

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisunla 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 350 mg donanemab f'20 mL (17.5 mg/mL).

Donanemab huwa antikorp monoklonali umanizzat rikombinanti magħmul f'ċelluli tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż (CHO, Chinese Hamster Ovary).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 20 mL fih 11.5 mg sodium u 4 mg polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Is-soluzzjoni hija minn ċara sa tkanġi, minn bla kulur sa kemxejn safra sa kemxejn kannella b'pH ta' 5.5 – 6.5 u osmolalità ta' madwar 300 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Donanemab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'dijanjozi klinika ta' indeboliment konjittiv ħafif u dimenzja ħafifa minħabba l-marda ta' Alzheimer (Marda ta' Alzheimer bikrija bis-sintomi) li huma eterozigoti għall-allel jew li ma jgorrux l-allel tal-apolipoproteina E ε4 (ApoE ε4) b'patoloġija kkonfermata tal-amilojd (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament tal-marda tal-Alzheimer (AD) b'aċċess f'waqtu għal Immaġini b'Reżonanza Manjetika (MRI, Magnetic Resonance Imaging). Donanemab għandu jingħata taht is-superviżjoni ta' tim multidixxiplinarju mharreġ biex jinnota, jimmonitorja u jimmaniġġja anormalitajiet fl-immaġini marbuta mal-amilojd (ARIA, amyloid-related imaging abnormalities) u b'esperjenza biex jinnota u jimmaniġġja reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (IRR, *infusion related reactions*).

Pazjenti trattati b'donanemab għandhom jingħataw il-kard tal-pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' donanemab (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Ittestjar għal ApoE ε4

Il-ġenotip ApoE ε4 għandu jiġi vvalutat b'test in vitro (IVD, in vitro diagnostic) immarkat b'CE li qiegħed għal dan l-iskop. Jekk l-IVD immarkat b'CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test validat alternattiv minfloku (ara sezzjoni 5.1).

L-ittestjar għall-istat ta' ApoE ε4 għandu jsir qabel il-bidu tat-trattament b'donanemab biex jinforma dwar ir-riskju li tiżviluppa ARIA (ara sezzjonijiet 4.1 u 4.4). Qabel l-ittestjar il-pazjenti għandhom jingħataw pariri xierqa u għandhom jagħtu l-kunsens tagħhom skont il-linji gwida nazzjonali jew lokali, skont dak li japplika.

Požoloġija

Evidenza ta' beta amilojd konsistenti ma' AD għandha tiġi kkonfermata bl-użu ta' test validat (eż. skan tat-tomografija bl-emissjoni tal-pożitroni [PET, *positron emission tomography*], fluwidu ċerebrospinali [CSF, *cerebrospinal fluid*] jew test ieħor xieraq).

Donanemab għandu jingħata kull 4 ġimgħat. Id-doża rrakkomandata ta' donanemab hija 350 mg għall-ewwel doża, 700 mg għat-tieni doża, 1 050 mg għat-tielet doża, segwiti minn 1 400 mg kull 4 ġimgħat. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-plakki tal-amilojd jitnehhew (eż. mas-6 jew 12-il xahar, ara sezzjoni 5.1) kif ikkonfermat bl-użu ta' metodu validat. It-tul massimu ta' żmien ta' trattament huwa ta' 18-il xahar li m'għandux jinqabeż anke jekk ma jiġix ikkonfermat li l-plakki tnehhew.

Il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament għandu jerga' jiġi stmat mill-ġdid f'intervalli regolari fuq bażi individwali u b'konsiderazzjoni għar-rata ta' progressjoni tal-marda.

Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament qabel tmiem il-massimu ta' 18-il xahar ta' trattament jekk il-pazjenti jiprogressaw għal AD moderata.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż infużjoni, l-għoti għandu jerga' jkompli kull 4 ġimgħat bl-istess doża kemm jista' jkun malajr.

Monitoraġġ, interruzzjoni tad-doża, u twaqqif tat-trattament għal anormalitajiet fl-immagini marbuta mal-amiljod

Donanemab jista' jikkawża ARIA, ikkaratterizzata b'hala ARIA b'edima (ARIA-E), li tista' tiġi osservata fuq MRI b'hala edima fil-moħħ jew effużjonijiet sulkali, u ARIA b'depożizzjoni ta' emosiderin (ARIA-H), li tinkludi mikroemorragġija u siderozi superfiċjali. Flimkien ma' ARIA, sehhew emorraġġi intraċerebrali b'dijametru ikbar minn 1 ċm f'pazjenti trattati b'donanemab.

MRI riċenti (fi żmien 6 xhur) tal-moħħ għandha tkun disponibbli qabel jinbeda t-trattament b'donanemab biex wiehed jevalwa jekk ARIA teszistix diġà. MRI għandha ssir qabel it-tieni doża (f'għeluq ix-xahar), qabel it-tielet doża (f'għeluq ix-xahar 2), qabel ir-raba' doża (f'għeluq ix-xahar 3) u qabel is-seba' doża (f'għeluq ix-xahar 6). Għandha ssir MRI addizzjonali f'għeluq is-sena ta' trattament (qabel it-tnax-il doża) f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' ARIA bħal eterozigoti għall-allele ApoE ε4, u/jew pazjenti b'avvenimenti ta' ARIA li sehhew qabel fit-trattament. Jekk pazjent ikollu sintomi li jissuġġerixxu ARIA fi kwalunkwe żmien matul it-trattament, għandha ssir evalwazzjoni klinika li tinkludi MRI (ara sezzjoni 4.4).

Ir-rakkomandazzjonijiet għal interruzzjonijiet tad-doża jew twaqqif tat-trattament għal pazjenti b'ARIA-E u ARIA-H huma provduti f'Tabella 1.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti tad-doża għall-pazjenti b'ARIA-E u ARIA-H

Sintomu kliniku	Severità ^a ta' ARIA-E u ARIA-H fuq l-MRI		
	Hafif	Moderat	Sever
Mingħajr sintomi	Ikkunsidra tissospendi l-ghoti tad-doża	Issospendi l-ghoti tad-doża	Waqqaf l-ghoti tad-doża
Bis-sintomi	Issospendi l-ghoti tad-doża	Issospendi l-ghoti tad-doża	Waqqaf l-ghoti tad-doża

^aAra Tabella 2 għall-kriterji ta' klassifikazzjoni tas-severità radjografika bl-MRI ta' ARIA

F'każ ta' ARIA hafifa mingħajr sintomi, ikkunsidra s-sospenzjoni tad-doża abbażi tal-karatteristiċi radjografiċi ta' ARIA, in-numru ta' episodji ta' ARIA u l-kundizzjoni klinika.

F'każ ta' ARIA moderata mingħajr sintomi u ARIA hafifa/moderata bis-sintomi, issospendi d-doża sakemm l-MRI turi fejqan radjoloġiku (ARIA-E) jew stabilizzazzjoni (ARIA-H) u s-sintomi, jekk preżenti, jgħaddu. MRI ta' segwitu biex tivvaluta għal reżoluzzjoni (ARIA-E) jew stabilizzazzjoni (ARIA-H) għandha ssir minn xahrejn sa 4 xhur wara l-identifikazzjoni inizjali. It-tkomplija mill-ġdid tal-ghoti tad-doża jew it-twaqqif permanenti wara r-reżoluzzjoni ta' ARIA-E u l-istabilizzazzjoni ta' ARIA-H għandhom jiġu ggwidati minn ġudizzju kliniku inkluż evalwazzjoni mill-ġdid tal-fatturi ta' riskju (ara sezzjoni 4.4). Trattament standard ta' sostenn, inkluż kortikosteroidi jistgħu jitqiesu f'każ ta' ARIA-E (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' ARIA-E jew ARIA-H severi b'mod radjografiku jew minhabba s-sintomi, it-trattament b'donanemab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Donanemab għandu ukoll jitwaqqaf b'mod permanenti wara ARIA-E serja b'mod kliniku, ARIA-H serja, jew emorraġija intracerebrali ikbar minn 1 cm.

