

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisunla 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 350 mg donanemaba (*donanemabum*) 20 ml šķīduma (17,5 mg/ml).

Donanemabs ir rekombinanta monoklonāla humanizēta antivielā, kas tiek iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese Hamster Ovary; CHO*) šūnās.

Palīgviela(-as) ar zināmu iedarbību

Katrā 20 ml flakonā ir 11,5 mg nātrija un 4 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens vai gaiši brūns ar pH 5,5 – 6,5 un osmolaritāti aptuveni 300 mOsm/l.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Donanemabs ir indicēts tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir klīniski noteikta Alzheimeras slimības izraisītu vieglu kognitīvu traucējumu un vieglas demences diagnoze (agrīna simptomātiska Alzheimeras slimība), kuri ir apolipoproteīna E ε4 (ApoE ε4) heterozigoti vai nav tā nesēji un kuriem ir apstiprināta amiloīda patoloģija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstam, kuram ir pieredze Alzheimeras slimības (AS) diagnosticēšanā un ārstēšanā un kuram ir savlaicīgi pieejams magnētiskās rezonanses tomogrāfijas izmeklējums (MRT). Donanemabs ir jāievada tādu vairāku nozaru speciālistu uzraudzībā, kuri ir apmācīti noteikt, uzraudzīt un pārvaldīt ar amiloīdiem saistītas attēldiagnostikas izmeklējumu anomālas atrades (*amyloid-related imaging abnormalities; ARIA*) un kuriem ir pieredze ar infūziju saistītu reakciju (ISR) noteikšanā un pārvaldībā.

Ar donanemabu ārstētiem pacientiem ir jāizsniedz pacienta kartīte un jāsniedz informācija par donanemaba radīto risku (skatīt arī lietošanas instrukciju).

ApoE ε4 tests

ApoE ε4 genotips ir jānosaka, izmantojot ar CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) ierīci, kas paredzēta šim mērķim. Ja ar CE marķēta IVD ierīce nav pieejama, jāizmanto cits validēts tests (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ApoE ε4 statuss ir jānosaka pirms donanemaba terapijas uzsākšanas, lai uzzinātu, kāds ir ARIA rašanās risks (skatīt 4.1. un 4.4. apakšpunktu). Pirms testēšanas pacienti ir pienācīgi jākonsultē un ir jāsaņem viņu piekrišana saskaņā ar valsts vai vietējām vadlīnijām, ja piemērojams.

Devas

Pierādījumi par AS atbilstoša bēta amiloīda esamību ir jāapstiprina ar validētu testu (piemēram, pozitronu emisijas tomogrāfijas [PET] skenēšanu, cerebrālo šķidruma [CSF] vai citu piemērotu testu).

Donanemabs jāievada ik pēc 4 nedēļām. Donanemaba ieteicamā deva ir 350 mg pirmajai devai, 700 mg otrajai devai, 1050 mg trešajai devai, pēc tam lietojot 1400 mg ik pēc 4 nedēļām. Ārstēšana jāturpina, līdz amiloīda perēkļi ir izzuduši (piemēram, pēc 6 vai 12 mēnešiem, skatīt 5.1. apakšpunktu), kas tiek apstiprināts ar validētu metodi. Maksimālais ārstēšanas ilgums ir 18 mēneši un to nedrīkst pārsniegt, pat ja perēkļu izzušana nav apstiprināta.

Terapijas ieguvums un risks katram pacientam individuāli, un ņemot vērā slimības progresēšanas ātrumu, regulāri ir jāizvērtē atkārtoti.

Ja pacientiem slimība progresē līdz vidēji smagai AS, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana, pat ja terapijas ilgums vēl nav sasniedzis maksimāli pieļaujamos 18 mēnešus.

Izlaista deva

Ja infūzija tiek izlaista, zāļu lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk, lietojot tādu pašu devu ik pēc 4 nedēļām.

Ar amiloīdiem saistītas attēldiagnostikas izmeklējumu anomālas atrades uzraudzība, zāļu dozēšanas pārtraukšana un pilnīga terapijas pārtraukšana

Donanemabs var izraisīt ARIA, ko raksturo kā ARIA ar tūsku (*ARIA with oedema*; ARIA-E), ko MRT var novērot kā galvas smadzeņu tūsku vai izsvīdumu smadzeņu rievās, un ARIA ar hemosiderīna izgulsnēšanos (*ARIA with hemosiderin deposition*; ARIA-H), kas ietver mikrohemorāģiju un virspusēju siderozi. Ar donanemabu ārstētiem pacientiem papildus ARIA ir bijis arī intracerebrāls asinsizplūdums, kura diametrs pārsniedz 1 cm.

Lai novērtētu jau pirms terapijas esošas ARIA atrades, pirms donanemaba terapijas uzsākšanas ir jābūt pieejamai nesen (6 mēnešu laikā) veiktai galvas smadzeņu MRT. MRT ir jāveic pirms otrās devas (pēc 1 mēneša), pirms trešās devas (pēc 2 mēnešiem), pirms ceturtās devas (pēc 3 mēnešiem) un pirms septītās devas (pēc 6 mēnešiem). Pacientiem ar ARIA riska faktoriem, piemēram, heterozigotiskiem pēc ApoE ε4 alēles, un/vai pacientiem, kuriem terapijas laikā iepriekš ir bijušas ARIA atrades, vienu gadu pēc terapijas sākuma (pirms divpadsmitās devas) jāveic papildu MRT izmeklējums. Ja pacientam kādā brīdī ārstēšanas laikā rodas simptomi, kas liecina par ARIA, jāveic klīniska novērtēšana, tai skaitā MRT (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumi par zāļu dozēšanas pārtraukšanu vai pilnīgu terapijas pārtraukšanu pacientiem, kuriem ir ARIA-E un ARIA-H, ir sniegti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par zāļu dozēšanu pacientiem ar ARIA-E un ARIA-H

Klīniskais simptoms	ARIA-E un ARIA-H smaguma pakāpe ^a MRT		
	Viegla pakāpe	Vidēji smaga pakāpe	Smaga pakāpe
Asimptomātiskas novirzes	Apsvērt zāļu dozēšanas atlikšanu	Atlikt zāļu dozēšanu	Pārtraukt zāļu dozēšanu pavisam
Simptomātiskas novirzes	Atlikt zāļu dozēšanu	Atlikt zāļu dozēšanu	Pārtraukt zāļu dozēšanu pavisam

^aInformāciju par ARIA MRT radiogrāfiskās smaguma pakāpes klasifikācijas kritērijiem skatīt 2. tabulā.

Ja pacientam ir asimptomātiskas vieglas pakāpes ARIA, jāapsver devas ievadīšanas atlikšana, ņemot vērā ARIA radioloģiskās iezīmes, ARIA epizožu skaitu un pacienta klīnisko stāvokli.

Ja pacientam ir vidēji smagas ARIA bez simptomiem vai simptomātiskas vieglas/vidēji smagas ARIA, devas ievadīšana jāatliek, līdz MRT ir pierādīta radiogrāfiska izzušana (ARIA-E) vai stabilizēšanās (ARIA-H) un simptomi, ja tādi ir bijuši, ir izzuduši. Novērošanas MRT, lai novērtētu noviržu (ARIA-E) izzušanu vai (ARIA-H) stabilizēšanos jāveic 2-4 mēnešus pēc sākotnējās konstatēšanas. Pēc ARIA-E izzušanas vai ARIA-H stabilizēšanās zāļu dozēšana jāatsāk vai pilnīgi jāpārtrauc atbilstoši klīniskam novērtējumam, tai skaitā atkārtotam riska faktoru novērtējumam (skatīt 4.4. apakšpunktu). ARIA-E gadījumā var apsvērt standarta atbalstošu terapiju, tai skaitā kortikosteroīdu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Radiogrāfiski vai simptomātiski smagu ARIA-E vai ARIA-H gadījumā terapija ar donanemabu pilnīgi jāpārtrauc.

Donanemaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc arī tad, ja rodas klīniski nopietnas ARIA-E, nopietnas ARIA-H vai par 1 cm lielāks intracerebrāls asinsizplūdums.

Apsverot turpmāko donanemaba lietošanu pacientiem ar atkārtotām ARIA epizodēm, jābalstās uz klīnisko spriedumu. Terapija ar donanemabu ir pilnīgi jāpārtrauc pēc atkārtotām simptomātiskām vai radiogrāfiski vidēji smagām vai smagām ARIA epizodēm.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi/aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Donanemabs nav paredzēts lietošanai pediātriskiem pacientiem Alcheimera slimības ārstēšanai.

Lietošanas veids

Donanemabs ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Atšķaidītais šķīdums ir jāievada vismaz 30 minūšu laikā. Pēc infūzijas pacienti ir jānovēro vismaz 30 minūtes. Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pirms terapijas sākuma MRT iepriekš konstatēts intracerebrāls asinsizplūdums, vairāk nekā 4 mikrohemorāģijas, virspusēja sideroze, vazogēniska tūska (ARIA-E) vai citas atrades, kas liecina par cerebrālu amiloīda angiopātiju (CAA) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem ir ar asiņošanu saistīti traucējumi, kas nav pienācīgi kontrolēti.
- Terapijas sākšana pacientiem, kuri vēl arvien saņem terapiju ar antikoagulantu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Smaga baltās vielas slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar slikti kontrolētu hipertensiju.
- Situācijas, kad MRT izmeklējums nav iespējams, tai skaitā klaustrofobija vai metāla (feromagnētiski) implantī/elektrokardiostimulators.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Kontrolētas pieejamības programma

Lai garantētu drošu un efektīvu donanemaba lietošanu, ārstēšana visiem pacientiem ir jāuzsāk, izmantojot centralizētu reģistrācijas sistēmu, kas izveidota kontrolētas pieejamības programmas vajadzībām.

Izglītojošie materiāli

Zāļu nozīmētājiem ir jāpārzina izglītojošie materiāli, kas ir sagatavoti par ARIA konstatēšanu un ārstēšanu, kā arī ar pacientu/aprūpētāju jāpārrunā donanemaba terapijas ieguvumi un riski. Ar pacientu jāapspriež arī MRT izmeklējumi un nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, kā arī tas, kad vērsties pie veselības aprūpes speciālista pēc palīdzības. Pacientam tiks izsniegta pacienta kartīte, un viņam tiks norādīts, ka kartīte vienmēr jānēsā līdzi.

Bēta amiloīda patoloģija

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar atbilstošu testu jāapstiprina bēta amiloīda patoloģijas esamība.

Ar amiloīdiem saistītas attēldiagnostikas izmeklējumu anomālas atrades (ARIA)

ARIA-H parasti rodas saistībā ar ARIA-E rašanos.

