

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisunla 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone 20 ml yra 350 mg donanemabo (17,5 mg/ml).

Donanemabas yra rekombinantinis monokloninis humanizuotas antikūnas, pagamintas kininių žiurkėnukų kiaušidžių (angl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) ląstelėse.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename 20 ml flakone yra 11,5 mg natrio ir 4 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Tirpalas yra nuo skaidraus iki opalescuojančio, nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvos arba šiek tiek rusvos spalvos, kurio pH yra 5,5 – 6,5, o osmoliariškumas – maždaug 300 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Donanemabas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra kliniškai diagnozuotas lengvas kognityvinis sutrikimas ar nesunki demencija dėl Alzheimerio ligos (ankstyva simptominė Alzheimerio liga), kurie yra heterozigotiniai apolipoproteino E ε4 (ApoE ε4) alelio nešiotojai arba neturi ApoE ε4 alelio ir turi patvirtintą amiloido patologiją (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti turi gydytojas, turintis Alzheimerio ligos (AL) diagnozavimo ir gydymo patirties, turintis galimybę laiku skirti magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Donanemabas turi būti skiriamas prižiūrint daugiadisciplinei komandai, apmokytai nustatyti, stebėti ir valdyti su amiloidu susijusias vaizdinių tyrimų anomalijas (angl. *amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA) ir turinčiai patirties diagnozuoti ir valdyti su infuzija susijusias reakcijas (ISR).

Donanemabu gydomiems pacientams reikia duoti paciento kortelę ir juos reikia informuoti apie donanemabo keliamą riziką (taip pat žr. pakuotės lapelį).

ApoE ε4 tyrimas

ApoE ε4 genotipą reikia nustatyti, naudojant CE ženklų pažymėtą *in vitro* diagnostinę (IVD) priemonę, turinčią atitinkamą numatytąją paskirtį. Jeigu CE ženklų pažymėtos IVD nėra, reikia naudoti kitą validuotą testą (žr. 5.1 skyrių).

ApoE ε4 būklę reikia nustatyti prieš pradedant gydymą donanemabu, kad būtų galima įvertinti *ARIA* atsiradimo riziką (žr. 4.1 ir 4.4 skyrius). Prieš atliekant tyrimą, pacientus reikia tinkamai konsultuoti ir gauti informuoto asmens sutikimą pagal nacionalines arba vietines gaires, jei taikytina.

Dozavimas

Beta amiloido požymius, atitinkančius AL, reikia patvirtinti validuotu tyrimu (pvz., pozitronų emisijos tomografijos [PET] skenavimu, smegenų [cerebrospinalinio] skysčio [CSS] arba kitu tinkamu tyrimu).

Donanemabą reikia skirti kas 4 savaites. Rekomenduojama donanemabo dozė: pirmoji – 350 mg, antroji – 700 mg, trečioji – 1 050 mg, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites. Gydymą reikia tęsti tol, kol išnyksta amiloidinės plokštelės (t. y. 6 arba 12 mėnesių, žr. 5.1 skyrių), tai patvirtinus validuotu metodu. Ilgiausia gydymo trukmė – 18 mėnesių, kurios negalima viršyti net tuo atveju, kai plokštelių išnykimas nepatvirtinamas.

Reikia reguliariais intervalais pakartotinai įvertinti individualų gydymo naudos ir rizikos santykį bei atsižvelgti į ligos progresavimo greitį.

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą nesibaigus maksimaliam 18 mėnesių gydymo laikotarpiui, jei pacientų liga progresuoja iki vidutinio sunkumo AL.

Praleista dozė

Praleidus infuziją, reikia kuo greičiau atnaujinti tos pačios dozės vartojimą kas 4 savaites.

Stebėjimas, dozavimo pertraukimas ar gydymo nutraukimas dėl su amiloidu susijusių vaizdinių tyrimų anomalijų

Donanemabas gali sukelti *ARIA*, kurios gali būti apibūdinamos kaip *ARIA* su edema (*ARIA-E*), kurių atveju MRT gali būti stebima galvos smegenų edema arba skysčio kaupimasis smegenų vagoose, ir kaip *ARIA* su hemosiderino sankaupomis (*ARIA-H*), kurios apima mikrohemoragijas ir paviršinę siderozę. Be *ARIA* donanemabu gydytiems pacientams buvo nustatyta didesnių kaip 1 cm skersmens intracerebrinio kraujavimo atvejų.

Prieš pradedant gydymą donanemabu, turi būti neseniai atlikta (per 6 mėnesių laikotarpį) galvos smegenų MRT, kad būtų galima įvertinti iki gydymo buvusias *ARIA*. MRT reikia kartoti prieš antrąją dozę (praėjus 1 mėnesiui), prieš trečiąją dozę (praėjus 2 mėnesiams), prieš ketvirtąją dozę (praėjus 3 mėnesiams) ir prieš septintąją dozę (praėjus 6 mėnesiams). Papildomą MRT tyrimą praėjus vieneriems metams (prieš dvyliktąją dozę) reikia atlikti pacientams, kurie turi *ARIA* rizikos veiksnių (pvz., heterozigotiniams ApoE ε4 nešiotojams), ir (arba) pacientams, kuriems anksčiau gydymo metu buvo pasireiškę *ARIA* reiškiniai. Jeigu pacientui bet kuriuo gydymo metu atsiranda *ARIA* rodančių simptomų, būtinas klinikinis ištyrimas, įskaitant MRT (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimo pertraukimo ar gydymo nutraukimo pacientams, kuriems pasireiškia *ARIA-E* ar *ARIA-H*, rekomendacijos pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems pasireiškia *ARIA-E* ar *ARIA-H*

Klinikinis simptomas	<i>ARIA-E</i> ar <i>ARIA-H</i> sunkumas ^a , remiantis MRT		
	Nesunkus	Vidutinio sunkumo	Sunkus
Simptomų nėra	Apsvarstyti dozavimo pertraukimo galimybę	Sustabdyti dozavimą	Vartojimą nutraukti
Yra simptomų	Sustabdyti dozavimą	Sustabdyti dozavimą	Vartojimą nutraukti

^a *ARIA* MRT radiografinio sunkumo klasifikavimo kriterijus žr. 2 lentelėje.

Simptomų nesukeliančių nesunkių *ARIA* atveju reikia apsvarstyti dozavimo sustabdymo galimybę, atsižvelgiant į radiologinius *ARIA* požymius, *ARIA* epizodų skaičių ir klinikinę būklę.

Simptomų nesukeliančio vidutinio sunkumo arba simptomus sukeliančio nesunkaus ar vidutinio sunkumo *ARIA* atvejais dozavimą reikia pertraukti iki tol, kol MRT radiografiniai pokyčiai išnyksta (*ARIA-E*) arba stabilizuojasi (*ARIA-H*) ir išnyksta simptomai, jei jų buvo. Praėjus 2–4 mėnesiams po pradinio diagnozavimo, reikia atlikti kontrolinę MRT, kad būtų įvertinta, ar liga išnyko (*ARIA-E*) arba stabilizavosi (*ARIA-H*). Po to, kai *ARIA-E* išnyksta ir *ARIA-H* stabilizuojasi, atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, įskaitant pakartotinį rizikos veiksnių įvertinimą, vartojimas gali būti atnaujintas arba nutrauktas visam laikui (žr. 4.4 skyrių). *ARIA-E* atveju galima apsvarstyti įprastinį palaikomąjį gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais (žr. 4.8 skyrių).

Jei radiografiškai arba simptomiškai diagnozuojamos sunkios *ARIA-E* arba *ARIA-H*, gydymą donanemabu reikia nutraukti visam laikui.

Jeigu buvo pasireiškęs kliniškai sunkus *ARIA-E*, sunkus *ARIA-H* arba didesnis nei 1 cm intracerebrinis kraujavimas, gydymas donanemabu taip pat turi būti nutrauktas visam laikui.

Ar tęsti dozavimą pacientams, kuriems *ARIA* pasikartoja, reikia spręsti, atsižvelgiant į klinikinę nuomonę. Jeigu simptominiai arba radiografiniai vidutinio sunkumo ar sunkių *ARIA* reiškiniai kartojasi, gydymas donanemabu turi būti nutrauktas.

Ypatingos populiacijos

Inkstų ir (ar) kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems pasireiškia inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Donanemabas nėra skirtas vaikų populiacijai Alzheimerio ligai gydyti.

Vartojimo metodas

Donanemabas leidžiamas tik į veną. Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Praskiestą tirpalą reikia suleisti ne greičiau kaip per 30 minučių. Pacientus po infuzijos reikia stebėti ne trumpiau kaip 30 minučių. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pradinio MRT tyrimo duomenimis, yra buvęs intracerebrinis kraujavimas, daugiau nei 4 mikrohemoragijos, paviršinė siderozė ar vazogeninė edema (*ARIA-E*) arba kitos galvos smegenų amiloidinės angiopatijos (angl. *cerebral amyloid angiopathy, CAA*) apraiškos (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, turintys kraujavimo sutrikimų, kurie yra nepakankamai kontroliuojami.
- Pradėti gydymą pacientams, kuriems skiriamas gydymas antikoaguliantais (žr. 4.4 skyrių).
- Sunki baltosios galvos smegenų medžiagos liga (žr. 4.4 skyrių).
- Skirti pacientams, kurių hipertenzija yra blogai kontroliuojama.
- Būklės, kurioms esant, negalima atlikti MRT tyrimo, įskaitant klaustrofobiją ar metalinius (feromagnetinius) implantus ir (ar) širdies stimuliatorių.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Kontroliuojamos prieigos programa

Siekiant skatinti saugų ir veiksmingą donanemabo vartojimą, visų pacientų gydymas turėtų būti pradedamas per centrinę registracijos sistemą, kuri įdiegiama kaip kontroliuojamos prieigos programos dalis.

Edukacinė medžiaga

Vaistinių preparatų skiriantieji gydytojai turi būti susipažinę su edukacine medžiaga, skirta *ARIA* atpažinimui ir valdymui, ir aptarti gydymo donanemabu naudą ir riziką su pacientu ir (ar) jo globėju. Su pacientu taip pat reikia aptarti MRT tyrimą ir nepageidaujamų reakcijų požymius ar simptomus bei kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Pacientui reikia duoti paciento kortelę ir nurodyti ją visą laiką turėti su savimi.

Beta amiloido patologija

Prieš pradėdant gydymą, atlikus atitinkamą tyrimą, reikia patvirtinti, kad yra beta amiloido patologija.

Su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (angl. *amyloid-related imaging abnormalities, ARIA*)

ARIA-H dažniausiai pasireiškia kartu pasireiškiant *ARIA-E*.

