza e convulsioni.

^c Comprende ematoma subdurale, emorragia subaracnoidea, emorragia cerebrale, ictus emorragico e accidente cerebrovascolare.

^d Segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione e ipersensibilità possono includere eritema, brividi, nausea, vomito, sudorazione, mal di testa, costrizione toracica, dispnea e variazioni della pressione arteriosa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Anomalie di imaging correlate all'amiloide nella popolazione indicata

Nello studio registrativo controllato verso placebo, dove donanemab è stato somministrato con il regime posologico di 700 mg ogni 4 settimane per le prime 3 dosi, e poi 1 400 mg ogni 4 settimane, le ARIA (ARIA-E o ARIA-H) sono state osservate nel 33 % (234/710) dei pazienti eterozigoti e non portatori di ApoE ε4 trattati con donanemab, rispetto al 13,5 % (98/728) dei pazienti eterozigoti e non portatori trattati con placebo. Eventi gravi di ARIA sono stati riportati nell'1,4 % (10/710) dei pazienti trattati con donanemab. Nello studio registrativo si sono verificati casi fatali di ARIA dovuti a donanemab con frequenza non comune (0,4 %, tre pazienti). I sintomi clinici associati ad ARIA E si sono risolti in circa l'80 % dei pazienti. I sintomi di ARIA-E possono includere mal di testa, confusione, nausea, vomito, instabilità, capogiro, tremore, disturbi visivi, disturbi del linguaggio, peggioramento della funzione cognitiva, alterazione della coscienza e convulsioni.

Le ARIA-E sono state osservate nel 20,6 % (146/710) dei pazienti eterozigoti e non portatori di ApoE ε4 trattati con donanemab rispetto all'1,8 % (13/728) dei pazienti trattati con placebo. La severità radiografica massima per ARIA-E è stata lieve nel 6,2 % (44/710) dei pazienti, moderata nel 12,7 % (90/710) dei pazienti e severa nell'1,4 % (10/710) dei pazienti. Nello studio registrativo sono state riportate ARIA-E sintomatiche nel 5,6 % (40/710) dei pazienti trattati con donanemab. Il tempo mediano alla risoluzione di ARIA-E è stato di circa 8,3 settimane. Dei pazienti trattati con donanemab con ARIA-E, circa il 24,3 % (35/144) ha manifestato episodi multipli di ARIA-E.

Le ARIA-H sono state osservate nel 27,6 % (196/710) dei pazienti eterozigoti e non portatori trattati con donanemab rispetto al 12,2 % (89/728) dei pazienti trattati con placebo. La severità radiografica massima per ARIA-H è stata lieve nel 14,4 % (102/710) dei pazienti, moderata nel 5,5 % (39/710) dei pazienti e severa nel 7,6 % (54/710) dei pazienti. Le ARIA-H sintomatiche sono state riportate nell'1,1 % (8/710) dei pazienti trattati con donanemab rispetto allo 0,3 % (2/728) dei pazienti trattati con placebo. Le ARIA H isolate (cioè ARIA-H in pazienti che non avevano manifestato anche ARIA-E) sono state osservate nel 12,4 % (88/710) dei pazienti trattati con donanemab rispetto all'11,5 % (84/728) dei pazienti trattati con placebo. Dei pazienti trattati con donanemab con ARIA-H, circa il 35,9 % (70/195) dei partecipanti ha manifestato episodi multipli di ARIA-H.

La maggior parte dei primi eventi radiografici di ARIA negli studi controllati con placebo si è verificata all'inizio del trattamento (entro 24 settimane dall'inizio del trattamento), sebbene le ARIA possano verificarsi in qualsiasi momento e i pazienti possano avere più di un episodio.

In caso di ARIA-E può essere preso in considerazione un trattamento standard di supporto, compresi i corticosteroidi, tuttavia l'efficacia del trattamento non è stata stabilita.

Emorragia intracranica nella popolazione indicata

Emorragia intracranica è stata riportata nell'1,4 % (10/710) dei pazienti eterozigoti e non portatori di ApoE ε4 dopo il trattamento con donanemab rispetto allo 0,8 % (6/728) dei pazienti trattati con placebo. Di queste, emorragia intracerebrale superiore a 1 cm è stata osservata nello 0,4 % (3/710) dei pazienti trattati con donanemab e nello 0,3 % (2/728) dei pazienti trattati con placebo. Inoltre, in un partecipante con siderosi superficiale al basale trattato con donanemab nello studio registrativo, è stata riportata ARIA-H fatale con un'emorragia intracerebrale concomitante.

Status di portatore di ApoE ε4 e rischio di ARIA

Nello studio registrativo, l'incidenza complessiva di ARIA è stata inferiore nei non portatori (24,7 % donanemab vs 12,0 % placebo) e negli eterozigoti (37,6 % donanemab vs 14,1 % placebo) rispetto che negli omozigoti (55,9 % donanemab vs 21,9 % placebo). Tra i pazienti trattati con donanemab, ARIA-E si sono verificate nel 15,7 % dei non portatori e nel 23,2 % degli eterozigoti rispetto al 41,3 % degli omozigoti. ARIA-E sintomatiche si sono verificate nel 3,9 % dei non portatori e nel 6,6 % degli eterozigoti rispetto all'8,4 % degli omozigoti. Le ARIA-H si sono verificate nel 18,8 % dei non portatori e nel 32,5 % degli eterozigoti rispetto al 50,3 % degli omozigoti. Le ARIA-H sintomatiche si sono verificate nello 0,4 % dei non portatori, nell'1,5 % degli eterozigoti e nell'1,4 % degli omozigoti. Le ARIA gravi si sono verificate nello 0,8 % dei non portatori e nell'1,8 % degli eterozigoti rispetto al 2,8 % degli omozigoti.

Reazioni correlate all'infusione nella popolazione indicata

Nello studio registrativo controllato con placebo, reazioni all'infusione sono state osservate nell'8,3 % dei pazienti trattati con donanemab rispetto allo 0,4 % dei pazienti trattati con placebo. La reazione anafilattica è stata riportata non comunemente (0,4 %). Reazioni all'infusione gravi o ipersensibilità si sono verificate nello 0,4 % dei pazienti trattati con donanemab rispetto allo 0,1 % dei pazienti trattati con placebo.

Tutti i pazienti che riportavano reazioni correlate all'infusione presentavano ADA. Un titolo di ADA più elevato è stato associato a una maggiore incidenza di reazioni correlate all'infusione/eventi di ipersensibilità immediata.