Għandu jintuża ġudizzju kliniku meta wiehded jikkunsidra jkomplix jagħti d-doži f'pazjenti b'ARIA rikorrenti. It-trattament b'donanemab għandu jitwaqqaf wara avvenimenti rikorrenti ta' ARIA minn moderati sa severi minhabba s-sintomi jew b'mod radjografiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi/indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' donanemab fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament tal-marda ta' Alzheimer.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Donanemab qiegħed għal użu minn ġol-vini biss. Kull kunjett qiegħed biex jintuża darba biss. Soluzzjonijiet iddilwiti għandhom jingħataw fuq perjodu ta' mill-anqas 30 minuta. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati wara l-infużjoni għal minimu ta' 30 minuta. Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehded mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Sejbiet bl-MRI fil-linja bażi ta' emorraġija intracerebrali preċedenti, aktar minn 4 mikroemmorraġiji, siderożi superfiċjali jew edima vażoġenika (ARIA-E), jew sejbiet oħra, li

- jissuġġerixxu angriopatija tal-amilojd ċerebrali (CAA, cerebral amyloid angiopathy) (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'disturbi ta' ħruġ ta' demm li m'humie x taħt kontroll tajjeb.
 - Bidu tat-trattament f'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija kontinwa b'antikoagulanti (ara sezzjoni 4.4).
 - Mard sever tal-materja l-bajda (ara sezzjoni 4.4).
 - Pazjenti bi ipertensjoni li mhijiex ikkontrollata tajjeb.
 - Kondizzjonijiet li ma jhallux li jsir assessjar bl-MRI, inkluż klawstrofobja jew il-preżenza ta' impjanti tal-metall (ferromanjetici)/*pacemaker* tal-qalb.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Programm b'aċċess ikkontrollat

Sabiex wieħed jippromwovi l-użu sikur u effettiv ta' donanemab, il-bidu tat-trattament fil-pazjenti kollha għandu jkun permezz ta' sistema ta' reġistrazzjoni ċentrali implimentata bħala parti minn programm b'aċċess ikkontrollat.

Materjali edukattivi

Il-persuni li jordnawh b'riċetta għandhom ikunu familjari mal-materjal edukattiv preparat biex tiġi nnutata u mmaniġġjata ARIA, u jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b'donanemab mal-pazjent/persuna li tiegħu ħsiebu. Skans tal-MRI u sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u meta għandek tfittex attenzjoni minn professjonist tas-saħħa għandhom jiġu diskussi wkoll mal-pazjent. Il-pazjent se jiġi provdut bil-kard tal-pazjent u jingħatawlu istruzzjonijiet biex dejjem iġorr miegħu il-kard.

Patoloġija ta' amilojd beta

Il-preżenza ta' patoloġija ta' amilojd beta għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test xieraq qabel ma jinbeda t-trattament.

Anormalitajiet fl-immaġini marbuta mal-amilojd (ARIA)

ARIA-H ġeneralment isseħħ f'assoċjazzjoni ma' okkorrenza ta' ARIA-E.

ARIA ġiet osservata b'mod komuni ħafna fil-provi kliniċi ta' donanemab. ARIA is-soltu sseħħ kmieni fit-trattament u s-soltu tkun mingħajr sintomi. Meta tkun preżenti, is-sintomi rrapportati assoċjati ma' ARIA jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, konfużjoni, nawsja, rimettar, mhux sod fuq saqajk, sturdament, roġħda, disturbi fil-vista, disturbi fit-taħdit, funzjoni konoxxittva li tmur għall-agħar, bidla fil-koxjenza, u aċċessjonijiet. Is-sintomi assoċjati ma' ARIA s-soltu jgħaddu maż-żmien (ara sezzjoni 4.8). Wara avveniment inizjali ta' ARIA, ir-rata ta' rikorrenza meta t-trattament b'donanemab jerga' jinbeda mill-ġdid hija komuni ħafna; 24.3 % f'dawk b'ARIA-E u 35.9 % f'dawk b'ARIA-H (ara sezzjoni 4.8). Gew osservati każijiet serji ta' ARIA u xi wħud kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). ARIA tista' tiġi nnutata permezz ta' MRI u filwaqt li b'mod tipiku ARIA-E tghaddi wara li ssir l-immaġini, ARIA-H tista' tippersisti u tistabbilizza.

Il-parti l-kbira tal-avvenimenti ARIA ġew osservati l-ewwel fi żmien 24 ġimgha mill-bidu tat-trattament. L-aktar avvenimenti ARIA serji seħħew fi żmien 12-il ġimgha mill-bidu tat-trattament. Għandu jkun disponibbli aċċess għall-MRI matul il-perjodu ta' trattament b'donanemab. Minhabba li diġà jkunu jeżistu fatturi ta' riskju, il-pazjenti li jkunu eliġibbli għal terapiji ta' trattament tal-amiojd

jkunu wkoll f'riskju ta' ARIA spontanja. ARIA għandha titqies bħala etjoloġija possibbli għal sintomi newroloġiċi.

Il-benefiċċju ta' donanemab għat-trattament ta' AD u l-possibbiltà ta' risjku ta' reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma' ARIA għandhom jitqiesu meta tkun qed tiddeċiedi tibdiex trattament b'donanemab (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ bl-MRI għal ARIA

Huma rrakkomandati MRI tal-moħħ fil-linja bażi u monitoraġġ perijodiku b'MRI (ara sezzjoni 4.2). Titjib fil-kwalità tal-vigilanza klinika għal ARIA hija rrakkomandata matul l-ewwel 24 ġimgħa ta' trattament b'donanemab.

Jekk pazjent ikollu sintomi li jissuggerixxu ARIA (ara sezzjoni 4.8), għandha ssir evalwazzjoni klinika, inkluż ittestjar addizzjonali bl-MRI (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 "Anormalitajiet fl-immagini marbuta mal-amilojd - ARIA").

Rakkomandazzjonijiet għal interruzzjonijiet tad-doża u twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'ARIA

Jekk isehhu sintomi ta' ARIA-H, ta' spiss ikunu fil-preżenza ta' ARIA-E u jiġu mmaniġġjati bħal ARIA-E.

Ir-rakkomandazzjonijiet għall-interruzzjonijiet fl-ġhoti tad-doża u twaqqif tat-trattament għal pazjenti b'ARIA-E u ARIA-H huma provduti f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Donanemab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk isehhu avvenimenti ta' ARIA-E serja, ARIA-H serja, emorraġija intracerebrali akbar minn 1 cm, jew avvenimenti rikorrenti moderati jew severi ta' ARIA minn sintomi jew b'mod radjugrafiku.

Severità radjugrafika

Is-severità radjugrafika ta' ARIA assoċjata ma' donanemab ġiet klassifikata skont il-kriterji murija f'Tabella 2.

Tabella 2: Kriterji ta' klassifikazzjoni ta' ARIA bl-MRI

Tip ta' ARIA	Severità Radjugrafika		
	Hafifa	Moderata	Severa
ARIA-E	Intensità eċċessiva FLAIR limitata għas-sulkus u/jew il-materja l-bajda tal-kortiċi/sottokortiċi f'post wiehied < 5 cm.	Intensità eċċessiva FLAIR minn 5 sa 10 cm fl-akbar kejl singolu, jew aktar minn sit 1 ta' involvement li kull wiehied minnhom huwa ta' < 10 cm.	Intensità eċċessiva FLAIR > 10 cm b'nefha fil-konvulzjonijiet tal-moħħ (gyrus) u telf ta' marki fuq is-superfiċje tal-moħħ (sulci) assoċjati magħha. Jistgħu jiġu nnutati sit wiehied jew aktar separati/indipendenti ta' involvement.
Mikroemorraġija ARIA-H	≤ 4 każijiet ġodda ta' mikroemorraġiji	5 - 9 każijiet ġodda ta' mikroemorraġiji	≥ 10 każijiet ġodda ta' mikroemorraġiji
Siderożi superfiċjali ARIA-H	Żona partikolari 1 ġdida jew miżjuda ta' siderożi superfiċjali	2 żoni partikolari ġodda jew miżjuda ta' siderożi superfiċjali	> 2 żoni partikolari ġodda jew miżjuda ta' siderożi superfiċjali

Taqsisiet: FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery = effett imnaqqas tal-fluwidu b'inverzjoni fl-irkupru; ARIA-E = anormalitajiet fl-immagini realtati mal-amilojd-edima/effużjonijiet; ARIA-H = anormalitajiet fl-immagini realtati mal-amilojd emorraġija/depożizzjoni ta' emosiderin

L-istat tal-garr ta' ApoE ε4 u r-riskju ta' ARIA

Persuni li jgħorru l-allel ApoE ε4 għandhom frekwenza ogħla (omozigote akbar minn eterozigote) ta' ARIA-E u ARIA-H, inkluż ARIA serja u bis-sintomi, meta mqabbla ma' persuni li ma jgħorrox l-allel. Donanemab mhuwiex indikat f'pazjenti li huma omozigoti għall-allel ApoE ε4 (ara sezzjoni 4.1). Ittestjar jekk persuna jgħorrx l-allel ApoE ε4 għandu jsir qabel il-bidu tat-trattament biex jinforma dwar

ir-riskju li tiżviluppa ARIA (ara sezzjoni 4.2). Qabel l-ittestjar, il-persuni li jordnawh b'riċetta għandhom jiddiskutu mal-pazjenti r-riskju ta' ARIA fil-ġenotipi kollha.