Atliekant donanemabo klinikinius tyrimus, *ARIA* buvo stebėtos labai dažnai. Dažniausiai *ARIA* pasireiškia gydymo pradžioje ir paprastai nesukelia simptomų. Jeigu pasireiškia, su *ARIA* susiję simptomai, apie kuriuos buvo pranešta, gali apimti galvos skausmą, sumišimą, pykinimą, vėmimą, nestabilumą, galvos svaigimą, tremorą, regos sutrikimus, kalbos sutrikimus, kognityvinių funkcijų pablogėjimą, sąmonės pokyčius ir traukulius. Su *ARIA* susiję simptomai paprastai išnyksta laikui bėgant (žr. 4.8 skyrių). Po pirmojo *ARIA* atvejo, atnaujinus gydymą donanemabu, sutrikimas labai dažnai pasikartoja: 24,3 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas *ARIA-E*, ir 35,9 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas *ARIA-H* (žr. 4.8 skyrių). Buvo stebėta sunkių *ARIA* atvejų ir kai kurie jų buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių). *ARIA* galima aptikti MRT ir, nors *ARIA-E* paprastai išnyksta atliekant kartotinius vaizdinimo tyrimus, *ARIA-H* gali išlikti ir stabilizuotis.

Dauguma *ARIA* atvejų pirmą kartą buvo pastebėti per 24 savaites nuo gydymo pradžios. Dauguma sunkių *ARIA* atvejų prasidėjo per 12 savaičių nuo gydymo pradžios. Gydymo donanemabu laikotarpiu turi būti galimybė skirti MRT. Atsižvelgiant į jau esamus rizikos veiksnius, pacientams, kuriems gali būti skiriamas amiloidą veikiantis gydymas, taip pat kyla spontaninių *ARIA* rizika. *ARIA* reikia vertinti kaip galimą neurologinių simptomų etiologiją.

Prieš priimant sprendimą pradėti gydymą donanemabu, reikia apsvarstyti AL gydymo donanemabu naudą ir galimą sunkių su *ARIA* susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.8 skyrių).

Stebėjimas dėl ARIA naudojant MRT

Galvos smegenų MRT reikia atlikti pradėdant gydymą ir rekomenduojama periodiškai stebėti MRT duomenis (žr. 4.2 skyrių). Rekomenduojamas sustiprintas klinikinis budrumas dėl *ARIA* pirmąsias 24 gydymo donanemabu savaites.

Jeigu pacientui atsiranda *ARIA* rodančių simptomų (žr. 4.8 skyrių), būtinas klinikinis ištyrimas, įskaitant papildomą MRT tyrimą (žr. 4.2 skyrių ir 4.4 skyriuje skyrelį „Su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (angl. *Amyloid-related imaging abnormalities, ARIA*)”).

Dozavimo pertraukimo ir gydymo nutraukimo pacientams, kuriems pasireiškia ARIA, rekomendacijos
Pasireiškus *ARIA-H* simptomams, dažnai kartu būna *ARIA-E* ir yra gydoma kaip *ARIA-E*.

Dozavimo pertraukimo ir gydymo nutraukimo pacientams, kuriems pasireiškia *ARIA-E* ar *ARIA-H*, rekomendacijos pateiktos 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu pasireiškia sunki *ARIA-E*, sunki *ARIA-H*, didesnis kaip 1 cm intracerebrinis kraujavimas arba atsinaujinantys simptominiai ar radiografiniai vidutinio sunkumo ar sunkūs *ARIA* reiškiniai, gydymas donanemabu turi būti nutrauktas visam laikui.

Radiografinis sunkumas

ARIA, susijusio su gydymu donanemabu, radiografinis sunkumas klasifikuojamas pagal 2 lentelėje nurodytus kriterijus.

2 lentelė. *ARIA* MRT klasifikacijos kriterijai

ARIA tipas	Radiografinis sunkumas		
	Nesunkus	Vidutinio sunkumo	Sunkus
<i>ARIA-E</i>	Vienas < 5 cm dydžio <i>FLAIR</i> hiperintensyvumo židiny, besiribojantis su vaga ir (ar) žievės ir (ar) požiečio baltąja medžiaga.	5-10 cm viename didžiausiame matmenyje arba daugiau kaip 1 <i>FLAIR</i> hiperintensyvumo židiny, kurių matmuo yra < 10 cm.	> 10 cm <i>FLAIR</i> hiperintensyvumas su susijusio vingio paburkimu ir vagos išnykimu. Gali būti nustatytas vienas ar daugiau atskirų (nepriklausomų) židinių.
<i>ARIA-H</i> mikrohemoragijos	≤ 4 naujų įvykusių mikrohemoragijų.	5 - 9 naujos įvykusios mikrohemoragijos	≥ 10 naujų įvykusių mikrohemoragijų
<i>ARIA-H</i> paviršinė siderozė	1 naujas ar padidėjęs paviršinės siderozės židiny.	2 nauji ar padidėję paviršinės siderozės židiniai.	> 2 naujų ar padidėjusių paviršinės siderozės židinių.

Santrumpos: *FLAIR* = angl. *fluid-attenuated inversion recovery* = susilpninto skysčio inversijos atkūrimas; *ARIA-E* = angl. *amyloid-related imaging abnormalities-oedema / effusions* = su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (edema ir (ar) efuzija); *ARIA-H* = angl. *amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage / hemosiderin deposition* = su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (kraujavimas ir (ar) hemosiderino sankaupos).

ApoE ε4 nešiojimo būklė ir ARIA rizika

ARIA-E ar *ARIA-H*, įskaitant sunkias ir simptomus sukeliančias *ARIA*, ApoE ε4 nešiotojams pasireiškia dažniau (homozigotiniams dažniau nei heterozigotiniams) palyginti su alelio neturinčiais. Donanemabas neskirtinas homozigotiniams ApoE ε4 nešiotojams (žr. 4.1 skyrių). ApoE ε4 nešiojimo būklę reikia ištirti prieš pradėdant gydymą ir pacientus reikia informuoti apie *ARIA* pasireiškimo riziką (žr. 4.2 skyrių). Prieš tiriant, vaistinių preparatų skiriantysis gydytojas turi aptarti su pacientais *ARIA* rizikos priklausomybę nuo genotipo.

Didesnė intracerebrinio kraujavimo rizika

Reikia būti atsargiems, svarstant dėl pacientų, turinčių rizikos veiksnių, kurie rodo didesnę intracerebrinio kraujavimo riziką, gydymo donanemabu.

Donanemabu gydytiems pacientams nustatyta didesnė kaip 1 cm skersmens intracerebrinio kraujavimo atvejų, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Kartu skiriamas antitrombozinis gydymas

Donanemabo klinikinių tyrimų metu buvo leidžiama pradėdant tyrimą vartoti antitrombozinius vaistinius preparatus (acetilsalicilo rūgštį, kitus trombocitų funkciją slopinančius vaistinius preparatus

ar antikoagulantus). Dauguma antitrombozinių vaistinių preparatų ekspozicijos atvejų buvo vartojama acetilsalicilo rūgštis.

Pacientams, vartojantiems donanemabą ir antitrombozinį vaistinių preparatą (acetilsalicilo rūgštį, kitokių trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų ar antikoagulantų), *ARIA* atvejai nepadažnėjo. Įvykių skaičius ir ribota antitrombozinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje nėra acetilsalicilo rūgšties, ekspozicija neleidžia padaryti galutinių išvadų apie *ARIA* ar intracerebrinio kraujavimo riziką pacientams, vartojantiems antitrombozinius vaistinius preparatus.

Pacientams, vartojantiems donanemabą, ir pacientams, vartojantiems antitrombozinių vaistinių preparatų gydymo donanemabu metu, buvo užregistruota didesnių kaip 1 cm skersmens intracerebrinio kraujavimo atvejų, todėl pacientui, kuris jau gydomas donanemabu, skiriant antitrombozinių arba trombolizinių vaistinių preparatų (pvz., audinių plazminogeno aktyvatorių), reikia imtis papildomų atsargumo priemonių.

- Jei gydymo donanemabu metu reikia pradėti vartoti antikoagulantus (pvz., dėl įvykusios arterijų trombozės, ūminės plaučių embolijos ar kitos gyvybei pavojingos indikacijos), donanemabo vartojimą reikia sustabdyti. Donanemabo vartojimą leidžiama atnaujinti, kai nelieka medicininių indikacijų gydyti antikoaguliantais. Leidžiama kartu vartoti aspiriną ir kitus trombocitų funkciją slopinančius vaistinius preparatus.
- Nors klinikinių tyrimų metu buvo tik ribota trombolizinių vaistinių preparatų ekspozicija, tikėtina rizika, kad vartojant kartu su trombolizininiais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti sunkus intrakranijinis kraujavimas. Reikia vengti trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo, išskyrus atvejus, kai yra tiesiogiai pavojų gyvybei keliančių indikacijų ir nėra kito gydymo (pvz., plaučių embolija su hemodinamikos sutrikimu), o laukiama nauda gali persverti rizikas. Gydytojas specialistas ir pacientas turėtų dar kartą individualiai apsvarstyti gydymo naudą ir riziką.

ARIA gali sukelti židininį neurologinį deficitą, panašų į tą, kuris pasireiškia išeminio insulto atveju. Pacientą dėl išeminio insulto gydantys gydytojai, prieš skirdami trombolizinę terapiją donanemabu gydomam pacientui, turi apsvarstyti, ar tokie simptomai gali būti susiję su *ARIA*. MRT arba kraujagyslių okliuzijos nustatymas gali padėti atskirti, ar priežastis yra išeminis insultas, o ne *ARIA*, ir nurodyti, kada tinka skirti trombolizinių vaistinių preparatų ar tromboektomiją.

Gydymo donanemabu negalima pradėti pacientams, kurie jau gydomi antikoaguliantais (žr. 4.3 skyrių).

Kiti ARIA ir intracerebrinio kraujavimo rizikos veiksniai

Remiantis donanemabo klinikinių tyrimų duomenimis, donanemabo saugumas pacientams, kurių prieš gydymą atliktoje MRT buvo nustatyta *ARIA-E*, daugiau nei 4 mikrohemoragijos, daugiau nei 1 paviršinės siderozės židiny, sunki baltosios galvos smegenų medžiagos liga arba didesnis nei 1 cm intracerebrinis kraujavimas, nenustatytas (žr. 4.3 skyrių).

Buvo pastebėta, kad *ARIA* dažniau pasireiškė pacientams, kurie prieš gydymą turėjo mikrohemoragijų ir (ar) paviršinę siderozę galvos smegenyse. Gydymas donanemabu yra kontraindikuotinas pacientams, kurie prieš pradedant gydymą turi paviršinę siderozę, ir pacientams, turintiems daugiau nei 4 pradines mikrohemoragijas (žr. 4.3 skyrių).

ApoE ε4 alelio nešiojimas yra susijęs su *CAA*, kurios atveju intracerebrinio kraujavimo rizika yra didesnė.

Individualus naudos ir rizikos santykis, atsižvelgiant į tau patologiją

Naudos ir rizikos santykis priklauso nuo pradinio *tau* baltymo kiekio. Pastebėta, kad veiksmingumas pacientams, kuriems yra nustatytas mažas ir vidutinis *tau* baltymo kiekis, palyginti su pacientais, kuriems nustatytas didelis *tau* baltymo kiekis, yra gerokai didesnis (žr. 5.1 skyrių). Klinikinis veiksmingumas pacientams, kurie neturi arba turi tik mažą *tau* baltymo kiekį, nenustatytas. Į *tau*

patologinio tyrimo, jeigu toks buvo atliktas, duomenis reikia atsižvelgti, įvertinant naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui.