La maggior parte delle reazioni all'infusione e delle reazioni di ipersensibilità si sono verificate entro le prime 4 dosi di donanemab, sebbene possano verificarsi in qualsiasi momento. Le interruzioni del trattamento nei pazienti trattati con donanemab includevano IRR (3,5 %), ipersensibilità (0,6 %) e reazione anafilattica (0,4 %), senza interruzioni dovute a questi eventi nel gruppo placebo.

Il rechallenge ha portato a successivi eventi di IRR/ipersensibilità in circa il 46,9 % dei pazienti, con gravità e tipo di sintomi solitamente simili a quelli degli eventi iniziali.

Un trattamento profilattico prima delle infusioni successive non ha evitato la recidiva dell'IRR.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate dosi singole fino a 40 mg/kg (circa 2 800 mg in una persona di 70 kg). Le ARIA-E si sono verificate in 2 pazienti su 4 a cui è stata somministrata questa dose e si sono risolte. In caso di sovradosaggio, se necessario, può essere iniziato il monitoraggio con risonanza magnetica e una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, farmaci anti-demenza codice ATC: N06DX05

Meccanismo d'azione

Donanemab è un anticorpo monoclonale di tipo IgG1 (immunoglobulina gamma 1) con elevata affinità per una forma tronca N-terminale modificata della beta-amiloide (N3pE Aβ). N3pE Aβ è presente nelle placche amiloidi cerebrali a bassi livelli e non viene rilevato nel plasma e nel liquido cerebrospinale. Donanemab si lega a N3pE Aβ e favorisce la rimozione della placca attraverso la fagocitosi mediata da microglia.

Effetti farmacodinamici

La percentuale dei pazienti trattati con donanemab che hanno raggiunto la clearance dell'amiloide (cioè meno di 24,1 Centiloidi) nello studio TRAILBLAZER-ALZ 2 è stata 32,5 % alla settimana 24, 69,5 % alla settimana 52 e 80,8 % alla settimana 76 nella popolazione indicata.

Nello studio TRAILBLAZER ALZ 2, la differenza tra donanemab e placebo nella variazione dei livelli di amiloide rispetto al basale alla settimana 76 era statisticamente significativa nella popolazione indicata (- 89,24 Centiloidi).

Nello studio TRAILBLAZER-ALZ 6, una riduzione simile della placca amiloide è stata osservata alla settimana 24 per il regime posologico di 350/700/1 050 mg, seguito da 1 400 mg ogni 4 settimane, rispetto al regime posologico di 700 mg per le prime tre infusioni, seguito poi da 1 400 mg ogni 4 settimane, studiato nello studio registrativo.

L'esposizione a donanemab è diminuita con l'aumentare del titolo di ADA. La riduzione della beta-amiloide è stata riscontrata indipendentemente dal titolo di ADA. Non è stata osservata alcuna associazione tra la presenza di ADA e gli esiti sulle scale iADRS e CDR-SB (vedere anche paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase III TRAILBLAZER-ALZ 2

La sicurezza e l'efficacia di donanemab sono state valutate in uno studio di fase III (TRAILBLAZER-ALZ 2). Lo studio è stato condotto in doppio cieco controllato con placebo, in gruppi paralleli, nei pazienti di età compresa tra 60 e 85 anni con AD sintomatica precoce [decadimento cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment, MCI*) dovuto ad AD o demenza lieve dovuta ad AD, punteggio MMSE da 20 a 28 incluso] e evidenza di patologia beta-amiloide confermata dalla scansione PET amiloide. I

partecipanti avevano anche evidenza di deposizione patologica di tau ad una scansione PET con flortaucipir.

In questo studio, 1 736 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 700 mg di donanemab ogni 4 settimane per le prime 3 dosi, e poi 1 400 mg ogni 4 settimane tramite infusione endovenosa (N = 860) o placebo (N = 876) per una durata totale di 72 settimane. 1 447 (83,4 %) pazienti nella popolazione indicata sono stati randomizzati. La somministrazione è proseguita fino al completamento dello studio o fino all'eliminazione della placca amiloide, definita come la dimostrazione di un livello di placca inferiore a 25 Centiloidi per due scansioni PET amiloide consecutive o una singola scansione PET che dimostrava un livello di placca inferiore a 11 Centiloidi. Inoltre, la sospensione della dose era consentita per ARIA emergenti dal trattamento. Se i pazienti erano già in trattamento sintomatico (inibitori dell'acetilcolinesterasi (IACHÉ) e/o l'inibitore dell' N-metile-D-aspartato, memantina) all'ingresso nello studio, questi trattamenti potevano continuare. I trattamenti sintomatici potevano essere aggiunti o modificati durante lo studio, a discrezione dello sperimentatore. Lo studio ha escluso pazienti con ARIA-E preesistente, più di 4 microemorragie, più di 1 area di siderosi superficiale, qualsiasi emorragia intracerebrale > 1 cm o malattia severa della sostanza bianca.

Al basale, l'età media (DS) era di 73 (6,2) anni, con un intervallo da 59 a 86 anni, con un peso medio (DS) al basale di 71,7 kg (15,7), con un cambiamento graduale e progressivo nella funzione mnemonica per almeno 6 mesi e con un punteggio medio (DS) del Mini-Mental State Examination (MMSE) di 22,29 (3,88). Al basale, il 59,4 % aveva un punteggio MMSE < 24. Il 57,4 % erano donne, il 91,5 % erano bianchi, il 5,7 % erano di etnia ispanica o latina, il 6,0 % erano asiatici e il 2,3 % erano neri. Del numero totale di pazienti randomizzati, il 29 % erano non portatori di ApoE ε4, il 54 % erano eterozigoti e il 17 % erano omozigoti. Il 55,6 % dei pazienti era in trattamento con IACHÉ e il 20,3 % era in trattamento con memantina. Il 61,0 % dei pazienti era in trattamento con AChEI oppure memantina. La media (DS) dei Centiloidi di amiloide al basale era di 102,5 (34,5). Il 68,2 % e il 31,8 % erano rispettivamente nelle categorie tau medio-bassa e alta. Un totale del 24,7 % dei pazienti ha interrotto il trattamento nello studio. Di questi, il 29,3 % erano pazienti nel braccio donanemab e il 20,1 % dei pazienti nel braccio placebo.

Sono state considerate due popolazioni di analisi primaria basate sull'imaging PET tau allo screening con flortaucipir: 1) popolazione con livello di tau medio-basso e 2) popolazione complessiva (popolazione con livello di tau medio-basso e alto).