Donanemaba klīniskajos pētījumos ARIA ir novērotas ļoti bieži. ARIA parasti rodas terapijas sākumā un parasti ir bez simptomiem. Simptomātiskas ARIA gadījumā ziņotie simptomi ir bijuši galvassāpes, apjukums, slikta dūša, vemšana, nestabilitāte, reibonis, trīce, redzes traucējumi, runas traucējumi, kognitīvo funkciju pasliktināšanās, apziņas traucējumi un krampji. Ar ARIA saistītie simptomi laika gaitā parasti izzūd (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmā ARIA gadījuma, atsākot ārstēšanu ar donanemabu, recidīvs rodas ļoti bieži – 24,3 % pacientu ar ARIA-E un 35,9 % pacientu ar ARIA-H (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir novēroti nopietni ARIA gadījumi, no kuriem daži beigušies letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). ARIA iespējams atklāt, veicot MRT. ARIA-E diagnostiskos attēlos parasti izzūd, bet ARIA-H var saglabāties un stabilizēties.

Lielākā daļa ARIA gadījumu pirmo reizi tika novēroti 24 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Nopietnākie ARIA notikumi radās 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Donanemaba terapijas laikā ir jābūt pieejamai MRT. Ņemot vērā esošos riska faktorus, pacientiem, kuriem ir piemēroti amiloīda ārstēšanas līdzekļi, ir arī spontānu ARIA risks. ARIA ir jāizvērtē kā neiroloģisko simptomu iespējamais cēlonis.

Pieņemot lēmumu par ārstēšanas ar donanemabu uzsākšanu, jāapsver donanemaba nodrošinātais ieguvums AS ārstēšanā un iespējamais ar ARIA saistītu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kontroles MRT ARIA atklāšanai

Galvas smadzeņu MRT ieteicams veikt pirms terapijas sākuma un turpmāk periodiski terapijas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Donanemaba terapijas pirmo 24 nedēļu laikā ieteicams pastiprināti klīniski uzraudzīt, vai pacientam nerodas ARIA.

Ja pacientam rodas simptomi, kas liecina par ARIA (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāveic klīniskie izmeklējumi, tai skaitā papildu MRT izmeklējumi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu “Ar amiloīdiem saistītas attēldiagnostikas izmeklējumu anomālas atrades (ARIA)”).

Ieteikumi par zāļu dozēšanas pārtraukšanu un terapijas pilnīgu pārtraukšanu pacientiem ar ARIA

Ja rodas ARIA-H simptomi, bieži ir konstatējamas arī ARIA-E novirzes, un šie simptomi tiek ārstēti kā ARIA-E novirzes.

Ieteikumi par zāļu dozēšanas pārtraukšanu un terapijas pilnīgu pārtraukšanu pacientiem ar ARIA-E un ARIA-H ir sniegti 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja rodas nopietnas ARIA-E, nopietnas ARIA-H, par 1 cm lielāks intracerebrāls asinsizplūdums vai recidivējošas simptomātiskas vai radiogrāfiskas vidēji smagas vai smagas ARIA epizodes, donanemaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Radiogrāfiski noteiktā smaguma pakāpe

Ar donanemaba lietošanu saistīto ARIA radiogrāfiski noteiktā smaguma pakāpe tika klasificēta atbilstoši 2. tabulā norādītajiem kritērijiem.

2. tabula. ARIA MRT klasifikācijas kritēriji

ARIA veids	Radiogrāfiski noteiktā smaguma pakāpe		
	Viegla pakāpe	Vidēji smaga pakāpe	Smaga pakāpe
ARIA-E	FLAIR hiperintensitāte tikai smadzeņu rievā un/vai garozā/zemgarozas baltajā vielā vienā zonā < 5 cm.	FLAIR hiperintensitāte 5-10 cm vienā lielākajā plaknē vai skarta vairāk nekā 1 zona, katras izmērs < 10 cm.	FLAIR hiperintensitāte > 10 cm un ar to saistīts girāls pietūkums un smadzeņu rievu izlīdzināšanās. Var tikt konstatēta viena vai vairākas atsevišķas/neatkarīgas bojājuma vietas.
ARIA-H mikrohemorāģija	≤ 4 jaunas mikrohemorāģijas epizodes	5 - 9 jaunas mikrohemorāģijas epizodes	≥ 10 jaunas mikrohemorāģijas epizodes
ARIA-H virspusēja sideroze	1 jauna vai progresējusi lokāla virspusējas siderozes zona	2 jaunas vai progresējušas lokālas virspusējas siderozes zonas	>2 jaunas vai progresējušas lokālas virspusējas siderozes zonas

Saīsinājumi: FLAIR – sekvenca, kad tiek novājināta šķidruma ietekme uz attēla veidošanos (*fluid-attenuated inversion recovery*); ARIA-E - ar amiloīdiem saistīta attēldiagnostikas izmeklējumu anomāla atrade-tūska/izsvīdums (*amyloid-related imaging abnormalities-oedema/effusions*); ARIA-H - ar amiloīdiem saistīta attēldiagnostikas izmeklējumu anomāla atrade-asinsizplūdums/hemosiderīna izgulsnēšanās (*amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage/hemosiderin deposition*).

ApoE ε4 nesēja statuss un ARIA risks

ApoE ε4 nesējiem (homozigotiem vairāk nekā heterozigotiem) ARIA-E un ARIA-H, tai skaitā nopietnas un simptomātiskas ARIA, rodas biežāk nekā pacientiem, kuri nav šī gēna nesēji. Donanemabs nav paredzēts pacientiem, kuri ir ApoE ε4 gēna homozigoti (skatīt 4.1. apakšpunktu). ApoE ε4 nesēja statuss ir jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas, lai uzzinātu, kāds ir ARIA rašanās risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms testa veikšanas zāļu nozīmētājiem ar pacientiem ir jāpārrunā ARIA risks indivīdiem ar dažādiem genotipiem.

Paaugstināts intracerebrāla asinsizplūduma risks

Apsverot donanemaba lietošanu pacientiem ar faktoriem, kas liecina par paaugstinātu intracerebrāla asinsizplūduma risku, jāievēro piesardzība.

Ar donanemabu ārstētiem pacientiem ir radušies intracerebrāli asinsizplūdumi ar diametru, kas pārsniedz 1 cm, tai skaitā ir bijuši letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Antitrombotisku līdzekļu vienlaicīga lietošana

Donanemaba klīniskajos pētījumos terapijas sākumā bija atļauta antitrombotisko līdzekļu (aspirīna, citu antiagregantu un antikoagulantu) lietošana. Vairumā gadījumu lietotais antitrombotiskais līdzeklis bija acetilsalicilskābe.

Pacientiem, kuri saņēma donanemabu un antitrombotisku līdzekli (acetilsalicilskābi, citu antiagregantu vai antikoagulantu), netika novērots lielāks ARIA rašanās biežums. Notikumu skaits un ierobežotā citu, nevis acetilsalicilskābes grupas antitrombotisko līdzekļu lietošana apgrūtina viennozīmīgu secinājumu izdarīšanu par ARIA vai intracerebrāla asinsizplūduma risku pacientiem, kuri lieto antitrombotiskos līdzekļus.

Tā kā donanemabu lietojošiem pacientiem un pacientiem, kuri donanemaba terapijas laikā saņem antitrombotiskos līdzekļus, ir novērots par 1 cm diametrā lielāks intracerebrāls asinsizplūdums, apsverot antitrombotisko līdzekļu vai trombolītiska līdzekļa (piemēram, audu plazminogēna aktivatora) lietošanu ar donanemabu jau ārstētam pacientam, jāievēro papildu piesardzība:

- Ja donanemaba lietošanas laikā ir jāsāk antikoagulācija (piemēram, atsevišķu arteriālu trombožu, akūtas plaušu embolijas vai citu dzīvībai bīstamu indikāciju gadījumā), donanemaba lietošana ir uz laiku jāpārtrauc. Donanemaba lietošanu var atsākt, ja antikoagulācija vairs nav medicīniski indicēta. Aspirīna vai cita antiagreganta vienlaicīga lietošana ir atļauta.
- Lai arī klīniskajos pētījumos trombolītisko līdzekļu lietošana bija ierobežota, lietošana vienlaicīgi ar trombolītiskiem līdzekļiem var radīt ticamu smagas intrakraniālas asiņošanas risku. No trombolītisko līdzekļu lietošanas ir jāizvairās, izņemot to lietošanu tūlītēji dzīvībai bīstamu indikāciju gadījumā, kad alternatīva terapija nav pieejama (piemēram, ja ir plaušu embolija ar hemodinamikas traucējumiem) un kad ieguvumi varētu attaisnot risku. Speciālistam un pacientam terapijas ieguvumi un risks jāizvērtē katrā konkrētā gadījumā.

ARIA var izraisīt lokalizētu neiroloģisku deficītu, līdzīgu tam, kāds novērots išēmiska insulta gadījumā. Išēmisku insultu ārstējošiem ārstiem pirms trombolītisku zāļu došanas ar donanemabu ārstētam pacientam jāizvērtē, vai šo simptomu cēlonis nevarētu būt ARIA. MRT vai asinsvada aizsprostojuma identificēšana var palīdzēt noteikt, ka cēlonis ir išēmisks insults, nevis ARIA un vajadzības gadījumā dotu iespēju pieņemt informētu lēmumu par trombolītisko līdzekļu lietošanu vai trombektomiju.

Terapiju ar donanemabu nedrīkst sākt pacientiem, kuri vēl arvien saņem terapiju ar antikoagulantu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Citi ARIA un intracerebrāla asinsizplūduma riska faktori

Pacientiem, kuriem jau pirms terapijas sākuma MRT ir bijušas ARIA-E atrades, vairāk nekā 4 mikrohemorāģijas, vairāk nekā 1 virspusējas siderozes apvidus, smaga baltās vielas slimība vai par 1 cm lielāks intracerebrāls asinsizplūdums, donanemaba drošums klīniskajos pētījumos nav pierādīts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ARIA biežāk radušās pacientiem, kuriem jau pirms terapijas sākšanas bija cerebrāla mikrohemorāģija un/vai virspusēja sideroze. Donanemaba terapija ir kontraindicēta pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ir virspusēja sideroze, un pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ir > 4 mikrohemorāģijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ApoE ε4 alēle ir saistīta ar cerebrālu amiloīda angiopātiju (CAA), kas rada paaugstinātu intracerebrāla asinsizplūduma risku.