Żieda fir-riskju ta' emorraġija intraċerebrali

Għandu jkun hemm kawtela meta wiehded jikkunsidra l-użu ta' donanemab f'pazjenti b'fatturi li jindikaw żieda fir-riskju ta' emorraġija intraċerebrali.

Emorraġiji intraċerebrali b'dijametru akbar minn 1 ċm, inkluż avvenimenti fatali sehhew f'pazjenti trattati b'donanemab (ara sezzjoni 4.8).

Trattament antitrombotiku fl-istess waqt

L-użu ta' prodotti mediċinali antitrombotiċi fil-linja bażi (aspirina, antiplejtlets oħra, jew antikoagulanti) tħalla jsir fi provi kliniċi b'donanemab. Il-biċċa l-kbira tal-epsonimenti għal mediċini antitrombotiċi kienu għal acetylsalicylic acid.

Pazjenti li rċievew donanemab u mediċina antitrombotika (acetylsalicylic acid, antiplejtlets, jew antikoagulanti oħra), ma wrewx żieda fil-frekwenza ta' ARIA. In-numru ta' avvenimenti u l-esponiment limitat għal mediċini antitrombotiċi li mhumieq acetylsalicylic acid jillimitaw il-konklużjonijiet definittivi dwar ir-riskju ta' ARIA jew emorraġija intraċerebrali f'pazjenti li jiehdu mediċini antitrombotiċi.

Minhabba li ġew osservati emorraġiji intraċerebrali b'dijametru akbar minn 1 ċm f'pazjenti li jkunu qed jiehdu donanemab u f'pazjenti li jkunu qed jirċievu sustanzi antitrombotiċi matul it-trattament b'donanemab, għanda tintuża kawtela addizzjonali meta wiehded iqis l-ghoti ta' antitrombotiċi jew sustanza trombolitika (eż., attivatur ta' plasminogen tat-tessuti) lill-pazjent li jkun diġà qed jiġi trattat b'donanemab:

- Jekk ikun meħtieġ li tinbeda l-antikoagulazzjoni matul it-terapija b'donanemab (per eżempju incident ta' trombożi fl-arterji, emboliżmu akut fil-pulmuni jew indikazzjonijiet oħra ta' periklu għall-ħajja) donanemab għandu jitwaqqaf. Donanemab jista' jerga' jinbeda jekk l-antikoagulazzjoni ma tkunx għadha indikata b'mod mediku. L-użu fl-istess waqt ta' aspirina u terapija oħra kontra l-plejtlets hija permessa.
- Għalkemm, kien hemm biss esponiment limitat għal sustanzi tromboemboliċi fil-provi kliniċi, hemm riskju plawsiibli ta' emorraġija severa għol-kranju riżultat ta' użu fl-istess waqt ma' trombolitiċi. L-użu ta' sustanzi trombolitiċi għandu jiġi evitat hlief għal indikazzjonijiet ta' periklu immedjat għall-ħajja li m'għandhom l-ebda immanigġjar alternattiv (eż., emboliżmu fil-pulmuni b'kompromess emodinamiku) meta l-benefiċċji jistgħu jegħlbu r-riskji. Il-benefiċċji u r-riskji tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid b'mod individwali mill-ispeċjalista u l-pazjent.

ARIA jista' jikkawża defiċjenzi speċifiċi fil-funzjoni newroloġika simili għal dawk osservati f'puplesja iskemika. Kliniċi li jkunu qed jittrattaw puplesja iskemika għandhom jikkunsidraw jekk tali sintomi jistgħux ikunu minhabba ARIA qabel ma jagħtu terapija trombolitika lill-pazjent li jkun qed jiġi trattat b'donanemab. MRI jew identifikazzjoni ta' imblukkar vaskulari jista' jgħin biex jidentifika li l-etjoloġija hija puplesja iskemika iktar milli ARIA, u jinfurmaw l-użu ta' trombolitiċi jew trombektomija meta jkun xieraq.

It-trattament b'donanemab m'għandux jinbeda f'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija kontinwa b'antikoagulant (ara sezzjoni 4.3).

Fatturi oħra ta' riskju għal ARIA u emorraġija intraċerebrali

Fil-provi kliniċi b'donanemab, is-sigurtà ta' donanemab ma gietx stabbilita f'pazjenti b'MRI li saret qabel it-trattament u li wriet ARIA-E, aktar minn 4 mikroemorraġiji, aktar minn żona wahda ta' siderożi superfiċjali, mard sever tal-materja l-bajda jew emorraġija intraċerebrali akbar minn 1 ċm (ara sezzjoni 4.3).

Frekwenza oghla ta' ARIA giet osservata f'pazjenti b'mikroemorraġija ċerebrali u/jew siderożi superficjali qabel it-trattament. It-trattament b'donanemab huwa kontraindikata f'pazjenti b'siderożi superficjali fil-linja bażi u f'pazjenti b'> 4 mikroemorraġiji fil-linja bażi (ara sezzjoni 4.3). Il-preżenza ta' allel ApoE ε4 hija assoċjata ma' CAA, li għandha riskju akbar għal emorraġija intraċerebrali.

Benefiċċju u riskju individwali abbażi tal-patoloġija tau

Il-benefiċċju u r-riskju jistgħu jiddependu mil-livell ta' tau fil-linja bażi. Livelli numerici oghla ta' effikaċja ġew osservati f'pazjenti b'tau minn baxx sa modert meta mqabbel ma' tau għoli (ara sezzjoni 5.1). L-effikaċja klinika f'pazjenti mingħajr jew b'livelli baxxi ħafna ta' tau għadhom ma ġewx stabbiliti. Ir-riżultati tal-ittestjar tal-patoloġija ta' tau, jekk isiru, għandhom jittqiesu fid-diskussjonijiet dwar il-benefiċċju u r-riskju tal-pazjent individwali.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni ġew osservati b'mod komuni bl-għoti ta' donanemab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu b'mod mhux komuni jkunu severi jew ta' periklu għall-ħajja, u/jew jinkludu anafilassi, u b'mod tipiku jsejtnu waqt l-infużjoni jew fi żmien 30 minuta wara l-infużjoni. Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni jistgħu jinkludu ħmura, tkexkix ta' bard, nawsja, rimettar, ħruġ ta' għaraq, uġiġħ ta' ras, tagħfis fis-sider, qtuġħ ta' nifs, u bidliet fil-pressjoni tad-demmi.

L-għoti ta' donanemab għandu jitwaqqaf immedjatement u għandu jinbeda trattament xieraq f'każ ta' reazzjonijiet serji marbuta mal-infużjoni jew kif ikun indikat b'mod kliniku.

Immunogeniċità

Fi studji klinici ikkontrollati bi placebo, 88.1 % tal-pazjenti trattati b'donanemab żviluppaw antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies) u l-pazjenti kollha b'ADA kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw. Il-pazjenti kollha li rrapportaw reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni kellhom ADA. Titru oghla ta' ADA ġie assoċjat ma' żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni/avvenimenti immedjati ta' sensittività eċċessiva.

Pazjenti esklużi mill-provi klinici (ara wkoll sezzjoni 5.1)

Pazjenti bis-sindromu ta' Down jistgħu jkunu assoċjati ma' rati oghla ta' avvenimenti ta' CAA u ARIA. Pazjenti bis-sindromu ta' Down ma ġewx studjati fi provi klinici b'donanemab. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' donanemab f'dawn il-pazjenti mhuwiex magħruf.