L'endpoint primario di efficacia è stato il cambiamento nelle funzioni cognitive e nelle abilità funzionali misurato dal punteggio della scala di valutazione iADRS (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*) rispetto al basale a 76 settimane. L'iADRS è una valutazione integrata della cognizione e della funzionalità quotidiana composta da elementi della sottoscala ADAS Cog₁₃ (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*: intervallo di punteggio 0-85) e della scala ADCS iADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living*: intervallo di punteggio 0-59), che misura i domini principali attraverso il continuum clinico dell'AD. Il punteggio totale varia da 0 a 144, con punteggi più bassi che riflettono prestazioni cognitive e funzionali peggiori. Altri endpoint di efficacia includevano la CDR-SB (*Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes*), ADAS-Cog₁₃, ADCS, iADL.

Nella Tabella 4 di seguito sono presentati importanti risultati dello studio per la popolazione indicata in un'analisi *post hoc* che utilizza un metodo conservativo per la gestione dei dati mancanti.

Per la popolazione complessiva, utilizzando lo stesso metodo conservativo, le differenze tra donanemab e placebo nella variazione rispetto al basale della iADRS è stata di 2,38 (IC 95 %: 0,985; 3,782), e della CDR-SB è stata di -0,61 (IC 95 %: -0,850; -0,366). L'effetto è stato simile nella popolazione complessiva e in quella ristretta in indicazione.

Tabella 4: Risultati dell'analisi di efficacia dello studio donanemab TRAILBLAZER-ALZ 2 alla settimana 76, nella popolazione in indicazione (eterozigoti e non portatori di ApoE ε4) utilizzando un metodo conservativo per la gestione dei dati mancanti^a.

Endpoint clinico	Eterozigoti e non portatori di ApoE ε4	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Basale medio (DS)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Cambiamento LS medio rispetto al basale	-10,82	-13,47
Differenza rispetto al placebo (IC 95 %)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Basale medio (DS)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Cambiamento LS medio rispetto al basale	1,73	2,42
Differenza rispetto al placebo (IC 95 %)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog13 (MMRM)		
Basale medio (DS)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Cambiamento LS medio rispetto al basale	5,67	7,03
Differenza rispetto al placebo (IC 95 %)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Basale medio (DS)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Cambiamento LS medio rispetto al basale	-4,91	-6,37
Differenza rispetto al placebo (IC 95 %)	1,46 (0,50; 2,42)	

Abbreviazioni: ApoE ε4 = sottotipo 4 dell'allele del gene che codifica per l'apolipoproteina di classe E; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; IC = intervallo di confidenza; Dona = donanemab; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = Least Square (minimo quadrato);

MMRM = modello misto per misure ripetute; N = numero di partecipanti; DS = deviazione standard

^a Analisi eseguite nella popolazione ITT (*Intent-To-Treat*) che includeva tutti i partecipanti randomizzati; analisi di sensibilità post hoc utilizzando metodi conservativi per la gestione dei dati mancanti (imputazione multipla con “jump to reference” e con “copy increments in reference”).

Popolazione con tau medio-bassa

Nella popolazione con tau medio-bassa (588 pazienti trattati con donanemab vs 594 pazienti trattati con placebo), utilizzando un metodo conservativo per la gestione dei dati mancanti, la differenza delle medie dei minimi quadrati (*LS means*) tra donanemab e placebo è stata di 3,15 (32,2 %) (IC 95 %: 1,738; 4,557) per iADRS e -0,61 (32,0 %) (IC 95 %: -0,891; -0,330) per CDR-SB alla settimana 76.

Popolazione con tau alta

In un'analisi post-hoc nella popolazione con tau alta, (271 pazienti trattati con donanemab vs 281 pazienti trattati con placebo), utilizzando un metodo conservativo per la gestione dei dati mancanti, la differenza delle medie dei minimi quadrati tra donanemab e placebo è stata di 0,41 (2,1 %) (IC 95 %: -2,518; 3,338) per iADRS e di -0,54 (16,0 %) (IC 95 %: -1,014; -0,066) per CDR-SB alla settimana 76.

Studio di Fase III TRAILBLAZER-ALZ 6

Il regime posologico di donanemab di 350/700/1 050 mg, seguito da 1 400 mg ogni 4 settimane, è stato valutato in uno studio multicentrico di fase IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6), randomizzato, in doppio cieco, in adulti con AD sintomatica precoce (MCI dovuto ad AD o demenza lieve da AD,

punteggio MMSE da 20 a 28 inclusi) e evidenza di patologia beta amiloide confermata dalla scansione PET amiloide.

843 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1:1 in quattro regimi posologici di donanemab per un totale di 72 settimane, 700 mg per le prime tre infusioni, seguito da 1 400 mg ogni 4 settimane (n = 207), o uno dei tre regimi posologici alternativi (incluso il regime posologico: 350/700/1050 mg, seguito da 1 400 mg ogni 4 settimane; n = 212), con lo stesso medicinale totale somministrato in tutti i regimi.

L'endpoint primario dello studio è stato la percentuale di partecipanti con qualsiasi occorrenza di ARIA-E entro la settimana 24. I risultati hanno mostrato che il 14 % dei pazienti che hanno ricevuto 350/700/1050 mg, seguiti da 1 400 mg ogni 4 settimane, rispetto al 24 % che ha ricevuto 700/700/700 mg, seguiti da 1 400 mg ogni 4 settimane, ha manifestato ARIA-E entro la settimana 24, un rischio relativo inferiore del 41 %. Riduzioni simili della placca amiloide sono state osservate a 24 settimane in tutti i regimi di dosaggio.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con donanemab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Alzheimer (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Donanemab è solo per somministrazione endovenosa.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, donanemab subisce un'eliminazione bifasica. Il volume centrale di distribuzione è di 3,36 L con una variabilità interindividuale del 18,7 %. Il volume periferico di distribuzione è di 4,83 L, con una variabilità interindividuale del 93,9 %. In uno studio di farmacologia clinica, il rapporto tra la concentrazione nel liquido cerebrospinale e quella nel siero è stato circa lo 0,2 %.

Biotrasformazione

Donanemab è un anticorpo monoclonale e si prevede che venga degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche allo stesso modo di una IgG endogena, quindi non vi è inibizione o induzione metabolica di vie enzimatiche. Non si prevede che donanemab venga metabolizzato dagli enzimi metabolizzanti i farmaci della famiglia del citocromo P450 responsabili del metabolismo e dell'eliminazione di piccole molecole e, pertanto, non produce alcun metabolita attivo.