Individuālā ieguvuma un riska attiecība atbilstoši tau patoloģijai

Ieguvuma un riska attiecība var būt atkarīga no sākotnējā tau līmeņa. Pacienti ar zemu vai vidēju tau līmeni tika novērota skaitliski lielāka efektivitāte nekā pacientiem ar augstu tau līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskā efektivitāte pacientiem ar ļoti zemu tau līmeni vai bez tau nav noteikta. Tau patoloģijas pārbaudes rezultāti, ja šāda pārbaude ir veikta, ir jāņem vērā, izvērtējot ieguvumu un risku konkrētam pacientam.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Donanemaba ievadīšanas laikā bieži novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Retākos gadījumos šīs reakcijas var būt smagas vai apdraudēt dzīvību un/vai ietvert anafilaksi, un parasti tās rodas infūzijas laikā vai 30 minūšu laikā pēc infūzijas. Ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi var būt eritēma, drebuļi, slikta dūša, vemšana, svišana, galvassāpes, žņaudzoša sajūta krūtīs, disпноja un asinsspiediena pārmaiņas.

Nopietnu ar infūziju saistītu reakciju gadījumā vai atbilstoši klīniskām indikācijām nekavējoties jāpārtrauc donanemaba ievadīšana un jāsāk atbilstoša terapija.

Imunogenitāte

Ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos 88,1 % ar donanemabu ārstēto pacientu izveidojās antivielas pret zālēm (APZ), un visiem pacientiem, kuriem bija APZ, bija neitralizējošas antivielas. Visiem pacientiem, kuri ziņoja par infūzijas izraisītām reakcijām, bija APZ. Augstāks APZ titrs bija saistīts ar lielāku ar infūziju saistītu reakciju/tūlītējas paaugstinātas jutības epizožu sastopamību.

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti (skatīt arī 5.1. apakšpunktu)

Pacienti ar Dauna sindromu cerebrāla amiloīda angiopātija (CAA) un ARIA epizodes var rasties biežāk. Pacienti ar Dauna sindromu donanemaba klīniskajos pētījumos nav pētīti. Donanemaba drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav zināma.

Nātrijs

Šīs zāles satur 46 mg nātrija 1400 mg devā, kas ir līdzvērtīgi 2 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Ja sagatavošanai izmantots 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, nātrija daudzums no nātrija hlorīda šķīduma būs diapazonā no 53 mg (350 mg devai, kas atšķaidīta līdz koncentrācijai 10 mg/ml) līdz 956 mg (1400 mg devai, kas atšķaidīta līdz koncentrācijai 4 mg/ml), kas ir līdzvērtīgi 3-48 % no PVO ieteiktās maksimālās dienas devas. Tas ir papildus daudzumam, ko veido zāles.

Polisorbāts 80

Šīs zāles satur 16 mg polisorbāta 80 katrā zāļu 1400 mg devā, kas ir līdzvērtīgi aptuveni 0,23 mg/kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ņemot vērā donanemaba īpašības, farmakokinētiska zāļu mijiedarbība nav gaidāma.

Pacienti, kuri lieto donanemabu, ir novērotas ARIA-H novirzes un par 1 cm diametrā lielāki intracerebrāli asinsizplūdumi. Tādēļ, apsverot antitrombotisku līdzekļu lietošanu, jāievēro piesardzība, jo donanemaba terapijas laikā tie var paaugstināt intracerebrāla asinsizplūduma risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par donanemaba lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Pierādījumu nozīmīguma izvērtēšanas pieeja neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā vēlams izvairīties no donanemaba lietošanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai donanemabs cilvēkam izdalās mātes pienā. Zināms, ka cilvēka imūnglobulīns G (IgG) pirmajās dienās pēc dzemdībām izdalās mātes pienā, drīz pēc tam tā koncentrācija kļūst zema; līdz ar to šajā īsajā periodā nevar izslēgt risku ar krūti barotiem zīdaiņiem. Pēc tam donanemaba lietošanu krūts barošanas laikā drīkst apsvērt tikai tad, ja tā ir klīniski nepieciešama.

Fertilitāte

Datu par donanemaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai pārbaudītu, vai donanemabs var izraisīt fertilitātes traucējumus, nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Donanemabs būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, ja rodas neiroloģiski traucējumi, piemēram, redzes traucējumi, apziņas traucējumi un krampji (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ar placebo kontrolētā pivotālā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar Alzheimeru slimības izraisītiem viegliem kognitīviem traucējumiem vai ar vieglu Alzheimeru slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu), vismaz vienu donanemaba devu saņēma pavisam 853 pieaugušas pētāmās personas. No tām 710 dalībnieki attiecās uz indikācijās minēto populāciju (pacienti, kuri ir APOE ε4 heterozigoti vai nav ApoE ε4 nesēji).

Pamatojoties uz ApoE ε4 nesēja statusu ar donanemabu ārstētiem pacientiem, 29,9 % (255/853) nebija šā gēna nesēji, 53,0 % (452/853) bija heterozigoti un 16,8 % (143/853) bija homozigoti. Izņemot ARIA gadījumus, drošuma profils visiem genotipiem bija līdzīgs.

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) un galvassāpes (14,6 %). Nozīmīgākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija nopietnas ARIA-E (1,3 %), nopietnas ARIA-H (0,3 %) un nopietna paaugstināta jutība, tai skaitā ar infūziju saistītas reakcijas (0,4 %). Par anafilaktisku reakciju tika ziņots retāk (0,4 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos ar donanemabu novērotās nevēlamās blakusparādības (3. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasei. Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības ir sarindotas atbilstoši biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Atbilstošā biežuma kategorija katrai reakcijai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikrohemorāģija Virspusēja sideroze Galvassāpes	Intrakraniāla asiņošana ^c	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša Vemšana	
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija ^d Paaugstināta jutība	Anafilaktiska reakcija

^a Vērtējot pēc MRT.

^b Iespējamie simptomi ir galvassāpes, apjukums, slikta dūša, vemšana, līdzsvara traucējumi, reibonis, trīce, redzes traucējumi, runas traucējumi, kognitīvo spēju pasliktināšanās, apziņas traucējumi un krampji.

^c Ietver subdurālu hematomu, subarahnoidālu asiņošanu, cerebrālu asiņošanu, hemorāģisku insultu un cerebrovaskulāru notikumu.

^d Ar infūziju saistītu reakciju un paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi var būt apsārtums, drebuļi, slikta dūša, vemšana, svīšana, galvassāpes, saspringuma sajūta krūtīs, dispnoja un asinsspiediena izmaiņas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar amiloīdiem saistītas attēldiagnostikas izmeklējumu anomālas atrades indikācijās minētajā populācijā

Pivotālā ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā donanemaba dozēšanas shēma ietvēra trīs pirmās infūzijas ar 700 mg devu ik pēc 4 nedēļām un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, ARIA (ARIA-E vai ARIA-H) tika novērotas 33 % (243/710) ar donanemabu ārstēto pacientu, kuri bija ApoE ε4 heterozigoti vai nebija ApoE ε4 nesēji, salīdzinot ar 13,5 % (98/728) placebo saņēmušo pacientu, kuri bija ApoE ε4 heterozigoti vai nebija ApoE ε4 nesēji. Par nopietniem ARIA notikumiem tika ziņots 1,4 % (10/710) ar donanemabu ārstēto pacientu. Letāli ARIA gadījumi saistībā ar donanemaba lietošanu pivotālajā pētījumā radās retāk (0,4 %, trim pacientiem). Ar ARIA-E saistītie klīniskie simptomi izzuda aptuveni 80 % pacientu. Iespējamie ARIA-E simptomi ir galvassāpes, apjukums, slikta dūša, vemšana, līdzsvara traucējumi, reibonis, trīce, redzes traucējumi, runas traucējumi, kognitīvo spēju pasliktināšanās, apziņas traucējumi un krampji.

ARIA-E tika novērotas 20,6 % (146/710) ar donanemabu ārstēto pacientu, kuri bija ApoE ε4 heterozigoti vai nebija ApoE ε4 nesēji, salīdzinot ar 1,8 % (13/728) placebo saņēmušo pacientu. Maksimālā radiogrāfiski noteiktā ARIA-E smaguma pakāpe bija viegla 6,2 % (44/710) pacientu, vidēji smaga 12,7 % (90/710) pacientu un smaga 1,4 % (10/710) pacientu. Pivotālajā pētījumā par simptomātiskām ARIA-E tika ziņots 5,6 % (40/710) ar donanemabu ārstēto pacientu. Laika mediāna līdz ARIA-E izzušanai bija aptuveni 8,3 nedēļas. Aptuveni 24,3 % (35/144) ar donanemabu ārstēto pacientu ar ARIA-E bija vairākas ARIA-E epizodes.

ARIA-H tika novērotas 27,6 % (196/710) ar donanemabu ārstēto pacientu, kuri bija ApoE ε4 heterozigoti vai nebija ApoE ε4 nesēji, salīdzinot ar 12,2 % (89/728) placebo saņēmušo pacientu. Maksimālā radiogrāfiski noteiktā ARIA-H smaguma pakāpe bija viegla 14,4 % (102/710) pacientu, vidēji smaga 5,5 % (39/710) pacientu un smaga 7,6 % (54/710) pacientu. Par simptomātiskām ARIA-H tika ziņots 1,1 % (8/710) ar donanemabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,3 % (2/278) placebo saņēmušo pacientu. Izolētas ARIA-H novirzes (t.i., ARIA-H pacientiem, kuriem nebija arī ARIA-E) tika novērotas 12,4 % (88/710) ar donanemabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,5 % (84/728) placebo lietotāju. Aptuveni 35,9 % (70/195) ar donanemabu ārstēto pacientu ar ARIA-H bija vairākas ARIA-H epizodes.

Lielākā daļa pirmo radiogrāfiski konstatēto ARIA notikumu ar placebo kontrolētos pētījumos radās terapijas sākumā (24 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas), lai gan ARIA var rasties jebkurā laikā un pacientiem var būt vairāk nekā viena epizode.

ARIA-E gadījumā var apsvērt standarta uzturošu terapiju, tai skaitā kortikosteroīdu lietošanu, taču terapijas efektivitāte nav pierādīta.

Intrakraniāla asiņošana norādītajā populācijā

Pēc ārstēšanas ar donanemabu par intrakraniālu asiņošanu tika ziņots 1,4 % (10/710) pacientu, kuri bija ApoE ε4 heterozigoti vai nebija ApoE ε4 nesēji, salīdzinot ar 0,8 % (6/728) pacientu, kuri saņēma placebo. No šiem pacientiem par 1 cm lielāks intracerebrāls asinsizplūdums tika novērots 0,4 % (3/710) ar donanemabu ārstēto pacientu un 0,3 % (2/728) ar placebo ārstēto pacientu. Turklāt pivotālā pētījuma dalībniekam ar virspusēju siderozi pētījuma sākumā, kurš tika ārstēts ar donanemabu, tika ziņots par letālu ARIA-H un vienlaicīgu intracerebrālu asiņošanu.