Sodium

Dan il-prodott medicinali fih 46 mg f'kull doża ta' 1 400 mg dose, ekwivalenti għal 2 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Meta jiġi ppreparat b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), l-ammont ta' sodium ikkontribwit mid-dilwent ta' sodium chloride iwarja minn 53 mg (għal doża ta' 350 mg dilwita għal 10 mg/mL) sa 956 mg (għal doża ta' 1 400 mg dilwita għal 4 mg/mL), ekwivalenti għal 3 % – 48 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO li għandu jittiehed kuljum. Dan minbarra l-ammont ikkontribwit mill-prodott medicinali.

Polysorbate 80

Dan il-prodott medicinali fih 16-il mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 1 400 mg ta' prodott medicinali li hija ekwivalenti għal madwar 0.23 mg/kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Ma huma mistennija l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi tal-mediċina abbażi tal-karatteristiċi ta' donanemab.

ARIA-H u emorraġġi intraċerebrali b'dijametru akbar minn 1 cm ġew osservati f'pazjenti li jkunu qed jiehdu donanemab. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta wiehed iqis l-għoti ta' antitrombotiċi minhabba li jista' jżied ir-riskju ta' emorraġġi intraċerebrali b'donanemab (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' donanemab f'nisa tqal. L-approċ fejn tinghata importanza lill-evidenza ma jindikax effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzzjoni huwa preferibbli li tevita l-użu ta' donanemab waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk donanemab jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-immunoglobulina G umana (IgG) hija magħrufa li tiġi eliminata mill-ħalib tas-sider tal-bniedem matul l-ewwel jiem wara t-twelid, fejn tonqos għal konċentrazzjonijiet baxxi wara flit; konsegwenza ta' dan, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi li qed jitreddgħu matul dan il-perjodu qasir. Wara dan, l-użu ta' donanemab għandu jitqies waqt it-treddigh jekk ikun meħtieġ b'mod kliniku biss.

Fertilità

Ma hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' donanemab fuq il-fertilità fil-bniedem. Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jittestjaw donanemab għall-possibbiltà ta' indeboliment tal-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Donanemab għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni jekk isehħu defiċjenzi newroloġiċi, per eżempju disturbi fil-vista, bidla fil-koxjenza u aċċessjonijiet (sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi studju ċentrali kkontrollat bi placebo li inkluda pazjenti b'indeboliment konoxxittiv ħafif minhabba l-marda ta' Alzheimer jew marda ħafifa ta' Alzheimer (ara sezzjoni 5.1), total ta' 853 individwu adult irċiew tal-anqas doża waħda ta' donanemab. Minn dawn, 710 parteċipanti kienu jinvolvu l-popolazzjoni indikata (eterozigoti għall-allel ApoE ε4 u daww li ma jgħorrox l-allel).

Abbażi tal-istat ta' garr tal-allel ApoE ε4 fil-pazjenti trattati b'donanemab, 29.9 % (255/853) ma kinux iġorru l-allel, 53.0 % (452/853) kienu eterozigoti u 16.8 % (143/853) kienu omozigoti. Hlief għall-avvenimenti ta' ARIA, il-profil ta' sigurtà kien jixxiebah fil-ġenotipi kollha.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti kienu ARIA-E (20.6 %), ARIA-H (27.6 %) u uġiġh ta' ras (14.6 %). L-aktar reazzjonijiet avversi importanti serji kienu: ARIA-E (1.3 %) serja, ARIA-H (0.3 %) serja, u sensitività eċċessiva serja, inkluż reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (0.4 %). Reazzjoni anafilattika kienet irrappurtata b'mod mhux komuni (0.4 %) (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi b'donanemab (Tabella 3) huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA. F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-frekwenza tagħhom, b'dawk l-aktar frekwenti mnizzla l-ewwel. Barra dan, il-kategorija korrispondenti ta' frekwenza għal kull reazzjoni hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$).

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komunni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikroemorraġġja Siderożi superfiċjali Ugħiġ ta' ras	Emorraġġja ġol-kranju ^c	
Disturbi gastrointestinali		Nawsja Rimettar	
Korriment, avvalenament jew kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni marbuta mal-infużjoni ^d Sensittività eċċessiva	Reazzjoni anafilattika

^a Kif stmat permezz ta' MRI.

^b Is-sintomi jistgħu jinkludu, ugħiġ ta' ras, konfużjoni, nawsjja, rimettar, ma tkunx sod fuq saqajk, sturdament, roġħda, disturbi fil-vista, disturbi fit-taħdit, funzjoni konoxxittiva li tmur għall-agħar, bida fil-koxjenza, u aċċessjonijiet.

^c Tinkludi ematoma subdurali, emorraġġja subaraknojd, emorraġġja ċerebrali, puplesija emorraġika u inċident ċerebrovaskulari.

^d Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni u sensittività eċċessiva jistgħu jinkludu eritema, tkexkix ta' bard, nawsjja, rimettar, ħruġ ta' għaraq, ugħiġ ta' ras, tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs, u tibdil fil-pressjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Anormalitajiet fl-immaġini marbuta mal-amilojd fil-popolazzjoni indikata

Fl-istudju ċentrali kkontrollat bi placebo, fejn donanemab ingħata bl-iskeda tal-ġhoti tad-doża ta' 700 mg kull 4 ġimgħat għall-ewwel 3 dożi, imbagħad 1 400 mg kull 4 ġimgħat, ARIA (ARIA-E jew ARIA-H) ġiet osservata fi 33 % (234/710) tal-pazjenti eterozigoti għall-allel ApoE ε4 u pazjenti li ma jgħorrux l-allel trattati b'donanemab, meta mqabbla ma' 13.5 % (98/728) tal-pazjenti eterozigoti u pazjenti li ma jgħorrux l-allel u jkunu fuq placebo. Avvenimenti serji ta' ARIA ġew irrappurtati għal 1.4 % (10/710) tal-pazjenti trattati b'donanemab. Każijiet fatali ta' ARIA minhabba donanemab seħħew b'mod mhux komuni fl-istudju ċentrali (0.4 %, tliet pazjenti). Sintomi kliniċi assoċjati ma' ARIA-E għaddew f'madwar 80 % tal-pazjenti. Sintomi ta' ARIA-E jistgħu jinkludu ugħiġ ta' ras, konfużjoni, nawsjja, rimettar, ma tkunx sod fuq saqajk, sturdament, roġħda, disturbi fil-vista, disturbi fit-taħdit, funzjoni konoxxittiva li tmur għall-agħar, bida fil-koxjenza, u aċċessjonijiet.

ARIA-E kienet osservata f'20.6 % (146/710) tal-pazjenti eterozigoti għall-allel ApoE ε4 u pazjenti li ma jgħorrux l-allel trattati b'donanemab mqabbla ma' 1.8 % (13/728) tal-pazjenti fuq placebo. Is-severità radjugrafika massima għal ARIA-E kienet ħafifa f'6.2 % (44/710) tal-pazjenti, moderata fi 12.7 % (90/710) tal-pazjenti, u severa f'1.4 % (10/710) tal-pazjenti. ARIA-E bis-sintomi kienet irrappurtata għal 5.6 % (40/710) tal-pazjenti trattati b'donanemab fl-istudju ċentrali. Il-medjan taż-żmien biex ARIA-E tghaddi kien madwar 8.3 ġimgħat. Mill-pazjenti trattati b'donanemab b'ARIA-E, madwar 24.3 % (35/144) kellhom ħafna episodji ta' ARIA-E.

ARIA-H kienet osservata f'27.6 % (196/710) tal-pazjenti eterozigoti għall-allel ApoE ε4 u pazjenti li ma jgħorru l-allel trattati b'donanemab meta mqabbla ma' 12.2 % (89/728) tal-pazjenti fuq placebo. Is-severità radjografika massima għal ARIA-H kienet hafifa f'14.4 % (102/710) tal-pazjenti, moderata f'5.5 % (39/710) tal-pazjenti, u severa f'7.6 % (54/710) tal-pazjenti. ARIA-H bis-sintomi kienet irrappurtata għal 1.1 % (8/710) tal-pazjenti trattati b'donanemab imqabbla ma' 0.3 % (2/728) tal-pazjenti fuq placebo. ARIA-H iżolata (jiġifieri ARIA-H f'pazjenti li ma kellhomx ARIA-E ukoll) kienet osservata fi 12.4 % (88/710) tal-pazjenti trattati b'donanemab meta mqabbla ma' 11.5 % (84/728) fuq placebo. Mill-pazjenti trattati b'donanemab b'ARIA-H, madwar 35.9 % (70/195) tal-partecipanti kellhom hafna episodji ta' ARIA-H.