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant donanemabą, buvo dažnai stebėtos su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Nedažnai atvejais šios reakcijos gali būti sunkios ar kelti pavojų gyvybei ir (ar) apimti anafilaksiją. Jos paprastai pasireiškia leidžiant infuziją arba per 30 minučių po infuzijos. Su infuzija susijusių reakcijų požymiai ar simptomai gali būti: paraudimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, prakaitavimas, galvos skausmas, veržimas krūtinėje, dusulys ir kraujospūdžio pokyčiai.

Pasireiškus sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms, donanemabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą pagal klinikines indikacijas.

Imunogeniškumas

Remiantis placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, 88,1 % donanemabu gydytų pacientų susiformavo antikūnai prieš vaistinį preparatą (APV) ir visi pacientai, kuriems buvo aptikti APV, turėjo neutralizuojančiųjų antikūnų. Visi pacientai, kuriems kilo su infuzija susijusių reakcijų, turėjo APV. Didesni APV titrai buvo susiję su didesniu su infuzija susijusių reakcijų ir (ar) greito tipo padidėjusio jautrumo reiškinių dažnumu.

Pacientai, kurie buvo pašalinti iš klinikinių tyrimų (taip pat žr. 5.1 skyrių)

Dauno sindromas gali būti susijęs su didesniu *CAA* ir *ARIA* atvejų dažnumu. Pacientai, turintys Dauno sindromą, nebuvo tirti donanemabo klinikinių tyrimų metu. Donanemabo saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams nežinomas.

Natris

Vienoje 1 400 mg šio vaistinio preparato dozėje yra 46 mg natrio. Tai atitinka 2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Kai ruošiant infuziją naudojamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas, natrio kiekis natrio chlorido skiediklyje yra nuo 53 mg (ruošiant 350 mg dozę, praskiedus iki 10 mg/ml) iki 956 mg (ruošiant 1 400 mg dozę, praskiedus iki 4 mg/ml), t. y. nuo 3 % iki 48 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos. Šis kiekis papildo vaistiniame preparate esantį kiekį.

Polisorbatas 80

Kiekvienoje 1 400 mg šio vaistinio preparato dozėje yra 16 mg polisorbato 80. Tai atitinka maždaug 23 mg/kg. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į donanemabo savybes, farmakokinetinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nesitikima.

Donanemabą vartojantiems pacientams pasireiškė *ARIA-H* ir didesnis nei 1 cm skersmens intracerebrinis kraujavimas. Todėl svarstant skirti antitrombozinių vaistinių preparatų, reikia būti atsargiems, nes intracerebrinio kraujavimo rizika vartojant donanemabą gali būti didesnė (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie donanemabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Turimų įrodymų visuma tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo sumetimais, nėštumo metu donanemabo geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar donanemabo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Žinoma, kad žmogaus imunoglobulinas G (IgG) išsiskiria į motinos pieną pirmosiomis savaitėmis po gimdymo, kurio koncentracija netrukus po to sumažėja iki mažos. Todėl pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams šį trumpą laikotarpį negalima atmesti. Vėliau, galima apsvarstyti donanemabo vartojimą žindymo laikotarpiu tik esant klinikiniam poreikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie donanemabo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais, kurių metu būtų tirtas donanemabas dėl galimo vaisingumo sutrikdymo, neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jei atsiranda neurologinis deficitas (pvz.: regos sutrikimai, sąmonės pokyčiai ir priepuoliai), donanemabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamojo pagrindžio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, turintys lengvą kognityvinį sutrikimą dėl Alzheimerio ligos arba sergantys nesunkia Alzheimerio liga, duomenimis (žr. 5.1 skyrių), iš viso 853 suaugusiems tiriamiesiems buvo suleista bent viena donanemabo dozė. Iš jų, 710 dalyvių buvo susiję su populiacija, kuriai skirtinas šis gydymas (indikuotina populiacija – heterozigotiniai ApoE ε4 nešiotojai ir šio alelio neturintys tiriamieji).

Atsižvelgiant į donanemabu gydytų pacientų ApoE ε4 nešiojimo būklę, 29,9 % (255 iš 853) neturėjo šio alelio, 53,0 % (452 iš 853) buvo heterozigotiniai ir 16,8 % (143 iš 853) homozigotiniai alelio nešiotojai. Išskyrus *ARIA* atvejus, visų genotipų saugumo duomenys buvo panašūs.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pagrindžio tyrimo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo *ARIA-E* (20,6 %), *ARIA-H* (27,6 %) ir galvos skausmas (14,6 %). Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo: sunkios *ARIA-E* (1,3 %), sunkios *ARIA-H* (0,3 %) ir sunkus padidėjęs jautrumas, įskaitant su infuzija susijusias reakcijas (0,4 %). Nedažniais atvejais buvo pranešta apie anafilaksiją (0,4 %) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu vartojant donanemabą pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos (3 lentelė) yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos atsižvelgiant į jų dažnį, pirmiausiai nurodant dažniausiai pasitaikančias reakcijas. Be to, atitinkama kiekvienos reakcijos dažnio kategorija yra apibūdinama taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	<i>ARIA-E</i> ^{a,b} <i>ARIA-H</i> ^{a,b} Mikrohemoragija Paviršinė siderozė Galvos skausmas	Intrakranijinis kraujavimas ^c	
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas Vėmimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusi reakcija ^d Padidėjęs jautrumas	Anafilaksinė reakcija

^a MRT įvertinimas.

^b Simptomai gali būti: galvos skausmas, sumišimas, pykinimas, vėmimas, nestabilumas, galvos svaigimas, tremoras, regos sutrikimai, kalbos sutrikimai, pažinimo funkcijos pablogėjimas, sąmonės pokyčiai ir traukuliai.

^c Apima subdūrinę hematomą, subarachnoidinę hemoragiją, intracerebrinį kraujavimą, hemoraginį insultą ir cerebrovaskulinius reiškinius.

^d Su infuzija susijusių reakcijų ir padidėjusio jautrumo požymiai ir simptomai gali būti: paraudimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, prakaitavimas, galvos skausmas, veržimo krūtinėje pojūtis, dusulys ir kraujospūdžio pokyčiai.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos populiacijoje, kurioje skirtinas šis gydymas

Remiantis placebo kontroliuojamojo pagrindžiamojo tyrimo, kurio metu buvo gydoma pagal planą skiriant 700 mg kas 4 savaites pirmąsias 3 dozes, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites, duomenimis, *ARIA* (*ARIA-E* arba *ARIA-H*) pasireiškė 33 % (234 iš 710) donanemabu gydytų heterozigotinių *ApoE ε4* nešiotų ir šio alelio neturinčių tiriamųjų, palyginti su 13,5 % (98 iš 728) heterozigotinių *ApoE ε4* nešiotų ir šio alelio neturinčių tiriamųjų placebo grupėje. Sunkūs *ARIA* reiškiniai pasireiškė 1,4 % (10 iš 710) donanemabu gydytų pacientų. Mirtinos *ARIA* dėl donanemabo atvejai pagrindžiamojo tyrimo metu buvo nedažni (0,4 %, trys pacientai). Su *ARIA-E* susiję klinikiniai simptomai išnyko maždaug 80 % pacientų. *ARIA-E* simptomai gali būti: galvos skausmas, sumišimas, pykinimas, vėmimas, nestabilumas, galvos svaigimas, tremoras, regos sutrikimai, kalbos sutrikimai, pažinimo funkcijos pablogėjimas, sąmonės pokyčiai ir priepuoliai.

ARIA-E pasireiškė 20,6 % (146 iš 710) donanemabu gydytų heterozigotinių *ApoE ε4* nešiotų ir šio alelio neturinčių tiriamųjų, palyginti su 1,8 % (13 iš 728) pacientų placebo grupėje. Didžiausias nustatytas radiografinis *ARIA-E* sunkumas buvo toks: nesunkus 6,2 % (44 iš 710) pacientų, vidutinio sunkumo – 12,7 % (90 iš 710) pacientų ir sunkus – 1,4 % (10 iš 710) pacientų. Simptomus sukeliantis *ARIA-E* pasireiškė 5,6 % (40 iš 710) donanemabu pagrindžiamojo tyrimo metu gydytų pacientų. Laikotarpio iki *ARIA-E* išnykimo mediana buvo maždaug 8,3 savaitės. Maždaug 24,3 % (35 iš 144) donanemabu gydytų pacientų, kuriems pasireiškė *ARIA-E*, patyrė kartotinių *ARIA-E* epizodų.

ARIA-H pasireiškė 27,6 % (196 iš 710) donanemabu gydytų heterozigotinių *ApoE ε4* nešiotų ir šio alelio neturinčių tiriamųjų, palyginti su 12,2 % (89 iš 728) pacientų, vartojančių placebo. Didžiausias nustatytas radiografinis *ARIA-H* sunkumas buvo toks: nesunkus 14,4 % (102 iš 710) pacientų, vidutinio sunkumo – 5,5 % (39 iš 710) pacientų ir sunkus – 7,6 % (54 iš 710) pacientų. Simptomus sukeliantis *ARIA-H* pasireiškė 1,1 % (8 iš 710) donanemabu gydytų pacientų, palyginti su 0,3 % (2 iš 728) pacientų, vartojančių placebo. Izoliuotos *ARIA-H* (t. y., *ARIA-H* pacientams, kuriems kartu nepasireiškė *ARIA-E*) buvo stebėtos 12,4 % (88 iš 710) donanemabu gydytų pacientų, palyginti su 11,5 % (84 iš 728) vartojusių placebo. Maždaug 35,9 % (70 iš 195) donanemabu gydytų pacientų, kuriems pasireiškė *ARIA-H*, patyrė kartotinių *ARIA-H* epizodų.

Dauguma pirmųjų *ARIA* radiografinių reiškinių placebo kontroliuojamuose tyrimuose įvyko gydymo pradžioje (per 24 savaites nuo gydymo pradžios), nors *ARIA* gali pasireikšti bet kuriuo laiku ir pacientas gali patirti daugiau nei vieną epizodą.

Pasireiškus *ARIA-E*, gali būti skiriamas įprastinis palaikomasis gydymas, įskaitant gydymą kortikosteroidais, tačiau gydymo veiksmingumas nenustatytas.

Intrakranijinis kraujavimas populiacijoje, kurioje skirtinas šis gydymas

Buvo pranešta, kad intrakranijinis kraujavimas po gydymo donanemabu pasireiškė 1,4 % (10 iš 710) heterozigotinių *ApoE ε4* nešiotojų ir šio alelio neturinčių tiriamųjų, palyginti su 0,8 % (6 iš 728) pacientų, vartojančių placebą. Tarp šių pacientų, didesnis nei 1 cm intracerebrinis kraujavimas buvo stebėtas 0,4 % (3 iš 710) donanemabu gydytų pacientų ir 0,3 % (2 iš 728) placebą vartojančių tiriamųjų. Be to, buvo pranešta apie mirtinas *ARIA-H* su kartu pasireiškusių intracerebrinių kraujavimų pagrindžiamojo tyrimo metu donanemabu gydytam dalyviui, turėjusiam paviršinę siderozę pradedant gydymą.