ApoE ε4 nesēja statuss un ARIA risks

Pivotālajā pētījumā ARIA kopējā sastopamība pacientiem, kuri nebija ApoE ε4 nesēji, (24,7 %, lietojot donanemabu, salīdzinājumā ar 12,0 %, lietojot placebo) un heterozigotiem (37,6 %, lietojot donanemabu, salīdzinājumā ar 14,1 %, lietojot placebo) bija mazāka nekā homozigotiskiem indivīdiem (55,9 %, lietojot donanemabu, salīdzinājumā ar 21,9 %, lietojot placebo). Starp pacientiem, kuri lietoja donanemabu, ARIA-E radās 15,7 % pacientu, kuri nebija ApoE ε4 nesēji, un 23,2 % heterozigotisku pacientu salīdzinājumā ar 41,3 % homozigotisku pacientu. Simptomātiskas ARIA-E radās 3,9 % pacientu, kuri nebija ApoE ε4 nesēji, un 6,6 % heterozigotisku pacientu salīdzinājumā ar 8,4 % homozigotisku pacientu. ARIA-H radās 18,8 % pacientu, kuri nebija ApoE ε4 nesēji, un 32,5 % heterozigotisku pacientu salīdzinājumā ar 50,3 % homozigotisku pacientu. Simptomātiskas ARIA-H radās 0,4 % pacientu, kuri nebija ApoE ε4 nesēji, 1,5 % heterozigotisku pacientu un 1,4 % homozigotisku pacientu. Nopietnas ARIA radās 0,8 % pacientu, kuri nebija ApoE ε4 nesēji, un 1,8 % heterozigotisku pacientu salīdzinājumā ar 2,8 % homozigotisku pacientu.

Ar infūziju saistītas reakcijas indikācijās minētajā populācijā

Pivotālā placebo kontrolētā pētījumā infūzijas izraisītas reakcijas tika novērotas 8,3 % ar donanemabu ārstēto pacientu un 0,4 % placebo saņēmušo pacientu. Par anafilaktisku reakciju tika ziņots retāk (0,4 %). Nopietnas infūzijas izraisītas reakcijas vai paaugstināta jutība radās 0,4 % ar donanemabu ārstēto pacientu un 0,1 % placebo saņēmušo pacientu.

Visiem pacientiem, kuri ziņoja par infūzijas izraisītām reakcijām, bija APZ. Augstāks APZ titrs bija saistīts ar palielinātu ar infūziju saistītu reakciju/tūlītējas paaugstinātas jutības epizožu sastopamību.

Lielākā daļa infūzijas izraisīto reakciju un paaugstinātas jutības reakciju radās, lietojot pirmās 4 donanemaba devas, lai gan tās var rasties jebkurā laikā. Terapija ar donanemabu ārstētiem pacientiem tika pārtraukta šādu iemeslu dēļ: ISR (3,5 %), paaugstināta jutība (0,6 %) un anafilaktiska reakcija (0,4 %), placebo grupā zāļu lietošanu šo iemeslu dēļ nepārtrauca neviens pacients.

Zāļu lietošanas atsākšana turpmākas ISR/paaugstinātas jutības reakcijas izraisīja aptuveni 46,9 % pacientu, un simptomu smaguma pakāpe un veids parasti bija līdzīgs kā sākotnējo epizožu gadījumā.

Profilaktiska zāļu lietošana pirms nākamām infūzijām nenovērsa ISR recidīvu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir lietotas atsevišķas līdz 40 mg/kg devas (aptuveni 2800 mg personai ar ķermeņa masu 70 kg). ARIA-E radās un izzuda 2 no 4 pacientiem, kuriem tika lietota šī deva. Ja nepieciešams, pārdozēšanas gadījumā var uzsākt MRT kontroli un atbalstošu terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiskie līdzekļi, pret demences līdzekļi, ATĶ kods: N06DX05

Darbības mehānisms

Donanemabs ir gamma 1 imūnglobulīna (IgG1) monoklonāla antivielas ar augstu afinitāti pret modificēto, N-termināli saīsināto bēta amiloīda formu (N3pE Aβ). N3pE Aβ zemā līmenī ir sastopams galvas smadzenēs amiloīda perēkļos, bet netiek konstatēts plazmā un CSŠ. Donanemabs saistās pie N3pE Aβ un ar mikroglijas mediētas fagocitozes starpniecību palīdz likvidēt perēkli.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumā TRAILBLAZER-ALZ 2 tādā ar donanemabu ārstēto pacientu, kuriem tika panākta amiloīda izzušana (t. i., mazāk nekā 24,1 centiloīdas), procentuālais īpatsvars indikācijās minētajā populācijā 24. nedēļā bija 32,5 %, 52. nedēļā – 69,5 % un 76. nedēļā – 80,8 %.

Pētījumā TRAILBLAZER-ALZ 2 atšķirība starp donanemaba un placebo grupu, vērtējot amiloīda līmeņa izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 76. nedēļai, indikācijās minētajā populācijā bija statistiski nozīmīga (- 89,24 centiloīdas).

24. nedēļā pēc donanemaba lietošanas atbilstoši shēmai, kas ietvēra trīs pirmās infūzijas ar 350/700/1050 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, pētījumā TRAILBLAZER-ALZ 6 novērotais amiloīda perēkļu samazinājums bija līdzīgs pivotālajā pētījumā novērotajam samazinājumam pēc donanemaba lietošanas atbilstoši shēmai, kas ietvēra trīs pirmās infūzijas ar 700 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām.

Paaugstinoties APZ titram, donanemaba iedarbība samazinājās. Bēta amiloīda daudzuma samazināšanās tika konstatēta neatkarīgi no APZ titra. APZ saistība ar iADRS un CDR-SB iznākumiem netika novērota (skatīt arī 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

3. fāzes pētījums TRAILBLAZER-ALZ 2

Donanemaba drošums un efektivitāte tika vērtēta 3. fāzes pētījumā (TRAILBLAZER-ALZ 2). Pētījums bija dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts, paralēlu grupu pētījums 60-85 gadus veciem pacientiem ar agrīnu simptomātisku AS (viegli AS izraisīti kognitīvi traucējumi (*Mild Cognitive Impairment*; MCI) vai viegla AS izraisīta demence, MMSE indeksa vērtība no 20 līdz 28 ieskaitot) un pierādījumiem par bēta amiloīda patoloģiju, kas apstiprināti ar amiloīda PET skenēšanu. Dalībniekiem bija arī pierādījumi par patoloģisku tau izgulsnēšanos, veicot PET skenēšanu ar flortaucipīru.

Šajā pētījumā 1736 pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti, lai saņemtu 700 mg donanemaba ik pēc 4 nedēļām, lietojot pirmās 3 devas, un pēc tam 1400 mg ik pēc 4 nedēļām intravenozas infūzijas veidā (N=860), vai placebo (N=876) kopumā līdz 72 nedēļām ilgi. Indikācijās minētajā populācijā tika randomizēti 1447 (83,4 %) pacienti. Zāļu dozēšana tika turpināta līdz pētījuma pabeigšanai vai amiloīda perēkļa izzušanai, kas definēta kā perēkļa līmenis zemāks par 25 centiloīdām divos secīgos amiloīda PET skenēšanas attēlos vai perēkļa līmenis zemāks par 11 centiloīdām vienā PET skenēšanas attēlā. Bija atļauta devas ievadīšanas atlikšana, ja terapijas laikā radās ARIA. Ja iekļaušanas brīdī

pētījumā pacienti jau saņēma simptomātisku terapiju (acetilholīnesterāzes inhibitorus (AChEI) un/vai N-metil-D-aspartāta inhibitoru memantīnu), šo zāļu lietošanas turpināšana bija atļauta. Pētījuma laikā bija atļauts uzsākt vai mainīt simptomātisko terapiju pēc pētnieka ieskatiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem jau bija ARIA-E, vairāk nekā četras mikrohemorāģijas, vairāk nekā 1 virspusējas siderozes zona, jebkāds > 1 cm liels intracerebrāls asinsizplūdums vai smaga baltās vielas slimība.

Pētījuma sākumā vidējais (SN) vecums bija 73 (6,2) gadi (diapazons 59-86 gadi), vidējā (SN) ķermeņa masa bija 71,7 kg (15,7), pakāpeniskas un progresējošas atmiņas izmaiņas vismaz 6 mēnešus un mentālā stāvokļa īsā novērtējuma (*Mini-Mental State Examination*; MMSE) indeksa vidējā (SN) vērtība bija 22,29 (3,88). Pētījuma sākumā 59,4 % pacientu MMSE indeksa vērtība bija < 24. 57,4 % bija sievietes, 91,5 % bija baltās rases pārstāvji, 5,7 % bija spāņi vai latīņamerikāņi, 6,0 % bija aziāti un 2,3 % bija melnās rases pārstāvji. No visiem randomizētajiem pacientiem 29 % nebija ApoE ε4 nesēji, 54 % bija heterozigoti un 17 % bija homozigoti. 55,6 % pacientu lietoja AChEI, bet 20,3 % - memantīnu. 61,0 % pacientu lietoja AChEI vai memantīnu. Vidējais (SN) amiloīda centiloīdu skaits pētījuma sākumā bija 102,5 (34,5). 68,2 % un 31,8 % pacientu ietilpa attiecīgi zema-vidēja un augsta tau līmeņa kategorijā. Pētījuma laikā terapija tika pārtraukta pavisam 24,7 % pacientu. No tiem 29,3 % bija donanemaba grupas pacienti, bet 20,1 % - placebo grupas pacienti.

Pamatojoties uz tau PET attēldiagnostiku ar flortaucipīru atlases laikā, tika izveidotas divas primārās analīzes populācijas: 1) zema-vidēja tau līmeņa populācija un 2) kopējā populācija (zema-vidēja un augsta tau līmeņa populācija).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kognitīvo spēju un funkciju izmaiņas, vērtējot pēc integrētās Alzheimer's slimības vērtēšanas skalas (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*; iADRS) indeksa vērtības izmaiņām no pētījuma sākuma līdz 76. nedēļai. iADRS ir integrēts kognitīvo spēju un ikdienas aktivitāšu novērtējums, kas ietver elementus no Alzheimer's slimības vērtēšanas skalas kognitīvās apakšskalās (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*; ADAS-Cog₁₃: indeksa vērtības diapazons 0-85) un Alzheimer's slimības sadarbības pētījuma - ikdienas dzīves instrumentālo aktivitāšu skalas (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living*; ADCS-iADL: indeksa vērtības diapazons 0-59), ar kuriem tiek vērtēti AS klīniskās ainas galvenie segmenti. Kopējā indeksa vērtība ir diapazonā no 0 līdz 144, zemākas indeksa vērtības liecina par sliktāku kognitīvo un funkcionālo veiktspēju. Citi efektivitātes mērķa kritēriji bija klīniskas demences vērtēšanas skala - domēnu summa (*Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes*; CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Svarīgi pētījuma rezultāti attiecībā uz indikācijās minēto populāciju, kas iegūti pēc tam, kad tika veikta *post hoc* analīze, izmantojot konservatīvu metodi rīcībai ar trūkstošiem datiem, ir sniegti turpmāk 4. tabulā.