Il-biċċa l-kbira tal-ewwel avvenimenti radjografiċi ta' ARIA fl-istudji kkontrollati bil-placebo sehhew kmieni fit-trattament (fi żmien l-ewwel 24 ġimgħa mill-bidu tat-trattament), għalkemm ARIA tista' ssehh fi kwalunkwe żmien u l-pazjenti jista' jkollhom aktar minn episodju wiehed.

Trattament standard ta' sostenn, inkluż kortikosteroidi jistgħu jitqiesu f'każ ta' ARIA-E, madankollu l-effikaċja tat-trattament ma ġietx stabbilita.

Emorraġija fil-kranju fil-popolazzjoni indikata

Emorraġija fil-kranju kienet irrappurtata f'1.4 % (10/710) tal-pazjenti eterozigoti għall-allel ApoE ε4 u pazjenti li ma jgħorru l-allel wara trattament b'donanemab imqabbla ma' 0.8 % (6/728) tal-pazjenti fuq placebo. Minn dawn, emorraġija intraċerebrali akbar minn 1 cm kienet osservata f'0.4 % (3/710) tal-pazjenti trattati b'donanemab u f'0.3 % (2/728) tal-pazjenti trattati bi placebo. B' mod addizzjonali, f'partecipant b'siderożi superficjali fil-linja bażi trattat b'donanemab fl-istudju ċentrali, ġiet irrappurtata ARIA-H fatali b'emorraġija intraċerebrali fl-istess waqt.

L-istat ta' garr tal-allel ApoE ε4 u r-riskju ta' ARIA

Fl-istudju ċentrali, l-inċidenza globali ta' ARIA kienet aktar baxxa f'persuni li ma jgħorru l-allel (24.7 % donanemab vs. 12.0 % placebo) u fl-eterozigoti (37.6 % donanemab vs. 14.1 % placebo) milli fl-omozigoti (55.9 % donanemab vs. 21.9 % placebo). Fost il-pazjenti fuq donanemab, ARIA-E sehhet fi 15.7 % ta' dawk li ma jgħorru l-allel u 23.2 % tal-eterozigoti meta mqabbla ma' 41.3 % tal-omozigoti. ARIA-E bis-sintomi sehhet f'3.9 % tal-persuni li ma jgħorru l-allel u 6.6 % tal-eterozigoti meta mqabbla ma' 8.4 % tal-omozigoti. ARIA-H sehhet fi 18.8 % ta' dawk li ma jgħorru l-allel u 32.5 % tal-eterozigoti meta mqabbla ma' 50.3 % tal-omozigoti. ARIA-H bis-sintomi sehhet f'0.4 % ta' dawk li ma jgħorru l-allel, f'1.5 % tal-eterozigoti u f'1.4 % tal-omozigoti. ARIA serja sehhet f'0.8 % ta' dawk li ma jgħorru l-allel u 1.8 % tal-eterozigoti meta mqabbla ma' 2.8 % tal-omozigoti.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni fil-popolazzjoni indikata

Fl-istudju ċentrali ikkontrollat bi placebo, ir-reazzjonijiet għall-infużjoni kienu osservati fi 8.3 % tal-pazjenti trattati b'donanemab meta mqabbla ma' 0.4 % fuq placebo. Reazzjoni anafilattika kienet irrappurtata b' mod mhux komuni (0.4 %). Reazzjonijiet serji tal-infużjoni jew sensitività eċċessiva sehhet f'0.4 % tal-pazjenti trattati b'donanemab meta mqabbla ma' 0.1 % fuq placebo.

Il-pazjenti kollha li rrapportaw reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni kellhom ADA. Titru oġġla ta' ADA kien assoċjat ma' żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni/avvenimenti immedjati ta' sensitività eċċessiva.

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet għall-infużjoni u r-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sehhew mal-ewwel 4 dożi ta' donanemab, għalkemm jistgħu jsehhu fi kwalunkwe żmien. It-twaqqif tat-trattament f'pazjenti trattati b'donanemab kien jinkludi IRR (3.5 %), sensitività eċċessiva (0.6 %), u reazzjoni anafilattika (0.4 %), mingħajr l-ebda twaqqif minhabba dawn l-avvenimenti fil-grupp ta' placebo.

Bidu mill-ġdid tal-medicina wassal għal avvenimenti sussegwenti ta' IRR/sensittivtà eċċessiva f'madwar 46.9 % tal-pazjenti, bis-severità u t-tip ta' sintomi s-soltu jkunu jixbhu dawk tal-avvenimenti inizjali.

Medicini profilattiċi qabel infużjonijiet sussegwenti ma waqqfux ir-rikorrenza ta' IRR.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Inghataw doži waħdiet sa 40 mg/kg (madwar 2 800 mg f'persuna ta' 70 kg).

ARIA-E seħħet f'2 pazjenti minn kull 4 mogħtija din id-doża u għaddiet. F'każ ta' doża eċċessiva, jistgħu jinbdew monitoraġġ bl-MRI u terapija ta' sostenn jekk ikun hemm bżonn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoanalettiki, mediċini kontra d-dimenzja, Kodiċi ATC: N06DX05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Donanemab huwa antikorp monoklonali immunoglobulina gamma 1 (IgG1) b'affinità kbira għal forma modifikata, bl-N terminali maqtugħa ta' amilojd beta (N3pE Aβ). N3pE Aβ hija preżenti fil-plakek tal-amilojd fil-moħħ f'livelli baxxi, u ma tinstabx fil-plasma u s-CSF. Donanemab jintrabat ma' N3pE Aβ u jgħin it-tneħħija tal-plakka permezz ta' fagoċitożi medjata mill-mikroglja.

Effetti farmakodinamiċi

Il-perċentwal ta' pazjenti trattati b'donanemab li kisbu tneħħija tal-amilojd (jiġifieri, anqas minn 24.1 Ċentilojdi) fl-Istudju TRAILBLAZER-ALZ 2 kien 32.5 % f'gimgha 24, 69.5 % f'gimgha 52 u 80.8 % f'gimgha 76 fil-popolazzjoni indikata.

Fl-istudju TRAILBLAZER-ALZ 2, id-differenza bejn donanemab u l-placebo fil-bidla fil-livell tal-amilojd fil-linja bażi f'gimgha 76 kienet sinifikanti b'mod statistiku fil-popolazzjoni indikata (- 89.24 Ċentilojdi).

Fl-istudju TRAILBLAZER-ALZ 6, ġie osservat tnaqqis simili fil-plakki tal-amilojd f'gimgha 24 għall-iskeda tal-għoti tad-doži ta' 350/700/1 050 mg, imbagħad 1 400 mg kull 4 gimghat minn hemm 'il quddiem, meta mqabbel mal-iskeda tal-għoti tad-doži ta' 700 mg għall-ewwel tliet infużjonijiet, imbagħad 1 400 mg kull 4 gimghat minn hemm 'il quddiem, studjati fl-istudju ċentrali.

L-esponiment għal donanemab naqas ma' zieda fit-titre ta' ADA. Tnaqqis fl-amilojd beta nstab irrISPettivament mit-titre ta' ADA. Ma kienet osservata l-ebda assoċjazzjoni bejn il-preżenza ta' ADA u r-riżultati fuq l-iADRS u s-CDR-SB (ara wkoll sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.2).

Effikaċja klinika u sigurtà

Fażi III tal-Istudju TRAILBLAZER-ALZ 2

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' donanemab ġew evalwati fi studju ta' Fażi III (TRAILBLAZER-ALZ 2). L-istudju kien ikkontrollat bi placebo, bi grupp parallel, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, f'pazjenti b'età min 60 sa 85 sena b'AD bikrija bis-sintomi (Indeboliment Konoxxittiv Hafif (MCI, *Mild Cognitive Impairment*) minhabba AD jew dimenzja ta' AD hafifa, punteġġ ta' MMSE minn 20 sa 28 it-tnejn inklużi) u evidenza ta' patoloġija ta' amilojd beta kkonfermata permezz ta' skan PET għall-amilojd. Il-parteciċpanti kellhom ukoll evidenza ta' depożizzjoni patoloġika ta' tau fuq skan PET bi flortaucipir.