ApoE ε4 nešiojimo būklė ir ARIA rizika

Remiantis pagrindžiamojo tyrimo duomenimis, bendrasis *ARIA* dažnis buvo mažesnis alelio neturinčių pacientų (24,7 % vartojant donanemabą, palyginti su 12,0 % vartojant placebą) ir heterozigotinių nešiotojų (37,6 % vartojant donanemabą, palyginti su 14,1 % vartojant placebą) grupėje nei homozigotinio (55,9 % vartojant donanemabą, palyginti su 21,9 % vartojant placebą) nešiojimo atveju. Pacientams vartojant donanemabą, *ARIA-E* pasireiškė 15,7 % alelio neturinčių tiriamųjų ir 23,2 % heterozigotinių nešiotojų, palyginti su 41,3 % homozigotinių nešiotojų. Simptomus sukeliančios *ARIA-E* pasireiškė 3,9 % alelio neturinčių tiriamųjų ir 6,6 % heterozigotinių nešiotojų, palyginti su 8,4 % homozigotinių nešiotojų. *ARIA-H* pasireiškė 18,8 % alelio neturinčių tiriamųjų ir 32,5 % heterozigotinių nešiotojų, palyginti su 50,3 % homozigotinių nešiotojų. Simptomus sukeliantis *ARIA-H* pasireiškė 0,4 % alelio neturinčių tiriamųjų, 1,5 % heterozigotinių nešiotojų ir 1,4 % homozigotinių nešiotojų. Sunkios *ARIA* pasireiškė 0,8 % alelio neturinčių tiriamųjų ir 1,8 % heterozigotinių nešiotojų, palyginti su 2,8 % homozigotinių nešiotojų.

Su infuzija susijusios reakcijos populiacijoje, kuriai skirtinas šis gydymas

Remiantis pagrindžiamojo tyrimo duomenimis, su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 8,3 % donanemabu gydytų pacientų, palyginti su 0,4 % vartojančių placebą. Apie anafilaksiją buvo pranešta nedažnai (0,4 %). Sunkios su infuzija susijusios reakcijos ar padidėjęs jautrumas pasireiškė 0,4 % donanemabu gydytų pacientų, palyginti su 0,1 % vartojančių placebą.

Visi pacientai, kuriems pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos, turėjo APV. Didesni APV titrai buvo susiję su didesniu su infuzija susijusių reakcijų ir (ar) greitų padidėjusio jautrumo reiškinių dažniu.

Dauguma su infuzija susijusių reakcijų ir padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė vartojant pirmąsias 4 donanemabo dozes, nors jos gali pasireikšti bet kuriuo laiku. Donanemabu gydytų pacientų gydymo nutraukimo priežastys apėmė ISR (3,5 %), padidėjusį jautrumą (0,6 %) ir anafilaksinę reakciją (0,4 %), o placebo grupėje nutraukimo dėl šių reiškinių atvejų nebuvo.

Atnaujinus vartojimą, ISR ir (ar) padidėjusio jautrumo reiškiniai vėl pasireiškė maždaug 46,9 % pacientų, o jų sunkumas bei simptomų pobūdis buvo panašūs į pradinius.

Profilaktiškai paskirti vaistiniai preparatai prieš vėlesnes infuzijas nepadėjo išvengti ISR pasikartojimo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#)*.

4.9 Perdozavimas

Buvo suleistos iki 40 mg/kg vienkartinės dozės (maždaug 2 800 mg 70 kg sveriančiam asmeniui). *ARIA-E* pasireiškė 2 iš 4 pacientų, gavusių tokią dozę, ir išnyko. Perdozavimo atveju galima pradėti MRT stebėseną ir, jeigu reikia, palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, vaistiniai preparatai demencijai gydyti. ATC kodas – N06DX05.

Veikimo mechanizmas

Donanemabas yra pirmojo tipo gama imunoglobulino (IgG1) monokloninis antikūnas, kuriam būdingas didelis afinitetas modifikuotai, sutrumpintą N galą turinčiai beta amiloido formai (N3pE Aβ). Mažas N3pE Aβ kiekis yra galvos smegenų amiloido plokštelėse ir jo neaptinkama plazmoje ar smegenų skystyje. Donanemabas prisijungia prie N3pE Aβ ir padeda pašalinti plokšteles mikroglijos veikiamos fagocitozės būdu.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant *TRAILBLAZER-ALZ 2* tyrimą, donanemabu gydytų pacientų, kuriems pavyko pašalinti amiloidą (t. y. mažiau kaip 24,1 centiloidų), procentinė dalis populiacijoje, kurioje skirtinas šis gydymas, 24-ąją savaitę sudarė – 32,5 %, 52-ąją savaitę – 69,5 % ir 76-ąją savaitę – 80,8 %.

Remiantis *TRAILBLAZER-ALZ 2* tyrimo duomenimis, gydant donanemabu ir placebo, amiloido kiekio pokyčio 76-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, skirtumas populiacijoje, kurioje skirtinas šis gydymas, buvo statistiškai reikšmingas (- 89,24 centiloidų).

Remiantis *TRAILBLAZER-ALZ 2* tyrimo duomenimis, panašus amiloido plokštelių sumažėjimas buvo stebėtas 24-ąją savaitę vartojant pagal dozavimo planą, pagal kurį skiriamos 350/700/1 050 mg, po to – po 1 400 mg dozės kas 4 savaites, palyginti su dozavimo planu, pagal kurį pirmųjų trijų infuzijų metu suleidžiamos 700 mg dozės, o vėliau kas 4 savaites – po 1 400 mg, kaip buvo tirta pagrindžiamajame tyrime.

Donanemabo ekspozicija mažėjo, didėjant APV titrui. Nustatyta, kad beta amiloido sumažėjimas nepriklauso nuo AVP titro. Ryšio tarp AVP buvimo ir *iADRS* bei *CDR-SB* baigčių nepastebėta (taip pat žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

III fazės tyrimas TRAILBLAZER-ALZ 2

Donanemabo saugumas ir veiksmingumas buvo tirti, atliekant III fazės tyrimą (*TRAILBLAZER-ALZ 2*). Šiame dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame lygiagrečių grupių tyrime dalyvavo 60–85 metų pacientai, kuriems buvo diagnozuota ankstyvos stadijos simptominė AL (lengvas kognityvinis sutrikimas [angl. *Mild Cognitive Impairment, MCI*] dėl AL arba nesunki AL demencija, *MMSE* balas – nuo 20 iki 28 imtinai) ir PET skenavimu buvo patvirtintų beta amiloido patologijos požymių. Atlikus flortaucipiro PET skenavimą, dalyviams taip pat buvo nustatyta patologinio *tau* kaupimosi požymių.

Remiantis šio tyrimo duomenimis, 1 736 pacientams atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirtos 700 mg donanemabo infuzijos į veną kas 4 savaites (pirmosios 3 dozės) ir po to – po 1 400 mg kas 4 savaites (N = 860) arba placebo (N = 876) iš viso iki 72 savaičių. Atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti 1 447 (83,4 %) populiacijos, kurioje skirtinas šis gydymas, pacientai.

Dozavimas buvo tęsiamas tol, kol tyrimas buvo baigtas arba iki amiloido plokštelių išnykimo, kuris buvo apibrėžtas kaip dviem iš eilės amiloido PET skenavimais nustatytas mažesnis nei 25 centiloidų plokštelių kiekis arba vienu PET skenavimu nustatytas mažesnis nei 11 centiloidų plokštelių kiekis. Be to, buvo leidžiama sustabdyti dozavimą dėl gydymo sukeltų *ARIA*. Jeigu pradedant tyrimą pacientai jau buvo gydomi simptomiškai (acetilcholinesterazės inhibitoriumi [AChEI] ir [ar] N-metil-D-aspartato inhibitoriumi [memantinu]), toks gydymas buvo tęsiamas. Tyrėjo nuožiūra tyrimo metu simptominis gydymas galėjo būti papildytas arba pakeistas. Tyrime negalėjo dalyvauti pacientai, kuriems anksčiau buvo *ARIA-E*, daugiau kaip 4 mikrohemoragijos, daugiau kaip 1 paviršinės siderozės židiny, bet koks didesnis kaip 1 cm intracerebrinis kraujavimas arba sunki baltosios medžiagos liga.

Pradedant tyrimą, amžiaus vidurkis (SN) buvo 73 (6,2) metai, amžiaus kitimo sritis – nuo 59 iki 86 metų, vidutinė (SN) pradinė kūno masė – 71,7 kg (15,7), atminties funkcija laipsniškai progresuojančiai kito ne trumpiau kaip 6 mėnesius ir vidutinis (SN) balas protinės būklės trumpojoje vertinimo skalėje (angl. *Mini-Mental State Examination, MMSE*) buvo 22,29 (3,88). Pradedant tyrimą, 59,4 % tiriamųjų *MMSE* balas buvo mažesnis kaip 24. 57,4 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 91,5 % – baltųjų rasės, 5,7 % – ispanų arba lotynų amerikiečių kilmės, 6,0 % – azijiečiai ir 2,3 % – juodaodžiai. Iš visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų, 29 % neturėjo ApoE ε4, 54 % buvo heterozigotiniai ir 17 % homozigotiniai nešiotojai. 61,0 % pacientų vartojo arba AChEI, arba memantiną. Amiloido centiloidų vidurkis (SN) pradedant tyrimą buvo 102,5 (34,5). Atitinkamai 68,2 % ir 31,8 % tiriamųjų buvo priskirti mažo ar vidutinio ir didelio *tau* kiekio kategorijoms. Iš viso 24,7 % pacientų nutraukė gydymą tyrimo metu. Iš jų, 29,3 % pacientų donanemabo grupėje ir 20,1 % pacientų placebo grupėje.

Atrankinės patikros flortaucipiru metu pagal *tau* PET skenavimo duomenis buvo sudarytos dvi pirminės analizės populiacijos: 1) mažo ar vidutinio *tau* kiekio populiacija ir 2) bendroji populiacija (mažo ar vidutinio *tau* kiekio plus didelio *tau* kiekio populiacija).

Pirmaeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo balų pokytis iki 76 savaitės pagal pažinimo ir veiklos vertinimą integruotoje Alzheimerio ligos vertinimo skalėje (angl. *the integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS*), palyginti su pradiniu rodmeniu. *iADRS* – tai integruotas pažinimo ir kasdieninės veiklos įvertis, kurį sudaro Alzheimerio ligos vertinimo skalės pažinimo subskalės (angl. *the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale, ADAS-Cog₁₃*: balai nuo 0 iki 85) ir Alzheimerio ligos kooperatyvaus tyrimo instrumentinio kasdienės veiklos vertinimo (angl. *the Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living, ADCS-iADL*: balai nuo 0 iki 59) elementai, išmatuojantys pagrindinius AL klinikinės eigos domenus. Bendrojo balo kitimo sritis – nuo 0 iki 144, kai mažesnis balas atitinka blogesnę pažinimo ir veiklos būklę. Kitos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo įverčiai klinikinėje demencijos vertinimo skalėje, laukų suma (angl. *the Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes, CDR-SB*), *ADAS-Cog₁₃*, *ADCS-iADL*.