Kopējā populācijā, izmantojot to pašu konservatīvo metodi, atšķirība starp donanemaba un placebo grupu attiecībā uz iADRS izmaiņām no pētījuma sākuma bija 2,38 (95 % TI: 0,985; 3,782) un attiecībā uz CDR-SB izmaiņām no pētījuma sākuma tā bija -0,61 (95 % TI: -0,850; -0,366). Ietekme kopējā un norādītajā ierobežotajā populācijā bija līdzīga.

4. tabula. Efektivitātes analīzes rezultāti donanemaba pētījuma TRAILBLAZER-ALZ 2 76. nedēļā norādītajā populācijā (pacientiem, kuri ir ApoE ε4 heterozigoti, un pacientiem, kuri nav APOE ε4 nesēji), izmantojot konservatīvu metodi rīcībai ar trūkstošiem datiem^a

Klīniskais mērķa kritērijs	Pacienti, kuri ir ApoE ε4 heterozigoti, un pacienti, kuri nav ApoE ε4 nesēji	
	Donanemabs N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Vidējā sākotnējā vērtība (SN)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu	-10,82	-13,47
Atšķirība no placebo (95 % TI)	2,65 (1,04, 4,26)	

CDR-SB (MMRM)		
Vidējā sākotnējā vērtība (SN)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu	1,73	2,42
Atšķirība no placebo (95 % TI)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Vidējā sākotnējā vērtība (SN)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu	5,67	7,03
Atšķirība no placebo (95 % TI)	-1,35 (-2,19, -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Vidējā sākotnējā vērtība (SN)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu	-4,91	-6,37
Atšķirība no placebo (95 % TI)	1,46 (0,50, 2,42)	

Saīsinājumi: ApoE ε4 – E klases apolipoproteīnus kodējošā gēna 4. apakštipa alēle; CDR-SB – klīniskās demences vērtēšanas skala – domēnu summa (*Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes*); TI – ticamības intervāls; Dona - donanemabs; iADRS – integrēta Alzheimer's slimības vērtēšanas skala (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*); LS – mazākie kvadrāti (*Least-Square*); MMRM – jaukts modelis atkārtotiem mērījumiem (*mixed model for repeated measures*); N – dalībnieku skaits; SN – standarta novirze.

a Analīzes veiktas ITT (ārstēt paredzēto) pacientu populācijā, kas ietvēra visus randomizētos dalībniekus; *post hoc* jutības analīze, izmantojot konservatīvas metodes rīcībai ar trūkstošiem datiem (vairāku trūkstošo vērtību aprēķināšana ar lēcieni uz atsauci un izmantojot kopiju skaita pieaugumu par atsauci).

Populācija ar zemu vai vidēju tau līmeni

Populācijā ar zemu vai vidēju tau līmeni (588 pacienti lietoja donanemabu salīdzinājumā ar 594 pacientiem, kuri lietoja placebo), izmantojot konservatīvu metodi rīcībai ar trūkstošiem datiem, LS vidējā atšķirība starp donanemabu un placebo bija 3,15 (32,2 %) (95 % TI: 1,738; 4,557) iADRS skalā un -0,61 (32,0 %) (95 % TI: -0,891; -0,330) CDR-SB skalā 76. nedēļā.

Populācija ar augstu tau līmeni

Post hoc analīzē augsta tau līmeņa populācijā (271 pacients donanemaba lietotāju vidū salīdzinājumā ar 281 pacientu placebo lietotāju vidū), izmantojot konservatīvu metodi rīcībai ar trūkstošiem datiem, LS vidējā atšķirība starp donanemabu un placebo bija 0,41 (2,1 %) (95 % TI: -2,518; 3,338) iADRS skalā un -0,54 (16,0 %) (95 % TI: -1,014; -0,066) CDR-SB skalā 76. nedēļā.

3. fāzes pētījums TRAILBLAZER-ALZ 6

Donanemaba dozēšanas shēma, kas ietvēra trīs pirmās infūzijas ar 350/700/1050 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, tika pētīta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā 3.b fāzes pētījumā (TRAILBLAZER-ALZ 6) pieaugušajiem ar agrīnu simptomātisku AS (AS izraisīti viegli kognitīvi traucējumi (MCI) vai viegla AS izraisīta demence, vērtējums MMSE skalā no 20 līdz 28 ieskaitot) un pierādījumiem par bēta amiloīda patoloģiju, kas apstiprināta ar amiloīda PET izmeklējumu.

72 nedēļas ilgai terapijai ar donanemabu 843 pacienti attiecībā 1:1:1:1 randomizēti tika iedalīti četrās dozēšanas shēmu grupās: trīs pirmās infūzijas ar 700 mg devu un turpmāk 1400 mg deva ik pēc 4 nedēļām (n=207) vai viena no trīs alternatīvām donanemaba dozēšanas shēmām (tai skaitā dozēšanas shēma, kas ietvēra trīs pirmās infūzijas ar 350/700/1050 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām; n=212); visu dozēšanas shēmu gadījumā pacienti saņēma vienādu kopējo donanemaba daudzumu.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to dalībnieku procentuālais skaits, kuriem līdz 24. nedēļai bija radusies vismaz viena ARIA-E epizode. Rezultāti liecināja, ka līdz 24. nedēļai vismaz viena ARIA-E epizode bija radusies 14 % pacientu, kuri saņēma trīs pirmās infūzijas ar 350/700/1050 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, un 24 % pacientu, kuri saņēma trīs pirmās infūzijas ar 700/700/700 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, un atbilstošais relatīvais risks

samazinājums bija 41 %. Visu dozēšanas shēmu grupās pēc 24 nedēļām tika novērots līdzīgs amiloīda pārēkļu samazinājums.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus donanemabam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās Alcheimera slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Donanemabs ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas donanemaba eliminācija notiek divās fāzēs. Centrālais izklijes tilpums ir 3,36 l, mainība indivīdu vidū ir 18,7 %. Perifēriskais izklijes tilpums ir 4,83 l, mainība indivīdu vidū ir 93,9 %. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā koncentrācijas cerebrospinālajā šķidrumā un serumā attiecība bija aptuveni 0,2 %.

Biotransformācija

Donanemabs ir monoklonāla antivielu un paredzams, ka tas katabolisma rezultātā tādā pašā veidā kā endogēnais IgG sadalīsies par nelieliem peptīdiem un aminoskābēm, tādēļ enzimatisko ceļu metaboliska inhibīcija vai indukcija nenotiek. Nav gaidāms, ka donanemabu metabolizēs zāles metabolizējošo enzīmu citohroma P450 grupas enzīmi, kas nodrošina mazu molekulu metabolismu un elimināciju, līdz ar to aktīvi metabolīti neveidojas.

Eliminācija

Donanemaba pusperiods ir aptuveni 12,1 diena. Donanemaba klīrenss bija 0,0255 l/h (mainība indivīdu vidū 24,9 %).

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā no 350 mg līdz 1400 mg tika konstatēts, ka donanemabs izraisa devai proporcionālu un laika ziņā lineāru iedarbības pieaugumu serumā.

Citi raksturīgi faktori

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecums (54-88 gadi), dzimums (55,0 % sievietes) un rase (89,9 % baltās rases pārstāvji, 6,3 % aziāti, 2,9 % melnās rases pārstāvji un 0,3 % Amerikas indiāņi vai citi) neietekmē donanemaba FK. Lai gan tika konstatēts, ka ķermeņa masa (diapazons no 39 kg līdz 157 kg, vidēji 74 kg) ietekmē gan klīrensu, gan izklijes tilpumu, novērotās izmaiņas neliecina, ka būtu nepieciešama devas pielāgošana.

Imunogenitāte

Donanemaba klīrenss palielinājās lineāri logaritmiskā veidā (APZ titrs). Šī klīrensa palielināšanās izraisīja $AUC_{t,ss}$ samazināšanos par 17 % un zāļu koncentrācijas pirms nākamās devas ievadīšanas ($C_{trough,ss}$) pazemināšanos par 31 % (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Lai gan, paaugstinoties APZ titram, donanemaba iedarbība samazinājās, APZ veidošanās nebija saistīta ar donanemaba klīniskās efektivitātes zudumu.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, nieru un aknu darbības traucējumi neietekmēja donanemaba FK. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Veicot uz modeli balstītas iedarbības un atbildes reakcijas analīzes, tika pierādīts, ka donanemaba lietošana ir saistīta ar iADRS un CDR-SB indeksa vērtības klīniskās pasliktināšanās samazināšanos. Tika novērota arī saistība starp bēta amiloīda perēkļa samazināšanos kopš pētījuma sākuma un iADRS un CDR-SB indeksa vērtības klīnisku samazināšanos.

Tika pierādīta arī uz modeli balstīta saistība starp donanemaba lietošanu un ARIA-E un identificēti tādi riska faktori kā ApoE ε4 genotips, mikrohemorāģiju skaits pirms terapijas un virspusēja sideroze pirms terapijas.

Zāļu nelietošanas periodā amiloīda PET vērtības sāka palielināties ar ātruma mediānu 2,80 centiloīdas gadā.

Lietojot vienreizējas devas diapazonā no 350 mg līdz 2800 mg (aptuveni 2 reizes lielāka par 1400 mg devu, kas 70 kg smagam cilvēkam pētīta pivotālajā pētījumā) un vairākkārtējas devas diapazonā no 350 mg līdz 1400 mg, donanemaba ekspozīcija (C_{max} un AUC) pieauga proporcionāli devai. Donanemabu lietojot atbilstoši dozēšanas shēmai, kas ietvēra trīs pirmās infūzijas ar 350/700/1050 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām, un atbilstoši dozēšanas shēmai, kas ietvēra trīs pirmās infūzijas ar 700 mg devu un turpmāk 1400 mg devu ik pēc 4 nedēļām un bija izmantota klīniskās efektivitātes pierādīšanai pivotālajā pētījumā, novērotā donanemaba ekspozīcija bija līdzīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai pārbaudītu, vai donanemabs ir kancerogēns, genotoksisks, izraisa toksisku ietekmi uz reproduktivitāti vai fertilitātes traucējumus, nav veikti.