F'dan l-istudju, 1 736 pazjent, intagħżlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu 700 mg ta' donanemab kull 4 ġimgħat għall-ewwel 3 dożi, u imbagħad 1 400 mg kull 4 ġimgħat permezz ta' infużjoni ġol-vini (N = 860) jew placebo (N = 876) għal total ta' 72 ġimgħa. 1 447 (83.4 %) pazjent fil-popolazzjoni indikata ntagħżlu b'mod arbitrarju. L-għoti tad-dożi tkompla sakemm intemm l-istudju jew il-plakka tal-amilojd tnehhiet, ddefinita bħala turi livell ta' plakka ta' anqas minn 25 Ċentilojd għal żewġ skans PET għall-amilojd konsekuttivi jew skan PET wahda li turi livell tal-plakka ta' anqas minn 11-il Ċentilojd. Barra hekk, thalliet issir sospensjoni tad-doża għal ARIA li feġġet minhabba t-trattament. Jekk il-pazjenti kienu diġà fuq trattament għas-sintomi (inibituri ta' acetylcholinesterase (AChEI) u/jew l-inibitur ta' N-Methyl-D-aspartate, memantine) meta ddaħħlu fl-istudju, dawn it-trattamenti setgħu jitkomplew. Trattamenti tas-sintomi setgħu jiżiedu jew jinbidlu matul l-istudju, skont id-diskrezzjoni tal-investigatur. L-istudju eskluđa pazjenti b'ARIA-E eżistenti minn qabel, aktar minn 4 mikroemorraġġi, aktar minn parti wahda ta' siderożi superfiċjali, kwalunkwe emorraġġa intraċerebrali > 1cm jew mard sever tal-materja l-bajda.

Fil-linja bażi, l-età medja (SD) kienet 73 (6.2) sena, b'firxa minn 59 sa 86 sena, b'medja (SD) tal-piż fil-linja bażi ta' 71.7 kg (15.7), b'bidla gradwali u progressiva fil-funzjoni tal-memorja għal tal-anqas 6 xhur u punteġġ medju (SD) tal-Eżami Żgħir tal-Istat Mentali (MMSE, *Mini-Mental State Examination*) ta' 22.29 (3.88). Fil-linja bażi, 59.4 % kellhom punteġġ ta' MMSE < 24. 57.4 % kienu nisa, 91.5 % kienu Bojod, 5.7 % kienu ta' etniċità Hispanika jew Latino, 6.0 % kienu Asjatiċi, u 2.3 % kienu Suwed. Mit-total ta' pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, 29 % ma kinux iġorru l-allel ApoE ε4, 54 % kienu eterozigoti, u 17 % kienu omozigoti. 55.6 % tal-pazjenti kienu fuq AChEI, u 20.3 % fuq memantine. 61.0 % tal-pazjenti kienu qed jużaw AChEI jew memantine. Il-medja (SD) taċ-Ċentilojdi tal-amilojd fil-linja bażi kienet 102.5 (34.5). 68.2 % u 31.8 % kienu fil-kategorji ta' tau baxx għal medju u tau ogħli, rispettivament. Total ta' 24.7 % tal-pazjenti waqqfu t-trattament fl-istudju. Minn dawn, 29.3 % kienu pazjenti fil-grupp ta' donanemab u 20.1 % tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo.

Kien hemm żewġ popolazzjonijiet ta' analiżi primarja abbażi tal-immagini PET għal tau fl-eżami bi flortaucipir: 1) popolazzjoni b'livell tau minn baxx sa medju, u 2) popolazzjoni globali (popolazzjoni b'livell tau baxx sa medju u tau ogħli).

L-iskop finali ta' effikaċja primarja kien il-bidla fil-konjizzjoni u l-funzjoni kif imkejje mill-punteġġ integrat fuq l-Iskala tal-Klassifikazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer (iADRS, *Alzheimer's Disease Rating Scale*) mil-linja bażi sas-76 ġimgħa. L-iADRS huwa valutazzjoni integrata ta' konjizzjoni u funzjoni ta' kuljum magħmula minn punti mill-Iskala ta' Stima tal-Marda ta' Alzheimer-Sottoskala konjittiva (ADAS-Cog₁₃, *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*: firxa tal-punteġġ 0-85) u mill-iskala tal-Istudju Kooperattiv tal-Marda ta' Alzheimer – Attivitajiet strumentali għall-Għixien ta' Kuljum (ADCS-iADL, *Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living*: firxa tal-punteġġ 0-59), li jkejje l-oqsma ta' attività l-aktar importanti matul il-kontinwità klinika ta' AD. Il-punteġġ totali jvarja minn 0 sa 144, bil-punteġġi l-baxxi jirriflettu esekuzzjoni konjittiva u funzjonali aghar. Skopijiet finali oħra ta' effikaċja kienu jinkludu l-Iskala ta' Klassifikazzjoni ta' Dimenzja Klinika – Total tal-Kaxxi (CDR-SB, *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes*), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Sejbiet importanti mill-istudju għall-popolazzjoni indikata f'analizi post hoc bl-użu ta' metodu konservattiv għall-immaniġġjar ta' *data* nieqsa huma ppreżentati fit-Tabella 4 taht.

Għall-popolazzjoni globali, bl-użu tal-istess metodu konservattiv, id-differenza bejn donanemab u placebo fil-bidla mil-linja bażi f'iADRS kienet 2.38 (95% CI: 0.985, 3.782), u f'CDR-SB kienet -0.61 (95% CI: -0.850, -0.366). L-effett kien simili fil-popolazzjoni globali u dik ristretta indikata.

Tabella 4: Riżultati tal-analiżi tal-effikaċja tal-istudju ta' donanemab f'ġimgha 76 TRAILBLAZER-ALZ 2 76, fil-popolazzjoni indikata (persuni eterozigoti għall-allel ApoE ε4 u persuni li ma jgħorrox l-allel) bl-użu ta' metodu konservattiv għall-immaniġġjar tad-*data* nieqsa^a

Skop Finali Klinik	Persuni eterozigoti għall-allel ApoE ε4 u persuni li ma jgħorrox l-allel	
	Dona N = 717	Plaċebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Medja tal-linja bażi (SD)	104.35 (14.23)	103.48 (14.23)
Bidla medja ta' LS mil-linja bażi	-10.82	-13.47
Differenza mill-plaċebo (95 % CI)	2.65 (1.04, 4.26)	
CDR-SB (MMRM)		
Medja tal-linja bażi (SD)	3.97 (2.10)	3.98 (2.08)
Bidla medja ta' LS mil-linja bażi	1.73	2.42
Differenza mill-plaċebo (95 % CI)	-0.69 (-0.95, -0.43)	
ADAS-Cog13 (MMRM)		
Medja tal-linja bażi (SD)	28.53 (8.88)	29.14 (8.98)
Bidla medja ta' LS mil-linja bażi	5.67	7.03
Differenza mill-plaċebo (95 % CI)	-1.35 (-2.19, -0.51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Medja tal-linja bażi (SD)	47.84 (7.90)	47.65 (7.97)
Bidla medja ta' LS mil-linja bażi	-4.91	-6.37
Differenza mill-plaċebo (95 % CI)	1.46 (0.50, 2.42)	

Taqsiriet: ApoE ε4 = sottotip 4 tal-allel tal-gene li jiddetermina l-kowd għall-apolipoproteina tal-Klassi E; CDR-SB, *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes* = Skala ta' Klassifikazzjoni ta' Dimenzja Klinika – Total tal-Kaxxi; CI, *confidence interval* = interval ta' kunfidenza; Dona=donanemab; iADRS, *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* = Skala integrata tal-Klassifikazzjoni tal-Marda ta' Alzheimer; LS = *Least-Square*; MMRM, *mixed model for repeated measures* = mudell imħallat għal kejl ripetut; N = numru ta' parteċipanti; SD, *standard deviation* = devjazzjoni standard.

a Analizi li saru fil-popolazzjoni ITT (bl-intenzjoni li tiġi trattata) li kienet tinkludi il-parteċipanti kollha magħżula b'mod arbitrarju; analizi ta' sensitività post hoc bl-użu ta' metodi konservattivi għall-immaniġġjar ta' *data* nieqsa (imputazzjoni multipla li tgħaddi għar-referenza u kkopja l-inkrementi fir-referenza).