Eliminazione

L'emivita di donanemab è di circa 12,1 giorni. La clearance di donanemab è stata di 0,0255 L/h (24,9 % di variabilità interindividuale).

Linearità/non linearità

Donanemab ha mostrato un aumento proporzionale alla dose e parametri di esposizione sierica costanti nel tempo nell'intervallo di dose da 350 mg a 1 400 mg.

Altri fattori intrinseci

La farmacocinetica di donanemab non è stata influenzata dall'età (54-88), dal genere (55,0 % femminile) o dall'etnia (89,9 % bianchi, 6,3 % asiatici, 2,9 % neri e 0,3 % indiani d'America o altro), sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione. Sebbene sia stato riscontrato che il peso corporeo (intervallo da 39 a 157 kg, media di 74 kg) influenzi sia la clearance che il volume di distribuzione, le variazioni risultanti non suggeriscono la necessità di un aggiustamento della dose.

Immunogenicità

La clearance di donanemab aumentava linearmente con il log (titolo ADA). Questo aumento della clearance con il titolo ha comportato una riduzione del 17 % dell' $AUC_{\tau,ss}$, e una riduzione del 31 % della concentrazione del farmaco prima della dose successiva ($C_{trough,ss}$) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Sebbene l'esposizione a donanemab diminuisca con l'aumentare del titolo di ADA, lo sviluppo di ADA non è stato associato alla perdita di efficacia clinica di donanemab.

Compromissione renale ed epatica

La compromissione renale ed epatica non hanno influenzato la farmacocinetica di donanemab sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Le analisi esposizione-risposta basate su modelli hanno dimostrato che il trattamento con donanemab era associato a una riduzione del declino clinico valutato con le scale iADRS e CDR-SB. È stata inoltre osservata un'associazione tra la riduzione della placca beta amiloide rispetto al basale e il declino clinico valutato con le scale iADRS e CDR-SB.

Inoltre, è stata dimostrata un'associazione basata su modelli tra il trattamento con donanemab e ARIA-E e sono stati identificati fattori di rischio come il genotipo ApoE $\epsilon 4$, il numero di microemorragie al basale e la presenza di siderosi superficiale al basale.

Durante un periodo di sospensione del trattamento, i valori PET amiloide hanno iniziato ad aumentare con un tasso mediano di 2,80 Centiloidi/anno.

In dosi singole da 350 a 2 800 mg (circa 2 volte il dosaggio di 1 400 mg per 70 kg di peso corporeo studiato nello studio registrativo) e dosi multiple da 350 a 1 400 mg, le esposizioni (C_{max} e AUC) sono aumentate proporzionalmente. Un'esposizione simile è stata osservata per il regime posologico di donanemab di 350/700/1 050 mg, seguito da 1 400 mg ogni 4 settimane, rispetto al regime posologico di 700 mg per le prime tre infusioni, seguito da 1 400 mg ogni 4 settimane, che ha stabilito l'efficacia clinica nello studio registrativo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute. Non sono stati condotti studi sugli animali per testare donanemab per potenziali cancerogenicità, genotossicità, tossicità riproduttiva o compromissione della fertilità.

Una valutazione del peso delle prove di tutti i dati, compresa la valutazione della biologia target (presenza solo nelle placche A β depositate), la natura del prodotto (elevata specificità della molecola anticorpo monoclonale per il bersaglio e la composizione di amminoacidi e monosaccaridi naturali), il meccanismo d'azione (rimozione fagocitaria della placca amiloide nel SNC) e la mancanza di effetti negli studi tossicologici, suggeriscono un basso potenziale di rischio di tossicità riproduttiva o cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico (E 330)
Polisorbato 80 (E 433)
Sodio citrato (E 331)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Kisunla contiene polisorbato 80. È noto che i polisorbati aumentano il tasso di estrazione di (2-etilesil) ftalato (DEHP) dal cloruro di polivinile (PVC). I materiali utilizzati per la preparazione e la somministrazione della soluzione di donanemab devono essere privi di DEHP.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino chiuso

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) fino al momento dell'uso.
Può essere conservato non refrigerato per un massimo di 3 giorni a temperatura ambiente (fino a 25 °C).
Tenere il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.
Non congelare o agitare.

Soluzione diluita per infusione

Utilizzare immediatamente la soluzione preparata per la somministrazione.
Se non viene utilizzata immediatamente, conservare la soluzione per la somministrazione di donanemab in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per un massimo di 72 ore o per un massimo di 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) supponendo che la diluizione sia avvenuta utilizzando tecniche asettiche.
I tempi di conservazione comprendono la durata dell'infusione.
Non congelare la soluzione per la somministrazione di donanemab.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Kisunla è fornito in un flaconcino monodose da 20 mL di vetro trasparente di tipo I, con tappo in elastomero clorobutilico e sigillo in alluminio con tappo in polipropilene, confezionato singolarmente in una scatola.
Confezioni da 1 flaconcino e confezioni multiple contenenti 2 (2 confezioni da 1) flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Kisunla contiene polisorbato 80; pertanto, devono essere utilizzati materiali appropriati per la preparazione e la somministrazione (vedere paragrafo 6.2). Donanemab soluzione per infusione deve essere preparato e somministrato da un operatore sanitario qualificato utilizzando una tecnica asettica.

Lasciare che donanemab raggiunga la temperatura ambiente per circa 30 minuti prima della preparazione.

Prima della somministrazione, i medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato e alterazione del colore, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo consentano. Non usare donanemab se è torbido o se ci sono particelle visibili.

Dopo la diluizione e la preparazione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (vedere Tabella 5), donanemab viene somministrato per infusione endovenosa.

Tabella 5: Preparazione di donanemab

Dose di Kisunla (mg)	Volume di Kisunla (mL)	Volume della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) (mL)	Volume finale della soluzione diluita da infondere (mL)	Concentrazione finale della soluzione diluita (mg/mL) ^a
350 mg	20 mL	da 15 mL a 67,5 mL	da 35 mL a 87,5 mL	da 350 mg/87,5 mL (4 mg/mL) a 350 mg/35 mL (10 mg/mL)
700 mg	40 mL ^b	da 30 mL a 135 mL	da 70 mL a 175 mL	da 700 mg/175 mL (4 mg/mL) a 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1 050 mg	60 mL ^c	da 45 mL a 202,5 mL	da 105 mL a 262,5 mL	da 1 050 mg/262,5 mL (4 mg/mL) a 1 050 mg/105 mL (10 mg/mL)
1 400 mg	80 mL ^d	da 60 mL a 270 mL	da 140 mL a 350 mL	da 1 400 mg/350 mL (4 mg/mL) a 1 400 mg/140 mL (10 mg/mL)

^a concentrazione finale da 4 mg/mL a 10 mg/mL

^b 2 flaconcini di Kisunla

^c 3 flaconcini di Kisunla

^d 4 flaconcini di Kisunla

Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per mescolare.