Visu datu pierādījumu nozīmīguma, tai skaitā mērķa bioloģijas (tikai Aβ perēkļos) novērtējums, preparāta veida (monoklonālās antivielas molekulas augsta specifiskuma pakāpe attiecībā uz mērķi un sastāvā esošās organismā sastopamās aminoskābes un monosaharīdi), darbības mehānisma (fagocītiska amiloīda perēkļu likvidēšana CNS) novērtējums un ietekmes nekonstatēšana toksikoloģiskajos pētījumos liecina, ka reproduktīvās toksicitātes vai kancerogenitātes risks ir neliels.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābe (E 330)
Polisorbāts 80 (E 433)
Nātrija citrāts (E 331)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Kisunla satur polisorbātu 80. Zināms, ka polisorbāti palielina ātrumu, ar kādu no polivinilhlorīda (PVH) notiek di-(2-etilheksil) ftalāta (DEHF) ekstrakcija. Materiāli, kas tiek izmantoti donanemaba šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai, nedrīkst saturēt DEHF.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C) līdz lietošanas brīdim.

Drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 3 dienām ilgi.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt un nekratīt.

Atšķaidīts šķīdums infūzijām

Sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties.

Ja tas netiek izlietots tūlīt, sagatavotais donanemaba šķīdums ir jāglabā ledusskapī (2 °C- 8 °C temperatūrā) ne ilgāk kā 72 stundas vai istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 12 stundas, pieņemot, ka atšķaidīšana ir notikusi, ievērojot aseptikas principus.

Uzglabāšanas laiks ietver infūzijas ilgumu.

Sagatavoto donanemaba šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Zāles Kisunla ir pieejamas 1. klases caurspīdīga stikla 20 ml tilpuma vienas devas flakonā ar hlorbutilelastomēra aizbāzni, alumīnija plombējumu un polipropilēna vāciņu atsevišķā kartona kastītē.

Iepakojumā pa 1 flakonam vai vairāku kastīšu iepakojumā pa 2 flakoniem (2 iepakojumi pa 1 flakonam). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kisunla satur polisorbātu 80; tādēļ sagatavošanai un ievadīšanai ir jāizmanto piemēroti materiāli (skatīt 6.2. apakšpunktu). Donanemaba šķīdums infūzijām jā sagatavo un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas principus.

Aptuveni 30 minūtes pirms sagatavošanas ļaujiet donanemabam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ja šķīduma un tvertnes īpašību dēļ tas ir iespējams, parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Donanemabu nedrīkst lietot, ja tas ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.

Pēc atšķaidīšanas un sagatavošanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (skatīt 5. tabulu), donanemabs tiek ievadīts intravenozā infūzijā.

5. tabula. Donanemaba sagatavošana

Kisunla deva (mg)	Kisunla tilpums (ml)	9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpums (ml)	Infūzijā ievadāmā atšķaidītā šķīduma galīgais tilpums (ml)	Atšķaidītā šķīduma galīgā koncentrācija (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15-67,5 ml	35-87,5 ml	No 350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) līdz 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30-135 ml	70-175 ml	No 700 mg/175 ml (4 mg/ml) līdz 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^c	45-202,5 ml	105-262,5 ml	No 1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) līdz 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)

1400 mg	80 ml ^d	60-270 ml	140-350 ml	No 1400 mg/350 ml (4 mg/ml) līdz 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)
---------	--------------------	-----------	------------	---

^a Galīgā koncentrācija no 4 mg/ml līdz 10 mg/ml.

^b 2 flakoni Kisunla.

^c 3 flakoni Kisunla.

^d 4 flakoni Kisunla.

Lai samaisītu, saudzīgi pagroziet infūziju maisu.

Atšķaidītais šķīdums ir jāievada vismaz 30 minūšu laikā. Jāievada viss infūziju šķīdums.

Infūzijas beigās ievadīšanas sistēma ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Pēc infūzijas novērojiet pacientu vismaz 30 minūtes.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 24. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Kisunla laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem aspektiem. RAĪ ir jāsaņem arī kontrolētas pieejamības programmas nianses (KPP).

Kontrolētas pieejamības programmas mērķis ir veicināt drošu un efektīvu donanemaba lietošanu, apstiprinot pareizu pacientu atlasīšanu, pamatojoties uz attiecīgo indikāciju vai diagnozi, ģenētisko profilu un pieejamo MRT. Pirms donanemaba lietošanas uzsākšanas visi pacienti tiks reģistrēti KPP reģistrācijas sistēmā.

Izglītojošo materiālu mērķis ir izglītēt veselības aprūpes speciālistus un pacientus/aprūpētājus par ARIA(-E/-H) iespējamību un riska faktoriem, kā arī par to pazīmēm, simptomiem un ārstēšanu.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Kisunla ir pieejamas tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt/saņemt Kisunla, pirms un pēc zāļu laišanas tirdzniecībā būtu pieejami/izsniegti šādi izglītojoši materiāli:

- izglītojoši materiāli VAS;
- pacienta kartīte.

Izglītojoši materiāli veselības aprūpes speciālistiem (VAS)

Izglītojošajā materiālā ārstiem, kuri parakstīs zāles, un radiologiem ir jāietver VAS ceļvedis un ārsta kontrolsaraksts ar turpmāk norādītajiem svarīgākajiem elementiem.

VAS ceļvedis

- Informācija par donanemaba KPP nosacījumiem. Lai nodrošinātu ar donanemabu ārstētiem pacientiem nepieciešamo palīdzību, ārstēšana ar donanemabu ir jāveic tādu vairāku nozaru speciālistu uzraudzībā, kuri ir apmācīti ARIA novērošanā un pārvaldībā un kuriem ir pieredze ar infūziju saistītu reakciju noteikšanā un pārvaldībā.
- Donanemaba lietošana var izraisīt ARIA (-E vai -H) un pacientiem jānorāda nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par ARIA.
- ARIA iespējamie simptomi ir galvassāpes, vemšana, nestabilitāte, reibonis, trīce, apjukums, redzes traucējumi, runas traucējumi, kognitīvās funkcijas pasliktināšanās, apziņas traucējumi un krampji, un tie var būt līdzīgi insulta simptomiem.
- Pamatojoties uz MRT rezultātiem, ARIA -E un -H var klasificēt kā vieglas, vidēji smagas vai smagas pakāpes novirzes, bet, pamatojoties uz klīniskajiem simptomiem, kā simptomātiskas vai asimptomātiskas. Nopietnākās ARIA reakcijas radās 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. ARIA-E gadījumā var apsvērt standarta atbalstošu terapiju, tai skaitā kortikosteroīdu lietošanu.
- ARIA -E vai -H riska faktori ir cerebrāla mikrohemorāģija pirms terapijas, virspusēja sideroze un ApoE ε4 nesēja statuss (homozigotiem indivīdiem risks ir augstāks nekā heterozigotiem indivīdiem) salīdzinājumā ar indivīdiem, kuri nav šā gēna nesēji. Donanemabs ir paredzēts pacientiem, kuri ir ApoE ε4 heterozigoti vai kuri nav ApoE ε4 nesēji.
- ApoE ε4 nesēja statusa noteikšana pirms donanemaba lietošanas uzsākšanas ir obligāta, lai uzzinātu, kāds ir ARIA rašanās risks.
- Donanemaba lietošana ir jāsaņem vai jāturpina atbilstoši indikācijai un kontrindikācijām, kas aprakstītas attiecīgi ZA 4.1. un 4.3. apakšpunktā.
- Jāievēro ZA 4.2. apakšpunktā sniegtie ieteikumi par zāļu dozēšanu un terapijas pilnīgu pārtraukšanu pacientiem ar ARIA-E un ARIA-H.
- Ir saņemti ziņojumi par ARIA-H gadījumiem un par 1 cm lielāku intracerebrālu asinsizplūdumu ar donanemabu ārstētiem pacientiem. Apsverot antitrombotisku līdzekļu vai trombolītiska līdzekļa lietošanu pacientam, kurš tiek ārstēts ar donanemabu, jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties asiņošanas galvas smadzenēs risks, kā aprakstīts ZA 4.4. apakšpunktā.
- Terapiju ar donanemabu nedrīkst sākt pacientiem, kas vēl arvien saņem terapiju ar antikoagulantu.
- Veicot diferenciāldiagnostiku pacientiem, kuriem ir insultam līdzīgi simptomi, jāapsver ARIA iespējamība.
- ARIA var izraisīt lokālu neiroloģisku deficītu, līdzīgu tam, kāds novērots išēmiska insulta gadījumā. Išēmisku insultu ārstējošiem ārstiem pirms trombolītisku zāļu došanas ar donanemabu ārstētam pacientam jāizvērtē, vai šo simptomu cēlonis nevarētu būt ARIA. MRT vai asinsvada aizsprostojuma identificēšana var palīdzēt noteikt, ka cēlonis ir išēmisks insults, nevis ARIA un vajadzības gadījumā ļaut pieņemt informētu lēmumu par trombolītisko līdzekļu lietošanu vai trombektomiju.
- Pacienta kartītes mērķis un lietošana, kā arī informācija par to, cik svarīgi ir nēsāt kartīti vienmēr līdz un neatliekamās situācijās uzrādīt to VAS.

Ārsta kontrolsaraksts

Pirms terapijas sākuma

- Donanemaba lietošanas uzsākšana visiem pacientiem ir jāreģistrē “ES KPP reģistrācijas sistēmā”, kas ieviesta kā kontrolētas pieejamības programmas daļa.
- ApoE ε4 nesēja statusa pārbaude ir obligāta, lai iegūtu informāciju par ARIA rašanās risku. Donanemaba lietošana pacientiem, kuri ir homozigoti ApoE ε4 nesēji, nav indicēta (skatīt ZA 4.1. apakšpunktu).
- Ar donanemabu ārstētiem pacientiem ir jāizsniedz pacienta kartīte un jāsniedz informācija par šo zāļu radīto risku.
- Pirms donanemaba lietošanas sākuma ir jāapstiprina bēta amiloīda patoloģijas esamība un vieglu AS izraisītu kognitīvu traucējumu vai vieglas AS izraisītas demences klīniskā diagnoze.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas (6 mēnešu laikā pirms zāļu lietošanas sākuma) ir jāveic MRT, lai noteiktu ARIA riska faktorus, tai skaitā cerebrālas mikrohemorāģijas un virspusējas siderozes esamību. Donanemaba lietošana pacientiem ar > 4 mikrohemorāģijām vai virspusēju siderozi ir kontrindicēta.
- Donanemaba lietošanu nedrīkst uzsākt indivīdiem, kuriem ir ZA 4.3. apakšpunktā aprakstītās kontrindikācijas.