Svarbios tyrimo išvados dėl populiacijos, kuriai skirtinas šis gydymas, buvo gautos, atlikus aposteriorinę (angl. *post hoc*) analizę, taikant konservatyvų trūkstamų duomenų tvarkymo metodą, pateikiamos toliau esančioje 4 lentelėje.

Taikant tą patį konservatyvų metodą, *iADRS* skirtumas vartojant donanemabą ar placebo bendroje populiacijoje, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo 2,38 (95 % PI: 0,985, 3,782), o *CDR-SB* - 0,61 (95 % PI: -0,850, -0,366). Poveikis bendrojoje populiacijoje ir ribotoje populiacijoje, kuriai skirtinas šis gydymas, buvo panašus.

4 lentelė. Donanemabo veiksmingumo populiacijoje, kuriai skirtinas šis gydymas (heterozigotiniai ApoE ϵ 4 nešiotojai ir šio alelio neturintys tiriamieji), TRAILBLAZER-ALZ 2 tyrimo 76-ąją savaitę analizės, kuri atlikta naudojant konservatyvų trūkstamų duomenų tvarkymo metodą, duomenys ^a

Klinikinės vertinamosios baigtys	Heterozigotiniai ApoE ϵ 4 nešiotojai ir šio alelio neturintys tiriamieji	
iADRS (MMRM)		
Pradinis vidurkis (SN)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu	-10,82	-13,47
Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	2,65 (1,04, 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Pradinis vidurkis (SN)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu	1,73	2,42
Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Pradinis vidurkis (SN)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu	5,67	7,03
Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	-1,35 (-2,19, -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Pradinis vidurkis (SN)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu	-4,91	-6,37
Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	1,46 (0,50, 2,42)	

Santrumpos: ApoE ϵ 4 = E klasės apolipoproteiną koduojančio geno 4 potipio alelis; CDR-SB = angl. *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes* = klinikinė demencijos vertinimo skalė, laukų suma; PI = pasikliautinis intervalas; iADRS = angl. *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* = integruotoji Alzheimerio ligos vertinimo skalė; LS = angl. *Least-Square* = mažiausiųjų kvadratų metodas; MMRM = angl. *mixed model for repeated measures* = mišrus kartotinių matavimų modelis; N = angl. *number of participants* = dalyvių skaičius; SN = standartinis nuokrypis.

a Analizė atlikta, remiantis numatytųjų gydyti tiriamųjų (angl. *intent-to-treat, ITT*) populiacijos, į kurią įtraukti visi atsitiktinių imčių dalyviai, duomenimis; aposteriorinės (angl. *post-hoc*) jautrumo analizės, naudojant konservatyvius trūkstamų duomenų tvarkymo metodus (kartotinis priskyrimas kopijuojant padidėjimą pagal nuorodą).

Mažo ir vidutinio tau kiekio populiacija

Remiantis mažo ir vidutinio tau kiekio populiacijos duomenimis (588 donanemabą vartojusių pacientų duomenys, palyginti su 594 placebo vartojusių pacientų), taikant konservatyvų metodą trūkstamiems duomenims tvarkyti, 76-ąją savaitę skirtumo LS vidurkis vartojant donanemabą ar placebo buvo 3,15 (32,2 %) (95 % PI: 1,738, 4,557) vertinant pagal iADRS ir -0,61 (32,0 %) (95 % PI: -0,891, -0,330), vertinant pagal CDR-SB.

Didelio tau kiekio populiacija

Remiantis *post-hoc* analizės didelio tau kiekio populiacijoje duomenimis (271 donanemabą vartojusių pacientų duomenys, palyginti su 281 placebo vartojusių pacientų), taikant konservatyvų metodą trūkstamiems duomenims tvarkyti, 76-ąją savaitę skirtumo LS vidurkis vartojant donanemabą ar placebo buvo 0,41 (2,1 %) (95 % PI: -2,518, 3,338) vertinant pagal iADRS ir -0,547 (16,0 %) (95 % PI: -1,014, 0,066) vertinant pagal CDR-SB.

III fazės tyrimas TRAILBLAZER-ALZ 6

Donanemabo dozavimo planas, pagal kurį skiriama vartoti 350/700/1 050 mg dozės, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites, buvo įvertintas keliuose centruose atliekant IIIb fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotą tyrimą (*TRAILBLAZER-ALZ 6*), kuriame dalyvavo suaugusieji, kuriems diagnozuota ankstyvos stadijos simptominė AL (*MCI* dėl AL arba nesunki AL demencija, *MMSE* balas – nuo 20 iki 28 imtinai), turintys beta amiloido patologijos požymių, patvirtintų amiloido PET tyrimu.

843 pacientams atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1:1:1 buvo paskirtas gydymas donanemabu pagal keturis dozavimo planus (iš viso 72 savaites): pirmosios trys infuzijos po 700 mg, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites ($n = 207$) arba pagal vieną iš trijų alternatyvių donanemabo dozavimo planų (įskaitant dozavimo planą: 350/700/1 050 mg, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites; $n = 212$). Visų gydymo planų atvejais skiriant tą patį bendrą vaistinio preparato kiekį.

Tyrimo pirmaeilė vertinamoji baigtis – procentinė dalis pacientų, kuriems iki 24 savaitės pasireiškė *ARIA-E*. Duomenys atskleidė, kad 14 % pacientų, vartojusių 350/700/1 050 mg, po to – 1 400 mg kas 4 savaites, palyginti su 24 % vartojusiųjų 700/700/700 mg, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites, iki 24-osios savaitės patyrė *ARIA-E*, t. y. santykinė rizika yra 41 % mažesnė. Visų dozavimo planų atveju buvo stebėtas panašus amiloido plokštelių sumažėjimas per 24 savaites.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti donanemabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis Alzheimerio ligos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Donanemabas leidžiamas tik į veną.

Pasiskirstymas

Suleidus dozę į veną, donanemabas eliminuojamas dviejų fazių eliminacijos būdu. Centrinis paskirstymo tūris yra 3,36 l su 18,7 % kintamumu skirtingų asmenų organizme. Periferinis paskirstymo tūris yra 4,83 l su 93,9 % kintamumu skirtingų asmenų organizme. Remiantis klinikinio farmakologijos tyrimo duomenimis, koncentracijos smegenų skystyje ir serume santykis buvo maždaug 0,2 %.

Biotransformacija

Donanemabas yra monokloninis antikūnas ir, numatoma, kad jis bus suskaidytas į mažus peptidus ir aminorūgštis panašiu kaip endogeninio IgG katabolizmo būdu, todėl neslopinamas ir nesužadinamas fermentinis metabolizmas. Nesitikima, kad donanemabas būtų metabolizuojamas veikiant citochromo P450 šeimos izofermentams, dalyvaujantiems mažų molekulių metabolizme ir šalinime, todėl nesusiformuoja jokių aktyvių metabolitų.

Eliminacija

Donanemabo pusinės eliminacijos periodas – maždaug 12,1 paros. Donanemabo klirensas – 0,0255 l per val. (kintamumas skirtingų asmenų organizme – 24,9 %).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Donanemabas pasižymėjo dozei proporcingu ekspozicijos serume padidėjimu ir tiesinio pobūdžio ekspozicijos laiko atžvilgiu kitimu vartojant nuo 350 mg iki 1 400 mg dozes.

Kiti vidiniai veiksniai

Remiantis FK populiacijoje analize, amžius (54–88), lytis (55,0 % moteriškos lyties tiriamųjų) ar rasė (89,9 % baltodžių, 6,3 % azijiečių, 2,9 % juodaodžių ir 0,3 % Amerikos indėnų arba kitų rasių) neturėjo įtakos donanemabo FK. Ir nors kūno masė (kitimo sritis – nuo 39 iki 157 kg, vidutinė – 74 kg) darė poveikį ir klirensui, ir pasiskirstymo tūriui, atsiradę pokyčiai nerodo, kad dozę reikėtų koreguoti.

Imunogeniškumas

Donanemabo klirensas didėjo tiesiškai logaritminiu būdu (priklausomai nuo APV titro). Šis klirenso padidėjimas didėjant titrui lėmė $AUC_{t,ss}$ sumažėjimą 17 % ir koncentracijos prieš kitos dozės suleidimą ($C_{trough,ss}$) sumažėjimą 31 % (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Nors donanemabo ekspozicija mažėja didėjant APV titrui, APV susiformavimas nebuvo susijęs su donanemabo klinikinio veiksmingumo praradimu.

Sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija

Remiantis FK populiacijoje analize, inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas neveikia donanemabo FK. Dozės keisti pacientams, kuriems pasireiškia inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, nebūtina.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Modeliu pagrįsta ekspozicijos ir atsako analizė atskleidė, kad gydymas donanemabu buvo susijęs su lėtesniu klinikinės būklės blogėjimu vertinant pagal $iADRS$ ir $CDR-SB$. Taip pat buvo stebėtas ryšys tarp beta amiloido plokštelių sumažėjimo, palyginti su pradiniu lygiu, ir klinikinės būklės blogėjimo, vertinant pagal $iADRS$ ir $CDR-SB$.

Be to, buvo įrodytas modeliu pagrįstas ryšys tarp gydymo donanemabu ir $ARIA-E$ bei nustatyti tokie rizikos veiksniai, kaip ApoE ε4 genotipas, pradinių mikrohemoragijų skaičius ir paviršinės siderozės buvimas pradedant gydymą.

Gydymo nutraukimo laikotarpiu amiloido PET rodmenys pradėjo didėti greičiu, kurio mediana – 2,80 centiloidų per metus.

Pavartojus vienkartinės nuo 350 iki 2 800 mg dozes (maždaug 2 kartus didesnė už 1 400 mg dozę 70 kg kūno masės tiriamajam, kuri buvo tirta pagrindžiamojo tyrimo metu) ir vartojant kartotines nuo 350 iki 1 400 mg dozes, ekspozicijos (C_{max} ir AUC) didėjo proporcingai. Panašios ekspozicijos buvo stebėtos vartojant donanemabą pagal dozavimo planą, pagal kurį skiriama 350/700/1 050 mg, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites, palyginti su dozavimo planu, pagal kurį per pirmąsias tris infuzijas suleidžiama po 700 mg, po to – po 1 400 mg kas 4 savaites, kurios buvo nustatytos pagrindžiamojo tyrimo metu nustatant veiksmingumą.