Somministrare la soluzione diluita per un periodo di almeno 30 minuti. Somministrare l'intera soluzione per infusione.

Al termine dell'infusione sciacquare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %).

Osservare il paziente dopo l'infusione per un minimo di 30 minuti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 settembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
 BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
 DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Kisunla in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre concordare i dettagli del programma di accesso controllato (*Controlled Access Program, CAP*).

Il programma di accesso controllato ha lo scopo di promuovere l'uso sicuro ed efficace di donanemab confermando la corretta selezione dei pazienti in base all'indicazione o alla diagnosi pertinente, al profilo genetico e alla disponibilità della risonanza magnetica. Tutti i pazienti saranno registrati nel sistema di registrazione CAP prima dell'inizio del trattamento con donanemab.

Il materiale educativo ha lo scopo di educare gli operatori sanitari e i pazienti/caregiver sul potenziale e sui fattori di rischio per lo sviluppo di ARIA (-E/-H), inclusi segni, sintomi e gestione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro in cui Kisunla è commercializzato, prima del lancio e dopo il lancio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/caregiver che si prevede prescriveranno/riceveranno Kisunla abbiano accesso/abbiano ricevuto i seguenti materiali educativi:

- Materiali educativi per gli operatori sanitari
- Scheda per il paziente

Materiale educativo per gli operatori sanitari:

Il materiale educativo per i medici prescrittori e i radiologi deve contenere una guida per gli operatori sanitari e una checklist per i medici prescrittori, che includa i seguenti elementi chiave:

Guida per gli operatori sanitari:

- Informazioni sulle condizioni del CAP di donanemab. Il trattamento con donanemab deve essere somministrato sotto la supervisione di un'équipe multidisciplinare formata per il monitoraggio e per la gestione di ARIA e con esperienza nell'individuazione e nella gestione delle reazioni correlate all'infusione per garantire un'adeguata gestione dei pazienti trattati con donanemab.
- L'uso di donanemab può causare ARIA (-E o -H) e i pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente un medico se compaiono segni o sintomi che suggeriscono ARIA.
- I sintomi di ARIA possono includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, mal di testa, vomito, instabilità, capogiro, tremore, confusione, disturbi visivi, disturbi del linguaggio, peggioramento della funzione cognitiva, alterazione della coscienza e crisi convulsive, e possono mimare l'ictus o sintomi simili all'ictus.
- ARIA -E e -H possono essere classificate come lievi, moderate o severe in base alla risonanza magnetica e come sintomatiche o asintomatiche in base ai sintomi clinici. La maggior parte delle reazioni di ARIA gravi si è verificata entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In caso di ARIA-E può essere preso in considerazione un trattamento standard di supporto, compresi i corticosteroidi.
- I fattori di rischio per ARIA-E o -H includono microemorragia cerebrale pre-trattamento, siderosi superficiale e lo status di portatore di ApoE ε4 (per gli omozigoti maggiore rispetto agli eterozigoti) rispetto ai non portatori. Donanemab è indicato nei pazienti eterozigoti o non portatori di APOE ε4.
- Il test per lo status di portatore di ApoE ε4 è obbligatorio prima di iniziare il trattamento con donanemab per avere informazioni sul rischio di sviluppare ARIA.
- Il trattamento con donanemab deve essere iniziato o continuato secondo le indicazioni e le controindicazioni descritte rispettivamente nei paragrafi 4.1 e 4.3 del RCP.
- Devono essere seguite le raccomandazioni sulla somministrazione e sull'interruzione del trattamento nei pazienti con ARIA-E e ARIA-H come descritto nel paragrafo 4.2 del RCP.
- Eventi di ARIA-H ed emorragia intracerebrale superiore a 1 cm sono stati riportati in pazienti in trattamento con donanemab. Si deve usare cautela quando si prende in considerazione la somministrazione di antitrombotici o di un agente trombolitico a un paziente in trattamento con donanemab poiché questo può aumentare il rischio di sanguinamento nel cervello come descritto nel paragrafo 4.4 del RCP.
- Il trattamento con donanemab non deve essere iniziato in pazienti sottoposti ad una terapia anticoagulante in corso.

- Le ARIA devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale dei pazienti che presentano sintomi simili all'ictus.
- Le ARIA possono causare deficit neurologici focali simili a quelli osservati in un ictus ischemico. I medici che trattano l'ictus ischemico devono considerare se tali sintomi possano essere dovuti ad ARIA prima di somministrare la terapia trombolitica a un paziente in trattamento con donanemab. La risonanza magnetica o l'identificazione dell'occlusione vascolare possono contribuire a stabilire che l'eziologia sia dovuta ad ictus ischemico piuttosto che ad ARIA e fornire indicazioni sull'uso di trombolitici o di trombectomia quando appropriato.
- Lo scopo e l'uso della scheda per il paziente, compresa l'importanza di portare sempre con sé la scheda e di fornirla agli operatori sanitari in situazioni di emergenza.

Checklist per il medico prescrittore:

Prima dell'inizio del trattamento:

- L'inizio del trattamento con donanemab in tutti i pazienti deve registrato nel "Sistema di registrazione EU CAP" implementato come parte di un programma di accesso controllato.
- Il test sullo status di portatore ApoE ε4 è obbligatorio per avere informazioni sul rischio di sviluppare ARIA. L'uso di donanemab nei pazienti portatori omozigoti di ApoE ε4 non è indicato (vedere paragrafo 4.1 del RCP).
- I pazienti trattati con donanemab devono ricevere la scheda per il paziente ed essere informati sui rischi di questo medicinale.
- La presenza di patologia beta-amiloide e una diagnosi clinica di decadimento cognitivo lieve dovuto ad AD o demenza lieve da AD devono essere confermate prima di iniziare il trattamento con donanemab.
- Una risonanza magnetica deve essere eseguita al basale (entro 6 mesi prima di iniziare il trattamento) per i fattori di rischio di ARIA, tra cui la presenza di microemorragia cerebrale e siderosi superficiale. L'uso di donanemab nei pazienti con microemorragie > 4 o siderosi superficiale è controindicato.
- Il trattamento con donanemab non deve essere iniziato secondo le controindicazioni descritte nel paragrafo 4.3 del RCP.