Kontrole terapijas laikā

- Ārstēšana jāturpina, līdz amiloīda perēkļi ir izzuduši (piemēram, pēc 6 vai 12 mēnešiem, skatīt ZA 5.1. apakšpunktu), kas tiek apstiprināts ar validētu metodi. Ārstēšanas maksimālais ilgums ir 18 mēneši, ko nedrīkst pārsniegt, pat tad, ja perēkļu izzušana nav apstiprināta.
- MRT ir jāveic pirms otrās devas, pirms trešās devas, pirms ceturtās devas un pirms septītās devas. Pacientiem ar ARIA riska faktoriem, piemēram, heterozigotiem ApoE ε4 alēles nesējiem, un pacientiem, kuriem terapijas laikā iepriekš ir bijušas ARIA epizodes, vienu gadu pēc terapijas sākuma (pirms divpadsmitās devas) jāveic papildu MRT izmeklējums.
- ARIA gadījumā ir jāievēro ieteikumi par zāļu dozēšanas pārtraukšanu, kas sniegti ZA 4.2. apakšpunktā. Papildu MRT ir jāveic, ja rodas ARIA simptomi. Jāveic novērošanas MRT, lai novērtētu noviržu (ARIA-E) izzušanu vai (ARIA-H) stabilizēšanos 2-4 mēnešus pēc sākotnējās konstatēšanas.
- ARIA-E gadījumā var apsvērt standarta atbalstošu terapiju, tai skaitā kortikosteroīdu lietošanu.
- Pēc ARIA-E izzušanas un ARIA-H stabilizēšanās zāļu dozēšana jāatsāk vai pilnīgi jāpārtrauc atbilstoši klīniskam novērtējumam, tai skaitā atkārtotam riska faktoru novērtējumam.
- Ja rodas nopietnas ARIA-E, nopietnas ARIA-H, par 1 cm lielāks intracerebrāls asinsizplūdums vai atkārtoti simptomātisku vai radiogrāfiski vidēji smagu vai smagu ARIA gadījumi, donanemaba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Pacienta kartīte

Svarīgākā pacientam/aprūpētājam paredzētā informācija

- Pacientam/aprūpētājam pacienta kartīte vienmēr jānēsā līdzī, un tā ir jāparāda citiem pacienta ārstēšanā iesaistītajiem veselības aprūpes speciālistiem, tai skaitā neatliekamās situācijās.
- Ārstēšana ar donanemabu var izraisīt ar amiloīdiem saistītas attēldiagnostikas izmeklējumu anomālas atrades (ARIA).
- ARIA simptomi var būt galvassāpes, apjukums, reibonis, redzes izmaiņas, slikta dūša, afāzija, vājums vai krampji.
- Ja rodas ARIA simptomi, pacientiem jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības vai konsultācijas.
- Ģimenes locekļa vai aprūpētāja kontaktinformācija neatliekamām situācijām.
- Ārsta kontaktinformācija.

Svarīgākā pacienta ārstēšanā iesaistītajiem VAS paredzētā informācija

- ARIA (kas konstatētas, veicot MRT) var izraisīt lokalizētus neiroloģiskus traucējumus, kas ir līdzīgi išēmiska insulta gadījumā novērotajiem simptomiem. Tā kā ARIA biežāk rodas donanemaba terapijas pirmo 6 mēnešu laikā, išēmisko insultu ārstējošajiem ārstiem pirms trombolītiskas terapijas nozīmēšanas ar donanemabu ārstējam pacientam ir jāizvērtē, vai šo simptomu cēlonis varētu būt ARIA (papildu informāciju skat. Kisunla ZA 4.4. apakšpunkta sadaļā par ARIA un antitrombotisko līdzekļu vienlaicīgu lietošanu).

Kontrolētas pieejamības programma

Lai nodrošinātu, ka kontrolētas pieejamības programma (KPP) veicina drošu un efektīvu donanemaba lietošanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar katras valsts kompetento iestādi par kontrolētas pieejamības programmas detaļām un jāiesteno šāda programma valsts mērogā.

Kontrolētas pieejamības programma ietver turpmāk minētos pamatprincipus, kas tiks ieviesti katrā sistēmā visās dalībvalstīs. Tie ir šādi:

- (1) nodrošināt donanemaba lietošanu tikai iepriekš izvēlētos centros un
- (2) ieviest reģistrācijas sistēmu, lai palīdzētu VAS
 - i. novērtēt pacientu piemērotību,
 - ii. nodrošināt ātru atsauci uz izglītojošiem materiāliem un
 - iii. apstiprināt atbilstību materiāliem.

KPP dod iespēju iepriekš izvēlēties centrus, kas atbilst nepieciešamajiem kritērijiem, zāļu parakstītājus, kuri spēj novērtēt piemērotību donanemaba lietošanai, validētas metodes pieejamību amiloīda patoloģijas novērtēšanai galvas smadzenēs, i.v. infūziju pieejamību, [plānotas un neplānotas] MRT pieejamību ARIA kontrolēšanai un ApoE ε4 testu pieejamību). Tam sekos zāļu izplatīšana šo izvēlēto centru aptiekās, kurās ir piesaistīti zāļu parakstītāji, kas ir saņēmuši VAS izglītojošus materiālus par donanemaba terapiju. Zāļu parakstītājs šajos centros pirms donanemaba lietošanas pacientam izmantos reģistrācijas sistēmu, lai

- apliecinātu, ka ir saņēmis un sapratis nepieciešamo VAS izglītojošo rokasgrāmatu,
- apstiprinātu, ka (anonimizētais) pacients atbilst zāļu aprakstā noteiktajiem atbilstības kritērijiem,
- un apliecinātu, ka pacients ir konsultēts par donanemaba lietošanas risku un viņam ir izsniegta pacienta kartīte.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Drošuma reģistrs ARIA raksturošanai ar donanemabu ārstētiem pacientiem Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic reģistra novērojuma pētījums, lai sniegtu drošuma informāciju par donanemaba lietošanu ikdienas praksē, galveno uzmanību pievēršot simptomātisku ARIA (primārais mērķis) un asimptomātisku ARIA (sekundārais mērķis) sastopamības un smaguma pakāpes raksturošanai. Pacienti ar ARIA tiks novēroti, lai novērtētu intervences un izzušanas (ARIA-E) vai stabilizēšanās (ARIA-H) termiņus, kā arī kognitīvos iznākumus pēc ilgāka laika un ietekmi uz slimības progresēšanu. Tiks aprakstīta arī paaugstinātas jutības gadījumu un intrakraniālas asiņošanas sastopamība. Pacientu apakšgrupā, kuri vienlaicīgi saņem antitrombotisku vai trombolītisku terapiju, tiks vērtēta arī intrakraniālā asiņošana.	Gala ziņojums: 2031. gada 31. decembris

Sekundārās datu bāzes pētījums ar donanemabu ārstēto pacientu raksturošanai Reģistrācijas apliecības īpašniekam, izmantojot sekundārās datu bāzes, ir jāveic kohortas novērojuma pētījums ar mērķi sniegt informāciju par donanemaba lietošanu ikdienas praksē. Šajā pētījumā galvenā uzmanība tiek pievērsta paaugstinātas jutības gadījumu un intrakraniālas asiņošanas epizožu sastopamības raksturošanai, aprakstot donanemaba izmantošanu un novērtējot tādus pasākumus kā MRT veikšana, ārstēto pacientu populācija un dozēšanas paradigmas, lai sniegtu informāciju riska mazināšanas pasākumu efektivitātes novērtējumam.	Gala ziņojums: 2030. gada 31. decembris
--	--

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE - FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisunla 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
donanemabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 350 mg donanemaba 20 ml šķīduma (17,5 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābe (E 330); polisorbāts 80 (E 433); nātrijs citrāts (E 331); saharoze; ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
350 mg/20 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Nekratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/1926/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE (ar *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisunla 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
donanemabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 350 mg donanemaba 20 ml šķīduma (17,5 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābe (E 330); polisorbāts 80 (E 433); nātrija citrāts (E 331); saharoze; ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

350 mg/20 ml

Vairāku kastīšu iepakojums: 2 flakoni (2 iepakojumi pa 1 flakonam).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Nekratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/1926/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA VIDĒJĀ KASTĪTE (bez *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisunla 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
donanemabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 350 mg donanemaba 20 ml šķīduma (17,5 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābe (E 330); polisorbāts 80 (E 433); nātrija citrāts (E 331); saharoze; ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 20 ml. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Nekratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/1926/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kisunla 350 mg sterils koncentrāts
donanemabum
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

350 mg/20 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kisunla 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *donanemabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kisunla un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kisunla ievadīšanas
3. Kā Kisunla tiks ievadīta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kisunla
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kisunla un kādam nolūkam to lieto

Kisunla aktīvā viela ir donanemabs. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretdeģenerācijas līdzekļiem. Donanemabs ir monoklonāla antivielas, kas darbojas kā Jūsu organisma dabīgi sintezēta olbaltumviela. Donanemabs atpazīst olbaltumvielu, ko sauc par bēta amiloīdu un kas ir iesaistīta Alzheimeras slimības norisē, un specifiski saistās ar to. Saistot bēta amiloīda proteīnus, tiek stimulēta organisma imūnā sistēma, un šīs olbaltumvielas tiek izvadītas.

Kisunla lieto, lai palēninātu Alzheimeras slimības progresēšanu pieaugušajiem, kuriem galvas smadzenēs patoloģiski izgulsnējas bēta amiloīda proteīni, kuriem Alzheimeras slimības dēļ ir viegli kognitīvi traucējumi (apgrūtināta domāšana, spēja atcerēties un pieņemt lēmumus) vai viegla demence (intelektuālās funkcijas zudums) un kuriem ir viena apolipoproteīna E4 jeb ApoE ε4 gēna kopija vai pieaugušajiem, kuriem nav šā gēna. Jūsu veselības aprūpes speciālists veiks testu, lai pārliecinātos, ka Kisunla ir Jums piemērotas zāles.

2. Kas Jums jāzina pirms Kisunla ievadīšanas

Nelietojiet Kisunla šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret donanemabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums iepriekš ir bijusi asiņošana galvas smadzenēs vai magnētiskās rezonanses tomogrāfijas izmeklējumā (MRT) galvas smadzenēs ir redzami mazi asiņošanas vai šķidrums plankumi;
- ja Jums ir nekontrolēta asiņošana;
- ja lietojat zāles (antikoagulantus) trombu veidošanās profilaksei;
- ja Jums ir izmaiņas un bojājums galvas smadzeņu baltajā vielā – gaišas krāsas audos, kas satur nervu šķiedras (pavedieniem līdzīgas struktūras);
- ja Jums ir nekontrolēts augsts asinsspiediens;
- ja Jums nav iespējams veikt MRT, jo Jums ir bailes no šaurām telpām (klostrofobija), Jums ir metāla implantācija vai Jums ir implantēta metāla sirds ritma pārvaldības ierīce (elektrokardiostimulators).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kisunla lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ja Kisunla infūzijas (pilienvaida ievadīšanas) laikā vai neilgi pēc tās Jums rodas alerģiska reakcija, nekavējoties informējiet veselības aprūpes speciālistu, kurš Jums ievada Kisunla. Šie simptomi ir apsārtums, drebuļi, slikta dūša, vemšana, svīšana, galvassāpes, saspringuma sajūta krūtīs, elpas trūkums un asinsspiediena izmaiņas (skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Ar amiloīdiem saistītas attēldiagnostikas izmeklējumu anomālas atrades (ARIA)

Kisunla var izraisīt blakusparādību, ko sauc par ar amiloīdiem saistītu attēldiagnostikas izmeklējumu anomālu atradi (ARIA). Ir divu veidu ARIA:

- šķidruma uzkrāšanās vienā vai vairākos galvas smadzeņu apvidos (ARIA-E);
- asiņošanas plankumi galvas smadzenēs vai uz galvas smadzeņu virsmas (ARIA-H).