Popolazzjoni b'tau minn baxx sa medju

Fil-popolazzjoni b'tau minn baxx sa medju (588 pazjent fuq donanemab vs 594 pazjent fuq il-plaċebo), bl-użu ta' metodu konservattiv għall-immaniġġjar ta' *data* nieqsa, id-differenza medja f'LS bejn donanemab u plaċebo kienet 3.15 (32.2 %) (95 % CI: 1.738, 4.557) fuq iADRS, u -0.61 (32.0 %) (95 % CI: -0.891, -0.330) fuq CDR-SB f'Ġimgha 76.

Popolazzjoni b'tau għoli

F'analizi post-hoc fil-popolazzjoni b'tau għoli, (271 pazjent fuq donanemab vs 281 pazjent fuq plaċebo), bl-użu ta' metodu konservattiv għall-immaniġġjar ta' *data* nieqsa, id-differenza medja f'LS bejn donanemab u plaċebo 0.41 (2.1 %) (95 % CI: -2.518, 3.338) fuq iADRS, u -0.54 (16.0 %) (95 % CI: -1.014, -0.066) fuq CDR-SB f'Ġimgha 76.

Studju ta' Fażi III TRAILBLAZER-ALZ 6

L-iskeda tal-ġhoti tad-dożi ta' donanemab ta' 350/700/1 050 mg, segwiti minn 1 400 mg kull 4 ġimghat giet evalwata fi studju ta' Fażi IIIB (TRAILBLAZER-ALZ 6) b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, f'adulti b'AD bikrija bis-sintomi (MCI minhabba AD jew dementia AD hafifa, punteġġ MMSE 20 sa 28 inkluzivi) u xhieda ta' patoloġija ta' amilojoid beta kkonfermata permezz ta' skan PET tal-amilojoid.

843 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1:1:1 f'erba' skedi tal-ġhoti tad-doża ta' donanemab għal total ta' 72 ġimgha: 700 mg għall-ewwel tliet infużjonijiet, imbagħad 1 400 mg kull 4 ġimghat minn hemm 'il quddiem (n=207), jew wiehded mit-tliet skedi alternattivi tal-ġhoti tad-doża ta' donanemab (inkluż l-iskeda tal-ġhoti ta' doži ta': 350/700/1 050 mg, segwiti minn 1 400 mg kull 4 ġimghat; n=212), bl-istess ammont totali ta' mediċina mogħti fl-iskedi kollha.

L-iskop finali primarju kien il-proporzjon ta' parteċipanti bi kwalunkwe okkorrenza ta' ARIA-E sa ġimgha 24. Ir-riżultati urew li 14 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 350/700/1050 mg, segwiti minn 1 400 mg kull 4 ġimghat, meta mqabbla ma' 24 % li kienu qed jirċievu 700/700/700 mg, segwiti minn 1 400 mg kull 4 ġimghat, kellhom ARIA-E sa ġimgha 24, tnaqqis relattiv ta' 41 % fir-riskju. Tnaqqis simili fil-plakki amilojdi deher f'ġimgha 24 fl-iskedi kollha tal-ġhoti tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'donanemab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-marda ta' Alzheimer (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Donanemab qiegħed biss biex jintuża minn ġol-vini.

Distribuzzjoni

Wara ġhoti tad-doża minn ġol-vini, donanemab jgħaddi minn eliminazzjoni f'żewġ fażijiet. Il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali huwa 3.36 L b'varjabilità ta' 18.7 % bejn l-individwi. Il-volum ta' distribuzzjoni periferali huwa 4.83 L, b'varjabilità ta' 93.9 % bejn l-individwi. Fi studju farmakoloġiku kliniku, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla mas-serum kien osservat b'madwar 0.2 %.

Bijotrasformazzjoni

Donanemab huwa antikorp monoklonali u huwa mistenni li jtkisser f'peptidi u aċidi amminiċi żgħar permezz ta' sensiela ta' reazzjoonijiet kataboliċi bl-istess mod bħal IgG endoġenu, b'hekk m'hemm l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni metabolika ta' sensiela ta' reazzjoonijiet enzimatiċi. Donanemab mhuwiex mistenni li jiġi metabolizzat mill-familji ta' enzimi taċ-ċitokrom P450 li jimmetabolizzaw il-mediċini responsabbli għall-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' molekuli żgħar u, minhabba f'hekk, ma jipproduċix metaboliti attivi.

Eliminazzjoni

Iż-żmien biex l-ammont oriġinali ta' donanemab jonqos bin-nofs fil-ġisem huwa madwar 12.1 jum. It-tneħħija ta' donanemab kienet 0.0255 L/sieġha (varjabilità ta' 24.9 % bejn l-individwi).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Donanemab wera żieda fi proporzjon mad-doża u linearità mal-ħin fl-esponiment fis-serum fil-firxa tad-doża minn 350 mg sa 1 400 mg.

Fatturi intrinsiċi oħra

Il-PK ta' donanemab ma kinitx affettwata mill-età (54-88), mis-sess (55.0 % nisa), jew mir-razza (89.9 % Bojod, 6.3 % Asjatiċi, 2.9 % Suwed 0.3 % Indjani Amerikani jew Oħrajn), abbażi ta' analiżi PK ta' popolazzjoni. Filwaqt li nstab li l-piż tal-ġisem (firxa minn 39 sa 157 kg, medja ta' 74 kg)

jinfluwenza kemm it-tneħħija kif ukoll il-volum ta' distribuzzjoni, il-bidliet li jirriżultaw ma jissuġġerixx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Immunogeniċità

It-tneħħija ta' donanemab żdiedet b'mod lineari mal-log (titru ta' ADA). Din iż-żieda fit-tneħħija mat-titru wasslet għal tnaqqis ta' 17 % fl-AUC_{τ,ss}, u tnaqqis ta' 31 % fil-konċentrazzjoni tal-medicina qabel id-doża li kien imiss (C_{trough,ss}) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Għalkemm l-esponiment għal donanemab naqas ma' żieda fit-titru ta' ADA, l-iżvilupp ta' ADA ma kienx assoċjat ma' telf ta' effikaċja klinika ta' donanemab.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied m'affettwax il-PK ta' donanemab abbażi ta' analiżi PK ta' popolazzjoni. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indebolimenti tal-kliewi jew tal-fwied.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Analiżi ta' esponiment u rispons ibbażata fuq mudell uriet li t-trattament b'donanemab kien assoċjat ma' tnaqqis fid-deterjorament kliniku fuq iADRS u CDR-SB. Ġiet osservata ukoll assoċjazzjoni bejn tnaqqis fil-plakka tal-amilojd beta mil-linja bażi u fid-deterjorament kliniku fuq iADRS u CDR-SB.

Barra dan, abbażi ta' mudell intweriet assoċjazzjoni bejn it-trattament b'donanemab u ARIA-E u ġew identifikati fatturi ta' riskju bħall-ġenotip ApoE ε4, numru ta' mikroemorraġiji fil-linja bażi u l-preżenza ta' siderożi superficjali fil-linja bażi.

Matul perjodu mhux fuq it-trattament, il-valuri tal-amilojd fuq PET bdew jiżdiedu b'rata medjana ta' 2.80 Ċentiloidi/sena.

B'dożi waħdiet minn 350 sa 2 800 mg (madwar darbtejn aktar mid-doża ta' 1 400 mg għal piż tal-ġisem ta' 70 kg studjat fl-istudju piviali), u b'dożi multipli minn 350 sa 1 400 mg, l-esponimenti (C_{max} u AUC) żdiedu b'mod proporzjonali. Ġie osservat esponiment simili għall-iskeda ta' għoti tad-dożi ta' donanemab ta' 350/700/1 050 mg, imbagħad 1 400 mg kull 4 ġimgħat minn hemm 'il quddiem, meta mqabbla mal-iskeda tal-għoti tad-dożi ta' 700 mg għall-ewwel tliet infużjonijiet, imbagħad 1 400 mg kull 4 ġimgħat minn hemm 'il quddiem, li stabilixxa l-effikaċja klinika fl-istudju ċentrali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn dożi ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jittestjaw donanemab għall-possibiltà ta' riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva jew indeboliment tal-fertilità.