Monitoraggio durante il trattamento:

- Il trattamento deve essere proseguito fino all'eliminazione delle placche amiloidi (ad es. a 6 o 12 mesi, vedere paragrafo 5.1 del RCP) confermata utilizzando un metodo convalidato. La durata massima del trattamento è di 18 mesi, che non deve essere superata anche se la clearance della placca non è confermata.
- Una risonanza magnetica deve essere eseguita prima della seconda dose, prima della terza dose, prima della quarta dose e prima della settima dose. Deve essere eseguita un'ulteriore risonanza magnetica a un anno di trattamento (prima della dodicesima dose) nei pazienti con fattori di rischio per ARIA come gli eterozigoti ApoE ε4 e pazienti con precedenti eventi di ARIA nelle prime fasi di trattamento.
- In caso di ARIA, seguire le raccomandazioni per le interruzioni della somministrazione descritte nel paragrafo 4.2 del RCP. Se si verificano sintomi di ARIA, è indicata un'ulteriore risonanza magnetica. Una risonanza magnetica di follow-up deve essere eseguita per valutare la risoluzione (ARIA-E) o la stabilizzazione (ARIA-H) da 2 a 4 mesi dopo l'identificazione iniziale.
- In caso di ARIA-E può essere preso in considerazione un trattamento standard di supporto, compresi i corticosteroidi.
- La ripresa della somministrazione o l'interruzione permanente dopo la risoluzione di ARIA-E e la stabilizzazione di ARIA-H devono essere guidate dal giudizio clinico, compresa la rivalutazione dei fattori di rischio.
- Donanemab deve essere interrotto definitivamente dopo grave ARIA-E, grave ARIA-H, emorragia intracerebrale superiore a 1 cm o eventi di ARIA ricorrenti sintomatici o radiograficamente moderati o severi.

Scheda per il paziente:

Elementi chiave rivolti al paziente/caregiver:

- La scheda per il paziente deve essere sempre tenuta con sé dal paziente/caregiver e deve essere condivisa con altri operatori sanitari coinvolti nel trattamento, comprese le situazioni di emergenza.
- Il trattamento con donanemab può causare anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA).
- I sintomi di ARIA possono includere mal di testa, confusione, capogiro, alterazioni della vista, nausea, afasia, debolezza o convulsioni.
- I pazienti devono consultare un medico o chiedere consiglio se si verificano sintomi di ARIA.
- Dati di contatto di emergenza del familiare o del caregiver.
- Dati di contatto del medico prescrittore.

Elementi chiave rivolti agli operatori sanitari coinvolti nel trattamento del paziente:

- ARIA (rilevata dalla risonanza magnetica) può causare deficit neurologici focali simili a quelli osservati in un ictus ischemico. Poiché le ARIA si verificano più comunemente nei primi 6 mesi di trattamento con donanemab, i medici che trattano l'ictus ischemico devono considerare se tali sintomi possono essere dovuti ad ARIA prima di somministrare una terapia trombolitica in un paziente in trattamento con donanemab (per ulteriori dettagli, vedere il paragrafo 4.4 del RCP di Kisunla ARIA e Trattamento antitrombotico concomitante).

Programma di accesso controllato

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i dettagli di un Programma di accesso controllato con ciascuna autorità nazionale competente e deve attuare tale programma a livello nazionale per garantire che un Programma di accesso controllato (CAP) promuova l'uso sicuro ed efficace di donanemab.

Il programma di accesso controllato comprende i seguenti principi chiave che saranno incorporati in ciascun sistema in tutti gli Stati Membri. Questi sono:

- 1) limitazione dell'accesso a donanemab a centri preselezionati e
- 2) attuazione di un sistema di registrazione per assistere gli operatori sanitari
 - i. nella valutazione dell'eleggibilità del paziente,
 - ii. nel fornire un rapido riferimento ai materiali educazionali, e
 - iii. nel confermare l'aderenza ai materiali.

Il CAP consente la preselezione dei centri con i criteri richiesti, dei medici prescrittori in grado di valutare l'eleggibilità per donanemab, l'accesso a un metodo convalidato per valutare la patologia amiloide cerebrale, l'accesso alle infusioni endovenose, l'accesso alla risonanza magnetica [programmata e non programmata] per monitorare ARIA e l'accesso ai test ApoE ε4. Seguirà la distribuzione del medicinale alle farmacie di questi centri selezionati con medici prescrittori affiliati, che hanno ricevuto materiale educativo per gli operatori sanitari sul trattamento con donanemab. I medici prescrittori all'interno di questi centri, prima che un paziente riceva donanemab, utilizzeranno il sistema di registrazione per

- attestare di aver ricevuto e compreso la guida educativa per gli operatori sanitari richiesta,
 - confermare che il paziente (anonimizzato) soddisfi i criteri di eleggibilità richiesti secondo l'etichettatura,
 - e verificare che il paziente sia stato informato in merito ai rischi di donanemab e che gli sia stata fornita la scheda per il paziente.
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Registro di sicurezza per la caratterizzazione di ARIA nei pazienti trattati con donanemab Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire uno studio osservazionale di registro per fornire dati sulla sicurezza di donanemab nella pratica di routine, con particolare attenzione alla caratterizzazione dell'incidenza e della gravità di ARIA sintomatiche (obiettivo primario) e di ARIA asintomatiche (obiettivo secondario). I pazienti con eventi di ARIA saranno seguiti per valutare gli interventi e le tempistiche di risoluzione (ARIA-E) o di stabilizzazione (ARIA-H), nonché gli esiti cognitivi a lungo termine e l'impatto sulla progressione della malattia. Inoltre, verrà descritta l'incidenza di eventi di ipersensibilità ed emorragia intracranica. L'emorragia intracranica sarà valutata anche nel sottogruppo di pazienti che ricevono una terapia antitrombotica o trombolitica concomitante.	Rapporto finale: 31 dicembre 2031
Studio secondario su database per caratterizzare i pazienti trattati con donanemab Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio eseguirà uno studio di coorte osservazionale utilizzando database secondari volto a fornire dati su donanemab nella pratica di routine. L'obiettivo di questo studio è la caratterizzazione dell'incidenza degli eventi di ipersensibilità e degli eventi di emorragia intracranica, la descrizione dell'utilizzo di donanemab e la valutazione di misure come la ricezione della risonanza magnetica, la popolazione di pazienti trattati e i paradigmi di dosaggio per supportare la valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio.	Rapporto finale: 31 dicembre 2030

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO - FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kisunla 350 mg concentrato per soluzione per infusione
donanemab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 350 mg di donanemab in 20 mL (17,5 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); sodio citrato (E 331); saccarosio; acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
350 mg/20 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Solo monouso.
Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1926/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (con Blue Box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kisunla 350 mg concentrato per soluzione per infusione
donanemab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 350 mg di donanemab in 20 mL (17,5 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); sodio citrato (E 331); saccarosio; acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
350 mg/20 mL
Confezione multipla: 2 (2 confezioni da 1) flaconcini.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Solo monouso
Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1926/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (privo di Blue Box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kisunla 350 mg concentrato per soluzione per infusione
donanemab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 350 mg di donanemab in 20 mL (17,5 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); sodio citrato (E 331); saccarosio; acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino da 20 mL. Il componente di una confezione multipla non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.