5.3 Ikiklinikinių tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Galimo donanemabo kancerogeniškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Atlikus visų duomenų įrodomosios duomenų galios vertinimą, įskaitant taikinio biologijos (tik Aβ sanaujų plokštelėse), preparato prigimties (didelis monokloninio antikūno molekulės specifiskumas taikiniui ir natūralių aminorūgščių bei monosacharidų sudėtis), veikimo mechanizmo (fagocitinis amiloido plokštelių pašalinimas CNS) ir toksikologijos tyrimų metu nenustatyto toksinio poveikio vertinimą, galima daryti išvadą, kad toksinio poveikio reprodukcijai ar kancerogeniškumo rizika yra maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis (E 430)
Polisorbatas 80 (E 433)
Natrio citratas (E 431)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kisunla sudėtyje yra polisorbato 80. Yra žinoma, kad polisorbatai greitina di-(2-etilheksil) ftalato (DEHP) išskyrimą iš polivinilchlorido (PVC). Donanemabo dozavimo tirpalui ruošti ir suleisti naudojamų medžiagų sudėtyje negali būti DEHP.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) iki vartojimo.
Galima ne ilgiau kaip 3 paras laikyti ne šaldytuve kambario (ne aukštesnėje kaip 25 °C) temperatūroje.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Negalima užšaldyti ar kratyti.

Praskiestas infuzinis tirpalas

Dozavimui paruoštą tirpalą reikia leisti nedelsiant.
Jeigu tirpalas iš karto nevartojamas, laikantis aseptikos reikalavimų paruoštą donanemabo dozavimo tirpalą ne ilgiau kaip 72 valandas laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) arba ne ilgiau kaip 12 valandų kambario (ne aukštesnėje kaip 25 °C) temperatūroje.
Laikymo laikas apima ir infuzijos trukmę.
Donanemabo dozavimo tirpalo negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kisunla tiekiamas I tipo skaidraus stiklo 20 ml talpos vienadoziame flakone su chlorobutilo elastomero kamščiu ir aliuminio plomba su polipropileno dangteliu, atskirai supakuotas į kartono dėžutę.
Pakuotėje yra 1 flakonas arba sudėtinėje pakuotėje yra 2 flakonai (2 pakuotės po 1 flakoną). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kisunla sudėtyje yra polisorbato 80. Todėl jį ruošiant ir leidžiant, reikia naudoti tinkamas medžiagas (žr. 6.2 skyrių). Donanemabo tirpalą turi ruošti ir suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, laikydamasis aseptikos reikalavimų.

Prieš ruošiant, donanemabui reikia leisti maždaug 30 minučių sušilti iki kambario temperatūros.

Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, jei tai leidžia tirpalas ir pakuotė, reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu tirpalas yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, donanemabo vartoti negalima.

Praskiestą ir 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo (žr. 6 lentelę) paruoštą donanemabą reikia suleisti infuzijos į veną būdu.

5 lentelė. Donanemabo paruošimas

Kisunla dozė (mg)	Kisunla kiekis (ml)	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekis (ml)	Galutinis praskiesto tirpalo kiekis, kuris turi būti suleistas infuzijos būdu (ml)	Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	Nuo 15 ml iki 67,5 ml	Nuo 35 ml iki 87,5 ml	Nuo 350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) iki 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	Nuo 30 ml iki 135 ml	Nuo 70 ml iki 175 ml	Nuo 700 mg/175 ml (4 mg/ml) iki 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1 050 mg	60 ml ^c	Nuo 45 ml iki 202,5 ml	Nuo 105 ml iki 262,5 ml	Nuo 1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) iki 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1 400mg	80 ml ^d	Nuo 60 ml iki 270 ml	Nuo 140 ml iki 350 ml	Nuo 1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) iki 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a Galutinė koncentracija – nuo 4 mg/ml iki 10 mg/ml.

^b 2 Kisunla flakonai.

^c 3 Kisunla flakonai.

^d 4 Kisunla flakonai.

Infuzinį maišelį atsargiai apversti, kad susimaišytų.

Praskiestą tirpalą suleisti ne greičiau kaip per 30 minučių. Reikia suleisti visą infuzinį tirpalą.

Pasibaigus infuzijai, sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Po infuzijos pacientą reikia stebėti ne trumpiau kaip 30 minučių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. rugsėjo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant Kisunla į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl edukacinės programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus aspektus. Registruotojas taip pat turi susitarti dėl išsamios kontroliuojamosios prieigos programos (KPP) informacijos.

Kontroliuojamosios prieigos programa siekiama skatinti saugų ir veiksmingą donanemabo vartojimą, patvirtinant teisingą pacientų atranką pagal atitinkamas indikacijas ar diagnozę, genetinį profilį ir turimus MRT duomenis. Prieš pradėdant gydymą donanemabu, visi pacientai bus užregistruoti KPP registracijos sistemoje.

Edukacinės medžiagos tikslas – supažindinti sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus ir (ar) globėjus su galimais *ARIA* (-E / -H) pasireiškimo rizikos veiksniais, įskaitant požymius, simptomus ir gydymą.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Kisunla, prieš pradedant prekiauti ir pradėjus prekiauti visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai ir (ar) globėjai, kurie, kaip tikimasi, skirs ir (ar) gaus Kisunla, galėtų susipažinti ir (ar) gauti šią edukacinę medžiagą.

- Edukacinė medžiaga sveikatos priežiūros specialistams
- Paciento kortelė

Edukacinė medžiaga, skirta sveikatos priežiūros specialistams

Edukacinėje medžiagoje, skirtoje vaistinių preparatų skiriančioms gydytojoms ir radiologams, pateikiamas vadovas sveikatos priežiūros specialistams ir vaistinių preparatų skiriančių gydytojų kontrolinis sąrašas, į kurį įtraukiami toliau išvardyti pagrindiniai elementai.

Vadovas sveikatos priežiūros specialistui

- Informacija apie donanemabo KPP sąlygas. Gydymas donanemabu turi būti skiriamas prižiūrint tarpdisciplininei komandai, apmokytai stebėti ir valdyti *ARIA* bei turinčiai patirties diagnozuoti ir valdyti su infuzija susijusias reakcijas, kad būtų užtikrintas tinkamas donanemabą vartojančių pacientų gydymas.
- Donanemabo vartojimas gali sukelti *ARIA* (-E arba -H), todėl pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu atsiranda *ARIA* rodančių požymių ar simptomų.
- *ARIA* gali pasireikšti tokiais simptomais (bet jais neapsiriboja): galvos skausmas, vėmimas, nestabilumas, galvos svaigimas, tremoras, sumišimas, regos sutrikimai, kalbos sutrikimai, kognityvinių funkcijų pablogėjimas, sąmonės pokyčiai ir priepuoliai, gali imituoti insulto arba į insultą panašius simptomus.
- Abu sutrikimai (*ARIA* -E ir -H), remiantis MRT duomenimis, gali būti nesunkūs, vidutinio sunkumo ar sunkūs ir, atsižvelgiant į klinikinius simptomus, simptominiai arba besimptomiai. Pačios sunkiausios *ARIA* reakcijos pasireiškė per 12 savaičių nuo gydymo pradžios. Pasireiškus *ARIA*-E, gali būti skiriamas įprastas palaikomasis gydymas, įskaitant gydymą kortikosteroidais.
- *ARIA* -E arba -H rizikos veiksniai: iki gydymo buvusi mikrohemoragija galvos smegenyse, paviršinė siderozė ir ApoE ε4 nešiojimo būklė (homozigotiniams nešiotojams pasireiškia dažniau nei heterozigotiniams), palyginti su ApoE ε4 neturinčiais asmenimis. Donanemabas skirtinas tik heterozigotiniams ApoE ε4 nešiotojams ir šio alelio neturintiems pacientams.
- Prieš pradedant gydymą donanemabu, privaloma ištirti pacientą dėl ApoE ε4 nešiojimo ir informuoti apie *ARIA* pasireiškimo riziką.
- Gydymą donanemabu reikia pradėti arba tęsti pagal indikacijas ir atsižvelgiant į kontraindikacijas, kurios aprašytos atitinkamai PCS 4.1 ir 4.3 skyriuose.
- Reikia laikytis dozavimo rekomendacijų pacientams, kuriems pasireiškė *ARIA*-E ir *ARIA*-H, kurios aprašytos PCS 4.2 skyriuje.
- Buvo pranešta apie gydymo donanemabu metu pacientams pasireiškusių *ARIA*-H ir didesnio kaip 1 cm intracerebrinio kraujavimo atvejus. Reikia būti atsargiems, svarstant dėl antitrombozinių ar trombolizinių vaistinių preparatų paskyrimo donanemabu gydomam pacientui, nes tai gali padidinti kraujavimo į galvos smegenis riziką, kuri yra aprašyta PCS 4.4 skyriuje.
- Antikoagulantų vartojančius pacientus pradėti gydyti donanemabu negalima.
- *ARIA* turėtų būti įtraukta į diferencinę diagnozę pacientams, kuriems pasireiškia į insultą panašūs simptomai.
- *ARIA* gali sukelti židininį neurologinį deficitą, panašų į tą, kuris stebimas istikus išeminiam insultui. Dėl išeminio insulto gydantys klinicistai, prieš skirdami trombolizinę terapiją pacientui, kuris yra gydomas donanemabu, turi apsvarstyti, ar tokie simptomai gali būti susiję su *ARIA*.

MRT arba kraujagyslių okliuzijos nustatymas gali padėti atskirti, kad priežastis yra išeminis insultas, o ne *ARIA*, ir prireikus, patvirtinti, jog reikia skirti trombolizinių vaistinių preparatų ar trombektomiją.

- Paciento kortelės paskirtis ir naudojimas, įskaitant kortelės turėjimo visą laiką ir jos pateikimą sveikatos priežiūros specialistams teikiant skubiąją pagalbą svarbą.

Gydymą paskiriančiojo gydytojo kontrolinis sąrašas

Prieš pradedant gydymą

- Gydymo donanemabu pradžia turi būti užregistruota „KPP registracijos sistemoje“, kuri yra įdiegta kaip kontroliuojamos prieigos programos dalis.
- ApoE ε4 nešiavimo būklės ištyrimas yra privalomas, siekiant informuoti apie *ARIA* pasireišimo riziką. Donanemabas neskirtinas homozigotiniams ApoE ε4 nešiojams (žr. PCS 4.1 skyrių).
- Donanemabu gydomiems pacientams turi būti išduota paciento kortelė ir pacientai turi būti informuoti apie šio vaistinio preparato keliamus pavojus.
- Prieš pradedant gydymą donanemabu, turi būti aptikta beta amiloido patologija ir nustatyta arba lengvo kognityvinio sutrikimo dėl AL, arba nesunkios AL demencijos klinikinė diagnozė.
- MRT reikia atlikti prieš pradedant gydymą (per 6 mėnesius iki gydymo pradžios), siekiant nustatyti *ARIA* rizikos veiksnius, įskaitant mikrohemoragijos galvos smegenyse ir paviršinę siderozę. Donanemabo vartojimas pacientams, turintiems daugiau kaip 4 mikrohemoragijas ar paviršinę siderozę, yra kontraindikuotinas.
- Gydymo donanemabu negalima pradėti, jeigu yra PCS 4.3 skyriuje nurodytų kontraindikacijų.