ARIA ir blakusparādība, kas parasti rodas terapijas sākumā, visbiežāk terapijas pirmo 24 nedēļu laikā. Lielākajai daļai cilvēku nerodas simptomi. Taču ārstēšanas ar Kisunla laikā ir bijuši ARIA gadījumi ar nopietniem simptomiem; dažos no šiem gadījumiem iznākums ir bijis letāls. Šie gadījumi parasti radās pirmajās 12 terapijas nedēļās.

ARIA simptomi ir galvassāpes, apjukums, slikta dūša, vemšana, līdzsvara zudums, reibonis, trīce, redzes izmaiņas, runas traucējumi, krampji.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums attīstās simptomi, kas varētu būt ARIA pazīmes.

ARIA ir redzamas, veicot galvas smadzeņu MRT skenēšanu. Jūsu ārsts organizēs magnētiskās rezonanses tomogrāfijas skenēšanu 6 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas, pirms otrās devas, pirms trešās devas, pirms ceturtās devas un pirms septītās devas. Ja Jums ir viena ApoE ε4 gēna kopija vai terapijas laikā Jums ir radusies ARIA, pirms divpadsmitās devas (pēc vienu gadu ilgas zāļu lietošanas) Jums ir jāveic MRT izmeklējums. Papildu skenēšanu var veikt jebkurā brīdī ārstēšanas laikā, ja Jums rodas ARIA simptomi.

Atkarībā no MRT rezultātiem, ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Kisunla. Zāļu lietošana var tikt pārtraukta uz laiku vai pilnīgi.

ARIA ģenētiskie riska faktori

Dažiem cilvēkiem ir noteikts gēns, ko sauc par apolipoproteīnu E4 (ApoE ε4). Šiem cilvēkiem var būt augstāks ARIA rašanās risks. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisunla Jūsu ārsts pārbaudīs, vai esat ApoE ε4 nesējs.

Citi ARIA riska faktori

ARIA rašanās risks augstāks var būt cilvēkiem, kuriem iepriekš ir bijusi asiņošana galvas smadzenēs. Lai to pārbaudītu, ārsts Jums pirms ārstēšanas ar Kisunla uzsākšanas veiks MRT.

Tau tests

Ja nepieciešams, ārsts Jums var veikt tau testu. Tau ir specifiska olbaltumviela galvas smadzenēs, kas arī ir iesaistīta Alzheimerā slimības attīstībā, un pie noteikta šīs olbaltumvielas līmeņa Kisunla iedarbība var būt labāka.

Bērni un pusaudži

Kisunla nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Šo zāļu lietošana šajā vecuma grupā nav pētīta.

Dauna sindroms

Kisunla nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir Dauna sindroms un ar to saistīta Alzheimerā slimība. Šo zāļu lietošana šiem pacientiem nav pētīta.

Citas zāles un Kisunla

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu pirms Kisunla lietošanas, ja lietojat zāles asins recekļu veidošanās novēršanai (tos sauc par antikoagulantiem), Kisunla nedrīkst lietot kopā ar šīm zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Kisunla ietekme uz grūtniecēm nav zināma. No Kisunla lietošanas grūtniecības laikā ir jāizvairās.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas Kisunla blakusparādības, piemēram, ARIA simptomi (piemēram, redzes izmaiņas, apziņas traucējumi un krampji), var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Kisunla satur nātriju

Šīs zāles satur 46 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 1400 mg devā. Tas ir līdzvērtīgi 2 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Pirms ievadīšanas Kisunla samaisa ar šķīdumu, kura sastāvā var būt nātrijs. Ja Jūs ievērojat zema sāls satura diētu, konsultējieties ar ārstu.

Kisunla satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 16 mg polisorbāta 80 katrā zāļu 1400 mg devā, kas ir līdzvērtīgi aptuveni 0,23 mg/kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

Pacienta kartīte

Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošumu. Svarīgi, lai Jūs saglabātu šo pacienta kartīti un parādītu to savam partnerim un aprūpētājiem. Pacienta kartīte ir jāparāda citiem Jūsu ārstēšanā iesaistītiem veselības aprūpes speciālistiem, tai skaitā neatliekamās situācijās.

3. Kā Kisunla tiks ievadīta

Kisunla Jums ievadīs veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pirms Kisunla terapijas uzsākšanas Jums pēdējo 6 mēnešu laikā ir jābūt veiktai galvas smadzeņu MRT un tiks pārbaudīts, vai Jūs esat ApoE ε4 nesējs (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Deva

Uzsākot ārstēšanu ar Kisunla, ar pirmo infūziju Jūs saņemsiet 350 mg devu, ar otro infūziju - 700 mg devu un ar trešo infūziju - 1050 mg devu; šīs devas tiks ievadītas ar četru nedēļu starplaiku. Pēc tam deva tiks palielināta līdz 1400 mg un tiks ievadīta ik pēc četrām nedēļām.

Kisunla ievada ar pilieninfūziju (intravenozu infūziju) rokas vēnā vismaz 30 minūšu laikā. Pēc katras infūzijas vismaz 30 minūtes tiks kontrolēts, vai Jums nerodas alerģiskas reakcijas.

Kādos gadījumos jāpārtrauc Kisunla lietošana

Jūsu ārsts nolems, cik ilgi Jūs tiksiet ārstēti ar Kisunla; taču kopējais Kisunla lietošanas ilgums nedrīkst pārsniegt 18 mēnešus.

Ja Jums Kisunla ievadīta vairāk nekā noteikts

Šīs zāles ievadīs veselības aprūpes speciālists. Ja domājat, ka Jums nejauši ir ievadīts pārāk daudz Kisunla, Jums jāsazinās ar ārstu.

Ja esat aizmirsis vai izlaidis Kisunla devu

Ja esat aizmirsis vai izlaidis Kisunla ievadīšanai organizēto apmeklējumu, pēc iespējas drīzāk vienojieties par citu apmeklējumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas šādas blakusparādības:

Vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem var rasties šāda blakusparādība:

ARIA gadījumi ar nopietniem simptomiem, dažos no šiem gadījumiem iznākums ir bijis letāls. Simptomi ir galvassāpes, apjukums, slikta dūša, vemšana, līdzsvara zudums, reibonis, trīce, redzes izmaiņas, runas traucējumi, neskaidra sajūta galvā, apziņas traucējumi, krampji.

Ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem var rasties šāda blakusparādība:

Alerģiska reakcija šo zāļu lietošanas laikā vai neilgi pēc tās. Simptomi ir pietvīkums, drebuļi, slikta dūša, svišana, galvassāpes, saspringuma sajūta krūtīs, apgrūtināta elpošana, muskuļu sāpīgums, asinsspiediena izmaiņas.

Ja kāds no šiem simptomiem rodas infūzijas laikā, infūzija ir nekavējoties jāpārtrauc.

Blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Pietūkums vai šķidruma uzkrāšanās galvas smadzenēs (ARIA-E)
- Asiņošana vai dzelzs uzkrāšanās galvas smadzenēs (ARIA-H)
- Galvassāpes

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana galvas smadzenēs
- Slikta dūša
- Vemšana
- Alerģiskas reakcijas un citas infūzijas izraisītas reakcijas

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņa smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, neskaidru sajūtu galvā, ātru sirdsdarbību, svišanu un samaņas zudumu (anafilaktiska reakcija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kisunla

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt un nekratīt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Kisunla drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja istabas temperatūrā līdz 25 °C līdz 3 dienām ilgi.

Šīs zāles nedrīkst lietot, ja tās ir duļķainas vai satur redzamas daļiņas.

Kisunla nedrīkst izmest kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists ir atbildīgs par neizlietoto zāļu pareizu iznīcināšanu. Šis pasākums palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kisunla satur

- Aktīvā viela ir donanemabs.
Katrā flakonā ir 350 mg donanemaba 20 ml šķīduma (17,5 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir citronskābe (E 330); polisorbāts 80 (E 433); nātrija citrāts (E 331); saharoze; ūdens injekcijām.

Kisunla ārējais izskats un iepakojuma saturs

Kisunla koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir šķīdums caurspīdīga stikla flakonā. Tas var būt bezkrāsains līdz iedzeltens vai gaiši brūns. Iepakojumā pa 1 flakonam vai vairāku kastīšu iepakojumā pa 2 flakoniem (2 iepakojumi pa 1 flakonam). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Atšķaidīšana pirms intravenozās infūzijas

1. Šķīdums infūzijām jāpagatavo, ievērojot aseptikas principus, lai nodrošinātu pagatavotā šķīduma sterilitāti.
2. Aptuveni 30 minūtes pirms pagatavošanas ļaujiet donanemabam sasilt līdz istabas temperatūrai.
3. Pārbaudiet flakona saturu. Koncentrātam jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz iedzeltenam vai gaiši brūnam un bez redzamām daļiņām. Ja tā nav, koncentrāts ir jāiznīcina.
4. Ar atbilstoša izmēra adatu atvelciet nepieciešamo donanemaba tilpumu un pārnēsiet uz infūziju maisu.
 - Donanemaba 350 mg devai: 20 ml
 - Donanemaba 700 mg devai: 40 ml
 - Donanemaba 1050 mg devai: 60 ml
 - Donanemaba 1400 mg devai: 80 mlKoncentrātu drīkst atšķaidīt tikai infūziju maisos, kuros ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. Galīgā koncentrācija pēc atšķaidīšanas ir no aptuveni 4 mg/ml līdz aptuveni 10 mg/ml. Atšķaidīšanai izmantojiet tikai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
5. Lai samaisītu, saudzīgi pagroziet infūziju maisu.

Pagatavotā šķīduma ievadīšana

6. Intravenozās ievadīšanas komplekts (infūzijas sistēma) ir jāpievieno sagatavotajam intravenozās ievadīšanas maisam un sistēma ir jāuzpilda. Infūzija jāievada vismaz 30 minūtes.
7. Infūzijas beigās, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu, infūzijas sistēma ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Skalošanas šķīdums jāievada tādā pašā ātrumā, kā Kisunla. Laiks, kas nepieciešams Kisunla šķīduma izskalošanai no infūzijas sistēmas, ir jāpieskaita papildus tām 30 minūtēm, kas ir minimālais infūzijas ilgums.
8. Pēc infūzijas novērojiet pacientu vismaz 30 minūtes.