Solo monouso.

Non agitare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1926/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Lotto

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kisunla 350 mg concentrato sterile
donanemab
Per uso EV dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

350 mg/20 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kisunla 350 mg concentrato per soluzione per infusione donanemab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kisunla e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Kisunla
3. Come verrà somministrato Kisunla
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kisunla
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kisunla e a cosa serve

Il principio attivo di Kisunla è donanemab. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati farmaci anti-demenza. Donanemab è un anticorpo monoclonale, che agisce come una proteina che l'organismo produce naturalmente. Donanemab riconosce e si lega specificamente a una proteina chiamata beta amiloide, che è coinvolta nella malattia di Alzheimer. Legando le proteine beta amiloidi, il sistema immunitario dell'organismo viene stimolato e le rimuoverà.

Kisunla è usato per rallentare la progressione della malattia di Alzheimer negli adulti che hanno un accumulo anomalo di proteine beta amiloidi nel cervello, che hanno un disturbo cognitivo lieve (difficoltà a pensare, ricordare e prendere decisioni) o una lieve demenza (perdita della funzione intellettuale) a causa della malattia di Alzheimer e che sono portatori di una copia di un gene chiamato apolipoproteina E4, noto anche come ApoE ε4, o in adulti che non sono portatori di questo gene. Il medico eseguirà degli esami per assicurarsi che Kisunla sia adatto a lei.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Kisunla

Non usi Kisunla

- se è allergico a donanemab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se in precedenza ha avuto sanguinamento nel cervello o se la risonanza magnetica per immagini (RMI) mostra piccole macchie di sanguinamento o liquido nel cervello.
- se ha un problema di sanguinamento incontrollato.
- se sta assumendo medicinali (anticoagulanti) per prevenire la formazione di coaguli di sangue.
- se ha alterazioni e danni alla sostanza bianca del cervello, il tessuto chiaro contenente le fibre nervose (strutture simili a fili).
- se ha la pressione sanguigna alta non controllata.

- se non le è possibile sottoporsi a una risonanza magnetica perché ha paura degli spazi chiusi (claustrofobia), ha protesi metalliche o le è stato impiantato un dispositivo metallico per la gestione del ritmo cardiaco (pacemaker).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Kisunla.

Reazioni correlate all'infusione

Informi immediatamente l'operatore sanitario che le somministra Kisunla se manifesta una reazione allergica durante o subito dopo aver ricevuto l'infusione (flebo) di Kisunla. Questi sintomi includono arrossamento, brividi, nausea, vomito, sudorazione, mal di testa, costrizione toracica, respiro affannoso e variazioni della pressione sanguigna (vedere anche paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati).

Anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA)

Kisunla può causare un effetto indesiderato chiamato anomalie di imaging correlate all'amiloide (*Amyloid Related Imaging Abnormalities*, ARIA). Esistono due tipi di ARIA:

- Accumulo di liquidi in una o più aree del cervello (ARIA-E).
- Macchie di sanguinamento nel cervello o sulla superficie del cervello (ARIA-H).

ARIA è un effetto indesiderato che di solito si verifica all'inizio del trattamento, normalmente nelle prime 24 settimane di trattamento. La maggior parte delle persone non manifesta sintomi. Tuttavia, durante il trattamento con Kisunla si sono verificati casi di ARIA che hanno provocato sintomi gravi, alcuni di questi casi sono stati fatali. Questi casi di solito si sono verificati entro le prime 12 settimane di trattamento.

I sintomi di ARIA includono mal di testa, confusione, nausea, vomito, perdita di equilibrio, capogiro, tremore, alterazioni della vista, disturbi dell'uso della parola, convulsioni (crisi epilettiche).

Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi che potrebbero essere segni di ARIA.

ARIA è visibile con una risonanza magnetica cerebrale. Il medico predisporrà una risonanza magnetica entro 6 mesi prima di iniziare il trattamento, prima della seconda dose, prima della terza dose, prima della quarta dose e prima della settima dose. Deve essere eseguita una risonanza magnetica prima della dodicesima dose (a un anno di trattamento) se si è portatori di una copia del gene ApoE ε4 o se ha avuto ARIA durante il trattamento. Ulteriori risonanze possono essere eseguite in qualsiasi momento durante il trattamento se si verificano sintomi di ARIA.

A seconda dei risultati della risonanza magnetica, il medico può interrompere il trattamento con Kisunla. Questo può essere temporaneo o permanente.

Fattori di rischio genetici per ARIA

Alcune persone sono portatrici di uno specifico gene chiamato apolipoproteina E4 (ApoE ε4). Queste persone possono essere a maggior rischio di sviluppare ARIA. Il medico verificherà se lei è portatore di ApoE ε4 prima di iniziare il trattamento con Kisunla.

Altri fattori di rischio per ARIA

Le persone che hanno avuto un precedente sanguinamento nel cervello possono essere a maggior rischio di sviluppare ARIA. Il medico eseguirà una risonanza magnetica per verificare questa condizione prima di iniziare il trattamento con Kisunla.

Test per la tau

Il medico potrebbe eseguire un test per la tau se lo ritiene necessario. La tau è una specifica proteina presente nel cervello anch'essa coinvolta nella malattia di Alzheimer e Kisunla potrebbe funzionare meglio entro certi livelli di questa proteina.

Bambini e adolescenti

Kisunla non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Il suo uso non è stato studiato in questa fascia di età.

Sindrome di Down

Kisunla non deve essere usato nei pazienti con sindrome di Down con associata malattia di Alzheimer. Il suo uso non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Kisunla

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista prima che le venga somministrato Kisunla se sta assumendo medicinali (chiamati anticoagulanti) per prevenire la formazione di coaguli di sangue. Kisunla non deve essere utilizzato con questi medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Gli effetti di Kisunla nelle donne in gravidanza non sono noti. L'uso di Kisunla durante la gravidanza deve essere evitato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti indesiderati di Kisunla, come i sintomi di ARIA (ad esempio alterazioni della vista, alterazioni della coscienza e crisi epilettiche), possono influenzare la capacità del paziente di guidare veicoli e di usare macchinari.