Stebėjimas gydymo metu

- Gydymą reikia tęsti tol, kol išnyksta amiloido plokštelės (t. y. 6–12 mėnesių, žr. PCS 5.1 skyrių), tai patvirtinus validuotu metodu. Ilgiausia gydymo trukmė – 18 mėnesių, kurios negalima viršyti, net jei plokštelių pašalinimas nėra patvirtintas.
- MRT reikia atlikti prieš leidžiant antrąją, trečiąją, ketvirtąją ir septintąją dozes. Pacientams, turintiems *ARIA* rizikos veiksnių, pavyzdžiui, heterozigotiniams ApoE ε4 nešiojams ir pacientams, kuriems pirmiau buvo pasireiškę *ARIA* simptomai gydymo pradžioje, reikia atlikti papildomą MRT tyrimą praėjus vieneriems gydymo metams (prieš leidžiant dvyliktąją dozę).
- Pasireiškus *ARIA*, reikia laikytis dozavimo pertraukimo rekomendacijų, aprašytų PCS 4.2 skyriuje. Po pirminio diagnozavimo praėjus 2–4 mėnesiams, reikia atlikti pakartotinį MRT tyrimą, kad būtų įvertintas išnykimas (*ARIA-E*) arba stabilizavimasis (*ARIA-H*).
- *ARIA-E* atveju reikia apgalvotai skirti įprastinį palaikomąjį gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais.
- Sprendimas dėl gydymo atnaujinimo arba nutraukimo visam laikui po *ARIA-E* išnykimo ir *ARIA-H* stabilizavimosi turėtų būti priimtas, atsižvelgiant į klinikinį vertinimą, įskaitant pakartotinį rizikos veiksnių įvertinimą.
- Po sunkių *ARIA-E*, sunkių *ARIA-H*, didesnio kaip 1 cm intracerebrinio kraujavimo arba simptominių ar radiografinių vidutinio sunkumo ar sunkių *ARIA* reiškinių pasikartojimo donanemabo vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.

Paciento kortelė

Pagrindiniai elementai, skirti pacientui ir (ar) globėjui

- Paciento kortelė turėtų būti visada pas pacientą ir (ar) globėją ir pateikiama kitiems sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams, dalyvaujantiems jo gydyme, įskaitant skubios pagalbos atvejus.
- Gydymas donanemabu gali sukelti su amiloidu susijusias vaizdinių tyrimų anomalijas (*ARIA*).
- Galimi *ARIA* simptomai: galvos skausmas, sumišimas, galvos svaigimas, regos pokyčiai, pykinimas, afazija, silpnumas, priepuoliai.
- Jeigu atsiranda *ARIA* simptomų, pacientai turi kreiptis medicininės pagalbos arba pasikonsultuoti su gydytoju.
- Šeimos nario ar globėjo kontaktiniai duomenys skubiais atvejais.
- Vaistinį preparatą paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

Pagrindiniai elementai, skirti sveikatos priežiūros specialistams, dalyvaujantiems paciento gydyme

- *ARIA* (aptiktas atliekant MRT) gali sukelti židininį neurologinį deficitą, panašų į tą, kuris stebimas ištikus išeminiame insultui. Kadangi *ARIA* dažniausiai pasireiškia per pirmuosius 6 gydymo donanemabu mėnesius, dėl išeminio insulto gydantys klinikistai, prieš skirdami trombolizinę terapiją donanemabu gydomam pacientui, turi įvertinti, ar pasireiškę simptomai gali būti dėl *ARIA* (išsamią informaciją žr. Kisunla PCS 4.4 skyriuje skyrelyje „*ARIA* ir kartu skiriamas antitrombozinis gydymas“).

Kontroliuojamosios prieigos programa

Registruotojas turi suderinti kontroliuojamosios prieigos programos detales su nacionaline kompetentinga institucija ir įdiegti tokią programą šalyje, kad būtų užtikrinta, jog kontroliuojamosios prieigos programa (KPP) skatina saugų ir veiksmingą donanemabo vartojimą.

Kontroliuojamosios prieigos programa apima toliau išvardytus pagrindinius principus, kurie bus įdiegti kiekvienoje sistemoje visose Valstybės Narėse:

- (1) donanemabo prieinamumo ribojimas iš anksto atrinktuose centruose ir
- (2) įdiegimas registracijos sistemos, kuri padėtų sveikatos priežiūros specialistams
 - i. įvertinti paciento tinkamumą,
 - ii. greitai pasiekti edukacinę medžiagą, ir
 - iii. patvirtinti medžiagos laikymąsi.

KPP pagalba galima iš anksto atrinkti centrus, kurie atitinka reikiamus kriterijus, gydytojus, galinčius įvertinti tinkamumą donanemabui, prieigą prie validuoto metodo smegenų amiloido patologijai įvertinti, prieigą prie intraveninių infuzijų, prieigą prie MRT (planuotų ir neplanuotų) *ARIA* stebėsenai ir prieigą prie ApoE ε4 tyrimų. Po to vaistinis preparatas bus tiekiamas šių atrinktų centrų, kuriuose dirba vaistinių preparatų skiriantys, edukacinę medžiagą apie gydymą donanemabu gavę gydytojai, vaistinėms. Prieš skirdami donanemabą pacientams, šių centrų gydytojai, atsakingi už vaistinio preparato skyrimą, naudosis registracijos sistema, kad

- patvirtintų, jog gavo ir suprato privalomąjį edukacinį vadovą sveikatos priežiūros specialistams,
 - patvirtintų, kad (anonimizuotas) pacientas atitinka skyrimo informaciniuose dokumentuose nurodytus tinkamumo kriterijus,
 - ir patvirtintų, kad pacientas buvo informuotas apie donanemabo keliamus pavojus ir kad jam buvo išduota paciento kortelė.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Saugumo duomenų registras, skirtas donanemabu gydomiems pacientams pasireiškusiai <i>ARIA</i> apibūdinti Registruotojas turi atlikti stebėjimo registro tyrimą, kad pateiktų duomenis apie vaistinio preparato saugumą įprastoje praktikoje, ypatingą dėmesį skirdamas simptomus sukeliančių <i>ARIA</i> (pirmąją vertinamoji baigtis) ir simptomų nesukeliančių <i>ARIA</i> (antrąją vertinamoji baigtis) dažnio ir sunkumo apibūdinimui. Pacientai, kuriems pasireiškė <i>ARIA</i> reiškiniai, bus stebimi, siekiant įvertinti intervencijas ir išnykimo (<i>ARIA-E</i>) arba stabilizavimosi (<i>ARIA-H</i>) trukmę bei ilgalaikės pažinimo funkcijos baigtis ir įtaką ligos progresavimui. Be to, bus aprašytas padidėjęs jautrumo reiškinys ir intrakranijinis kraujavimas dažnis. Intrakranijinis kraujavimas taip pat bus įvertintas pogrupyje pacientų, kuriems kartu skiriamas antitrombozinė ar trombolizinė terapija.	Galutinė ataskaita: 2031 m. gruodžio 31 d.

Antrinės duomenų bazės tyrimas, skirtas donanemabu gydomų pacientų charakteristikoms nustatyti Registruotojas turi atlikti stebėjimo kohortos tyrimą, naudodamas antrines duomenų bazines, kurių tikslas – pateikti duomenis apie vaistinio preparato vartojimą įprastoje praktikoje. Šio tyrimo tikslas – apibūdinti padidėjusio jautrumo ir intrakranijinio kraujavimo atvejų dažnį, aprašyti donanemabo vartojimą ir įvertinti tokias priemones, kaip MRT tyrimai, gydytų pacientų populiacija ir dozavimo paradigmos, siekiant pagrįsti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą.	Galutinė ataskaita: 2030 m. gruodžio 31 d.
---	---

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kisunla 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui
donanemabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 20 ml koncentrato yra 350 mg donanemabo (17,5 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis (E 430), polisorbatas 80 (E 433), natrio citratas (E 431), sacharozė, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
350 mg/20 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Po praskiedimo leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Negalima kratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1926/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (su mėlynos spalvos laukeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisunla 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui
donanemabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 20 ml koncentrato yra 350 mg donanemabo (17,5 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis (E 430), polisorbato 80 (E 433), natrio citratas (E 431), sacharozė, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

350 mg/20 ml

Sudėtinė pakuotė: 2 flakonai (2 pakuotės po 1 flakoną).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Po praskiedimo leisti į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Negalima kratyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1926/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (be mėlynos spalvos laukelio)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kisunla 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui
donanemabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 20 ml koncentrato yra 350 mg donanemabo (17,5 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis (E 430), polisorbatas 80 (E 433), natrio citratas (E 431), sacharozė, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, kuriame yra 20 ml. Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Po praskiedimo leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Negalima kratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Negalima užšaldyti.

10. ISPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1926/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kisunla 350 mg sterilus koncentratas
donanemabas
Po praskiedimo leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

350 mg/20 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kisunla 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui donanemabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kisunla ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Kisunla
3. Kaip skiriamas Kisunla
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kisunla
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kisunla ir kam jis vartojamas

Kisunla veiklioji medžiaga – donanemabas. Jis priklauso vaistų, vadinamų vaistais nuo demencijos, grupei. Donanemabas yra monokloninis antikūnas, kuris veikia kaip natūraliai Jūsų organizme gaminamas baltymas. Donanemabas atpažįsta ir specifiskai prisijungia prie baltymo, vadinamo beta amiloidu, kuris yra susijęs su Alzheimerio liga. Prisijungus prie beta amiloido baltymo, stimuliuojama organizmo imuninė sistema, kuri pašalina šį baltymą.

Kisunla vartojamas siekiant sulėtinti Alzheimerio ligos progresavimą suaugusiesiems, kurių galvos smegenyse yra nenormalus beta amiloido baltymų kaupimasis, kuriems dėl Alzheimerio ligos pasireiškia lengvas kognityvinis sutrikimas (sunku mąstyti, įsiminti ir priimti sprendimus) arba nesunki demencija (intelektualinių funkcijų praradimas), turintys vieną kopiją geno, vadinamo apolipoproteinu E4 (dar vadinamas ApoE ε4), arba suaugusiesiems, kurie šio geno neturi. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas Jus ištirs, kad įsitikintų, kad Kisunla Jums tinka.

2. Kas žinotina prieš skiriant Kisunla

Kisunla vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija donanemabui bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu anksčiau patyrėte kraujavimą į galvos smegenis arba, atlikus magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą, matomi maži kraujavimo arba skysčio susikaupimo galvos smegenyse židinukai;
- jeigu turite nekontroliuojamo kraujavimo problemų;
- jeigu vartojate vaistų (antikoagulantų) kraujo krešėjimui mažinti;
- jeigu yra pakitusi ar pažeista Jūsų galvos smegenų baltoji medžiaga (šviesus audinys, kuriame yra nervų skaidulos – siūlų pavidalo struktūros);
- jeigu yra nekontroliuojamai padidėjęs Jūsų kraujospūdis;

- jeigu Jums negalima atlikti MRT tyrimo, nes turite uždary baimę (klaustrofobiją), metalinių implantų arba Jums buvo implantuotas metalinis širdies ritmo stimulatorius (širdies stimulatorius).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Kisunla.

Su infuzija susijusios reakcijos

Jeigu Kisunla infuzijos metu arba netrukus po Kisunla infuzijos (lašelinės) Jums pasireiškia alerginė reakcija, apie tai nedelsdami pasakykite Kisunla Jums leidžiančiam sveikatos priežiūros specialistui. Simptomai, kurie gali pasireikšti: paraudimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, prakaitavimas, galvos skausmas, krūtinės veržimas, dusulys ir kraujospūdžio pokyčiai (taip pat žr. 4 skyriuje „Galimas šalutini poveikis“).

Su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (angl. *Amyloid Related Imaging Abnormalities, ARIA*)

Kisunla gali sukelti šalutinį poveikį, kuris vadinamas su amiloidu susijusiomis vaizdinių tyrimų anomalijomis (*ARIA*). *ARIA* būna dviejų tipų.

- Skysčių susikaupimas vienoje ar keliuose smegenų srityse (*ARIA-E*).
- Kraujavimo židiniai galvos smegenyse arba galvos smegenų paviršiuje (*ARIA-H*).

ARIA – tai šalutinis poveikis, kuris dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje, paprastai per pirmąsias 24 gydymo savaites. Dauguma žmonių nejunta jokių simptomų. Visgi gydymo Kisunla metu yra buvę atvejų, kai dėl *ARIA* pasireiškė sunkūs simptomai, kai kurie atvejai buvo mirtini. Tokie atvejai dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 12 gydymo savaičių.

ARIA simptomai: galvos skausmas, sumišimas, pykinimas, vėmimas, pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas, drebulys (tremoras), regos pokyčiai, kalbos sutrikimai, priepuoliai (traukuliai).

Jeigu Jums pasireiškė simptomai, kurie gali būti *ARIA* apraiškos, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

ARIA yra matomos atlikus galvos smegenų MRT. Gydytojas paskirs atlikti MRT tyrimus per 6 mėnesius prieš pradėdant gydymą, prieš antrąją, trečiąją, ketvirtąją ir septintąją dozes. Jeigu turite vieną ApoE ε4 geno kopiją arba gydymo metu pasireiškė *ARIA*, prieš dviliktąją dozę (po vienerių gydymo metų) taip pat bus atliktas MRT tyrimas. Jei atsiranda *ARIA* simptomų, bet kuriuo gydymo metu gali būti atliekami papildomi skenavimai.

Atsižvelgdamas į MRT tyrimo duomenis, gydytojas gali nutraukti gydymą Kisunla. Toks nutraukimas gali būti laikinas arba visam laikui.

Genetiniai *ARIA* rizikos veiksniai

Kai kurie žmonės yra apolipoproteino E4 (ApoE ε4) geno nešiotojai. Tokiems žmonėms *ARIA* pasireiškimo rizika gali būti didesnė. Jūsų gydytojas ištirs, ar esate ApoE ε4 nešiotojas prieš skirdamas gydymą Kisunla.

Kiti *ARIA* rizikos veiksniai

Žmonės, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs kraujavimas į galvos smegenis, *ARIA* pasireiškimo rizika gali būti didesnė. Jūsų gydytojas atliks Jums MRT tyrimą, kad tai patikrintų prieš skiriant Jums gydymą Kisunla.

Tau tyrimas

Jūsų gydytojas gali Jums atlikti *tau* baltymo tyrimą, jeigu nuspręs, kad tai būtina. *Tau* – tai tam tikras baltymas galvos smegenyse, kuris taip pat yra susijęs su Alzheimerio liga ir, esant tam tikram šio baltymo kiekiui, Kisunla gali veikti geriau.

Vaikams ir paaugliams

Kisunla negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Šio vaisto vartojimas šioje pacientų grupėje netirtas.

Dauno sindromas

Kisunla negalima vartoti pacientams, turintiems Dauno sindromą, susijusį su Alzheimerio liga. Šio vaisto vartojimas tokiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Kisunla

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui prieš vartojant Kisunla, jeigu vartojate nuo kraujo krešulių formavimosi saugančių vaistų (vadinamųjų antikoagulantų).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Kisunla poveikis nėščioms moterims nežinomas. Reikia vengti vartoti Kisunla nėštumo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kuris Kisunla poveikis, pavyzdžiui, *ARIA* simptomai (pvz., regos pokyčiai, sąmonės pokyčiai ir priepuoliai), gali sutrikdyti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Kisunla sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto 1 400 mg dozėje yra 46 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2 % didžiausios rekomenduojamos su maistu suvartojamo natrio paros normos suaugusiems. Prieš Jums suleidžiant, Kisunla turi būti sumaišytas su tirpalu, kuriame gali būti natrio. Pasitarkite su gydytoju, jeigu laikotės dietos, pagal kurią ribojamas druskos suvartojimas.

Kisunla sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienoje šio vaisto 1 400 mg dozėje yra 16 mg polisorbato 80. Tai atitinka maždaug 0,23 mg/kg. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiški bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Paciento kortelė

Jūsų gydytojas duos Jums paciento kortelę, kurioje yra pateikiama svarbi saugumo informacija. Svarbu, kad visada turėtumėte šią paciento kortelę ir parodytumėte ją savo partneriui arba globėjams. Paciento kortelę reikia parodyti kitiems sveikatos priežiūros specialistams, dalyvaujantiems Jūsų gydyme, įskaitant skubios pagalbos atvejus.

3. Kaip skiriamas Kisunla

Kisunla bus suleidžiamas Jums prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Prieš pradėdant gydymą Kisunla, per paskutiniuosius 6 mėnesius Jums turėjo būti atliktas galvos smegenų MRT tyrimas ir turite būti ištirti, ar esate ApoE ε4 nešiotojai (žr. 2 skyriuje skyrelį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Dozė

Gydymo pradžioje kas keturias savaites Jums bus suleidžiamos Kisunla infuzijos į veną: per pirmąją infuziją Jums bus suleista 350 mg dozė, per antrąją – 700 mg dozė, per trečiąją – 1 050 mg dozė. Po to dozė yra padidinama iki 1 400 mg ir suleidžiama kas keturias savaites.

Kisunla sulašinamas į rankos veną (infuzija į veną) ne greičiau kaip per 30 minučių. Po kiekvienos infuzijos Jūs būsite mažiausiai 30 minučių stebimi, ar nepasireiškia alerginių reakcijų.

Kada nutraukti Kisunla vartojimą?

Kiek laiko truks gydymas Kisunla, nuspręs Jūsų gydytojas. Vis dėlto bendra gydymo Kisunla trukmė negali būti ilgesnė kaip 18 mėnesių.

Ką daryti pavartojus per didelę Kisunla dozę?

Šį vaistą Jums suleis sveikatos priežiūros specialistas. Jeigu galvojate, kad Jums netyčia buvo suleista per didelė Kisunla dozė, kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus suleisti arba praleidus Kisunla dozę

Jeigu pamiršote arba praleidote apsilankymą, kurio metu turėjo būti suleistas Kisunla, kuo greičiau suderinkite kitą apsilankymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Dažniau kaip 1 iš 10 žmonių gali pasireikšti šis toliau išvardytas šalutinis poveikis.

ARIA atvejai, kuriais atsirado sunkių simptomų, kai kurie iš šių atvejų buvo mirtini. Simptomai gali būti tokie: galvos skausmas, sumišimas, bloga savijauta, vėmimas, pusiausvyros praradimas, galvos svaigimas, drebulys (tremoras), regos pokyčiai, kalbos sutrikimai, svaigulys, sąmonės pokyčiai, priepuoliai.

Ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių gali pasireikšti šis toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Alerginė reakcija šio vaisto vartojimo metu arba netrukus po vaisto suleidimo. Simptomai gali būti tokie: paraudimas, šaltkrėtis, bloga savijauta, prakaitavimas, galvos skausmas, veržimas krūtinėje, pasunkėjęs kvėpavimas, raumenų skausmai, kraujospūdžio pokyčiai.

Jei infuzijos metu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, infuziją reikia nedelsiant nutraukti.

Šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Patinimas arba skysčio susikaupimas galvos smegenyse (*ARIA-E*)
- Kraujavimas arba geležies dalelių kaupimasis galvos smegenyse (*ARIA-H*)
- Galvos skausmas

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas į galvos smegenis
- Bloga savijauta
- Vėmimas
- Alerginės reakcijos ir kitos reakcijos dėl infuzijos

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Staiga kylanti sunki alerginė reakcija, pasireiškianti pasunkėjusiu kvėpavimu, patinimu, svaiguliu, dažnu širdies plakimu, prakaitavimu ir sąmonės netekimu (anafilaksinė reakcija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kisunla

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti ir kratyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kisunla gali būti laikomas ne ilgiau kaip 3 paras kambario (ne aukštesnėje kaip 25°C) temperatūroje.

Šio vaisto negalima vartoti, jeigu jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių.

Kisunla negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas yra atsakingas už teisingą nepanaudoto vaisto sunaikinimą. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kisunla sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra donanemabas.
Kiekviename flakone 20 ml yra 350 mg donanemabo (17,5 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis (E 430), polisorbato 80 (E 433), natrio citratas (E 431), sacharozė, injekcinis vanduo.

Kisunla išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kisunla koncentratas infuziniam tirpalui yra tirpalas skaidraus stiklo flakone. Jo spalva gali būti nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvos ar šiek tiek rusvos spalvos. Pakuotėje yra 1 flakonas arba sudėtinėje pakuotėje yra 2 flakonai (2 pakuotės po 1 flakoną). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Praskiedimas prieš leidžiant infuziją į veną

1. Paruoškite infuzinį tirpalą laikydamiesi aseptikos reikalavimų, kad užtikrintumėte paruošto tirpalo sterilumą.
2. Prieš ruošiant tirpalą, leiskite donanemabui maždaug 30 minučių sušilti iki kambario temperatūros.
3. Apžiūrėkite flakono turinį. Koncentratas turi būti skaidrus, bespalvis ar nuo šiek tiek gelsvos iki šiek tiek rusvos spalvos, jame neturi būti matomų dalelių. Priešingu atveju vaistinį preparatą reikia išmesti.
4. Tinkamo dydžio adata ištraukite reikiamą donanemabo kiekį ir suleiskite jį į infuzinį maišelį.
 - 350 mg donanemabo: 20 ml
 - 700 mg donanemabo: 40 ml
 - 1 050 mg donanemabo: 60 ml
 - 1 400 mg donanemabo: 80 ml

Koncentratą reikia skiesti tik infuziniuose maišeliuose, kuriuose yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Galutinė koncentracija po praskiedimo yra nuo maždaug 4 mg/ml iki maždaug 10 mg/ml. Skiedimui naudokite tik 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

5. Infuzinį maišelį atsargiai apverskite, kad tirpalas susimaišytų.

Praskiesto tirpalo vartojimas

6. Prie paruošto intraveninio maišelio reikia prijungti intraveninio vartojimo rinkinį (infuzinę sistemą) ir sistemą užpildyti. Infuzija turėtų būti suleidžiama ne greičiau kaip per 30 minučių.
7. Infuzijos pabaigoje, siekiant užtikrinti, kad būtų suleista visa dozė, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Praplaunant, reikia infuzuoti tuo pačiu greičiu, koku buvo leidžiamas Kisunla. Laikas, reikalingas Kisunla tirpalui iš infuzinės sistemos išplauti, prisideda prie minimalios 30 minučių infuzijos trukmės.
8. Stebėkite pacientą po infuzijos mažiausiai 30 minučių.