Kisunla contiene sodio

Questo medicinale contiene 46 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni dose da 1 400 mg. Questo equivale al 2 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Prima che le venga somministrato, Kisunla viene mescolato con una soluzione che potrebbe contenere sodio. Parli con il medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

Kisunla contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 16 mg di polisorbato 80 per ogni dose da 1 400 mg equivalente a circa 0,23 mg/kg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Scheda per il paziente

Il medico le consegnerà una scheda per il paziente contenente importanti informazioni sulla sicurezza. È importante che conservi sempre questa scheda per il paziente e che la mostri al partner o a chi si prende cura di lei. La scheda per il paziente deve essere condivisa con altri operatori sanitari coinvolti nel trattamento, anche in situazioni di emergenza.

3. Come verrà somministrato Kisunla

Kisunla le sarà somministrato sotto la supervisione di un operatore sanitario. Prima di iniziare il trattamento con Kisunla, deve essere stato sottoposto a una risonanza magnetica del cervello negli ultimi 6 mesi e sarà sottoposto a un test per verificare se è portatore di ApoE ε4 (vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni).

Dose

All'inizio del trattamento con Kisunla, riceverà una dose da 350 mg con la prima infusione, una dose da 700 mg con la seconda infusione e una dose da 1 050 mg con la terza infusione, una volta ogni quattro settimane. La dose viene poi aumentata a 1 400 mg, e viene somministrata una volta ogni quattro settimane.

Kisunla viene somministrato tramite flebo nella vena del braccio (infusione endovenosa) nell'arco di almeno 30 minuti. Dopo ogni infusione sarà monitorato per reazioni allergiche per un minimo di 30 minuti.

Quando interrompere l'uso di Kisunla

Il medico deciderà per quanto tempo sarà trattato con Kisunla; tuttavia, la durata totale del trattamento con Kisunla non deve superare 18 mesi.

Se le viene somministrato più Kisunla di quanto deve

Questo medicinale sarà somministrato da un operatore sanitario. Se pensa che le sia stato accidentalmente somministrato troppo Kisunla, deve contattare il medico.

Se dimentica o salta una dose di Kisunla

Se dimentica o salta un appuntamento per ricevere Kisunla, prenda un altro appuntamento il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se manifesta i seguenti effetti indesiderati:

Più di 1 persona su 10 può manifestare i seguenti effetti indesiderati:

Casi di ARIA che hanno provocato sintomi gravi, alcuni di questi casi sono stati fatali. I sintomi includono mal di testa, confusione, nausea, vomito, perdita di equilibrio, capogiro, tremore, alterazioni della vista, disturbi del linguaggio, leggera confusione mentale, alterazioni della coscienza, crisi epilettiche.

Fino a 1 persona su 100 può manifestare i seguenti effetti indesiderati:

Una reazione allergica durante o subito dopo la somministrazione di questo medicinale. I sintomi includono rossore, brividi, nausea, sudorazione, mal di testa, costrizione toracica, respirazione difficoltosa, dolori muscolari, variazioni della pressione sanguigna.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si verifica durante l'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

Effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Rigonfiamento o accumulo di liquidi nel cervello (ARIA-E)
- Sanguinamento o accumulo di ferro nel cervello (ARIA-H)
- Mal di testa

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Sanguinamento nel cervello
- Nausea
- Vomito
- Reazioni allergiche e altre reazioni dovute all'infusione.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Reazione allergica improvvisa e grave con difficoltà respiratorie, gonfiore, leggera confusione mentale, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza (reazione anafilattica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kisunla

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare o agitare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Kisunla può essere conservato non refrigerato per un massimo di 3 giorni a temperatura ambiente fino a 25°C.

Questo medicinale non deve essere usato se è torbido o se sono presenti particelle visibili.

Kisunla non deve essere gettato via nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. L'operatore sanitario è responsabile del corretto smaltimento di qualsiasi prodotto non utilizzato. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kisunla

- Il principio attivo è donanemab.
Ogni flaconcino contiene 350 mg di donanemab in 20 mL (17,5 mg/mL)
- Gli altri componenti sono acido citrico (E 330); polisorbato 80 (E 433); sodio citrato (E 331); saccarosio; acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Kisunla contenuto della confezione

Kisunla concentrato per soluzione per infusione è una soluzione in un flaconcino di vetro trasparente. Il colore può variare da incolore a leggermente giallo fino a leggermente marrone. Confezioni da 1 flaconcino e confezione multipla da 2 (2 confezioni da 1) flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati in modo chiaro.

Diluizione prima dell'infusione endovenosa

1. Preparare la soluzione per l'infusione utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della soluzione preparata.
2. Lasciare che donanemab raggiunga la temperatura ambiente per circa 30 minuti prima della preparazione.
3. Ispezionare il contenuto del flaconcino. Il concentrato deve essere limpido, da incolore a leggermente giallo fino a leggermente marrone e privo di particelle visibili. In caso contrario, deve essere scartato.
4. Prelevare il volume richiesto di donanemab utilizzando un ago di dimensioni adeguate e trasferirlo nella sacca per infusione.
 - Per 350 mg di donanemab: 20 mL
 - Per 700 mg di donanemab: 40 mL
 - Per 1 050 mg di donanemab: 60 mL
 - Per 1 400 mg di donanemab: 80 mL

Il concentrato deve essere diluito solo in sacche per infusione contenenti una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). La concentrazione finale dopo la diluizione è compresa tra circa 4 mg/mL e circa 10 mg/mL. Utilizzare solo una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per diluizione.

5. Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare.

Somministrazione della soluzione diluita

6. Il set per la somministrazione endovenosa (linea di infusione) deve essere collegato alla sacca endovenosa preparata e la linea deve essere caricata. L'infusione deve essere somministrata per almeno 30 minuti.
7. Al termine dell'infusione, per garantire la somministrazione di una dose completa, la linea di infusione deve essere lavata con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). Il lavaggio deve essere somministrato alla stessa velocità utilizzata per la somministrazione di Kisunla. Il tempo necessario per eliminare la soluzione di Kisunla dalla linea di infusione va ad aggiungersi al tempo minimo di infusione di 30 minuti.
8. Osservare il paziente dopo l'infusione per un minimo di 30 minuti.