Stima bl-approċ importanza tal-evidenza tad-*data* kollha, inkluż evalwazzjoni tal-bijoloġija fil-mira (preżenti biss fi plakki Aβ depożitati), in-natura tal-prodott (speċifiċità kbira tal-molekula tal-antikorp monoklonali għall-mira u l-kompożizzjoni minn aċidi amminiċi u monosakkaridi li jinstabu fin-natura), il-mekkanizmu ta' azzjoni (tneħħija fagoċitika tal-plakka tal-amilojd fis-CNS) u n-nuqqas ta' effetti fl-istudji tossikoloġiċi, jissuġġerixxu possibbiltà baxxa ta' riskju għal effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva jew ir-riskju ta' kanċer.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid (E 330)
Polysorbate 80 (E 433)
Sodium citrate (E 331)
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Kisunla fih polysorbate 80. Polysorbates huma magħrufa li jiżidu r-rata ta' estrazzjoni ta' di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) mill-polyvinyl chloride (PVC). Materjali użati għall-preparazzjoni u l-ghoti ta' dozi ta' donanemab m'għandux ikun fihom DEHP.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjett mhux miftuh

Aħżen fil-frigg (2 °C sa 8 °C) sal-ħin tal-użu.
Jista' jinħażen sa 3 ijiem barra mill-frigg f'temperatura ambjentali (sa 25 °C).
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Tiffriżahx u thawdux.

Soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni

Uża s-soluzzjoni ppreparata għall-ghoti tad-doża immedjatement.
Jekk ma tintużax immedjatement, aħżen is-soluzzjoni għall-ghoti tad-doża ta' donanemab fi frigg (2 °C sa 8 °C) sa mhux aktar minn 72 siegħa jew sa mhux aktar minn 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) jekk wieħed jassumi li d-dilwizzjoni saret bl-użu tat-teknika asettika.
Il-ħinijiet tal-ħażna jinkludu t-tul ta' ħin tal-infużjoni.
Tiffriżax is-soluzzjoni tad-doża ta' donanemab.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kisunla jiġi fornut f'kunjett tal-ħġieġ ċar tat-tip I, ta' 20 mL, b'doża waħda, b'tapp tal-elastomer tal-chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu tal-polypropylene, ippakkjat b'mod individwali f'kartuna.
Daqsijiet tal-pakkett ta' kunjett 1 u pakketti b'ħafna li fihom 2 (2 pakketti b'1) kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kisunla fih polysorbate 80; għalhekk, għandhom jintużaw materjali xierqa għall-preparazzjoni u l-ghoti (ara sezzjoni 6.2). Is-soluzzjoni ta' donanemab għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata u mogħtija minn professjonist ikkwalfikat fil-kura tas-saħħa bl-użu tat-teknika asettika:

Ħalli donanemab jekwilibra għat-temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta qabel il-preparazzjoni.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak u telf ta' kulur qabel l-ghoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Tużax donanemab jekk ikun imdardar jew jekk ikun fih frak.

Wara d-dilwizzjoni u l-prparazzjoni f' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) għall-injezzjoni (ara Tabella 5), donanemab jingħata bħala infużjoni ġol-vini.

Tabella 5: Preparazzjoni ta' donanemab

Kisunla Doża (mg)	Kisunla Volum (mL)	Volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni (mL)	Volum finali tas-soluzzjoni dilwita li għandha tingħata b'infużjoni (mL)	Konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni ddilwita (mg/mL) ^a
350 mg	20 mL	15-il mL sa 67.5 mL	35 mL sa 87.5 mL	350 mg/87.5 mL (4 mg/mL) sa 350 mg/35 mL (10 mg/mL)
700 mg	40 mL ^b	30 mL sa 135 mL	70 mL sa 175 mL	700 mg/175 mL (4 mg/mL) sa 700 mg/70 mL (10 mg/mL)
1 050 mg	60 mL ^c	45 mL sa 202.5 mL	105 mL sa 262.5 mL	1 050 mg/262.5 mL (4 mg/mL) sa 1 050 mg/105 mL (10 mg/mL)
1 400mg	80 mL ^d	60 mL sa 270 mL	140 mL sa 350 mL	1 400 mg/350 mL (4 mg/mL) sa 1 400 mg/140 mL (10 mg/mL)

^a konċentrazzjoni finali ta' 4 mg/mL sa 10 mg/mL

^b 2 kunjetti ta' Kisunla

^c 2 kunjetti ta' Kisunla

^d 4 kunjetti ta' Kisunla

Aqleb il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex thallat il-kontenut.

Agħti s-soluzzjoni ddilwita fuq perjodu ta' mill-anqas 30 minuta. Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni kollha.

Lahlaħ il-pajp irqiq b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) fl-aħħar tal-infużjoni.

Osserva lill-pazjent wara l-infużjoni għal minimu ta' 30 minuta.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lot>

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Kisunla f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv inkluż il-komunikazzjoni fil-medja, mod ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali. L-MAH għandu jaqbel ukoll dwar id-dettalji tal-programm ta' aċċess ikkontrollat (CAP-*Controlled Access Programme*).

Il-programm ta' aċċess ikkontrollat għandu l-għan li jippromwovi l-użu sigur u effettiv ta' donanemab billi jikkonferma s-selezzjoni korretta tal-pazjenti abbażi ta' indikazzjoni jew dijanjosi rilevanti, il-profil ġenetiku u l-MRI disponibbli. Il-pazjenti kollha se jkunu rreġistrati fis-sistema ta' reġistrazzjoni CAP qabel ma jinbada it-trattament ta' donanemab.

Il-materjal edukattiv huwa mmirat sabiex jeduka l-professjonisti fil-kura tas-saħħa u l-pazjenti/min qed jiehu ftehim dwar il-potenzjal u l-fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' ARIA (-E/-H) inkluż is-sinjali, is-sintomi u l-immaniġġjar.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat membru fejn Kisunla ikun qiegħed fis-suq, qabel it-tnedija u wara t-tnedija, il-professjonisti kollha fil-kura tas-saħħa u l-pazjenti/min qed jiehdha ftehim li huma mistennija li jagħmlu riċetta/ jirċievu Kisunla ikollhom aċċess/jiġu pprovduti b'dan il-materjal edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għall-HCP
- Kard għall-Pazjent

Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCP-Health Care Professional):

Il-materjal edukattiv għal min se jikteb riċetta u għar-radjoloġisti għandu jkollu fih gwida għall-HCPs u lista ta' gwida għal min se jikteb riċetta, fejn ikun hemm inkluż dawn il-punti prinċipali li ġejjin:

Gwida għall-HCP:

- Informazzjoni dwar il-kondizzjonijiet tal-CAP għal donanemab. It-trattament b'donanemab għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tim multidisċiplinarju mharreġ fil-monitoraġġ u l-immaniġġjar ta' ARIA u li jkollu l-esperjenza li jinduna u jimmaniġġja reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni sabiex jiġi assigurat maniġġjar adegwat tal-pazjenti ttrattati b'donanemab.
- L-użu ta' donanemab jista' jikkawża ARIA (-E jew -H), u l-pazjenti għandhom jiġu mgħarffa biex ifittxu parir mediku minnufih jekk jidheru sinjali u sintomi li jissuggerixxu ARIA.
- Is-sintomi ta' ARIA jistgħu jinkludu iżda mhumiex limitati għal, uġiġħ ta' ras, rimettar, ma tkunx sod fuq saqajk, sturdament, tregħid, konfużjoni, disturbi fil-vista, disturbi fit-taħdit, il-funzjoni konjittiva tmur għall-agħar, kambjament fl-istat ta' kif tħossok, u konvulżjonijiet u jistgħu jikkopjaw sintomi ta' attakk ta' puplesija jew li jixbhu attakk ta' puplesija.
- ARIA -E u -H jistgħu t-tnejn jiġu kklassifikati bħala hfief, moderati jew severi skont l-MRI u bħala sintomatiċi jew mingħajr sintomi skont is-sintomi kliniċi. L-aktar reazzjonijiet ARIA serji sehhew fi żmien 12-il ġimgħa minn meta jkun inbada t-trattament. Fil-każ ta' ARIA-E, jista' jiġi kkunsidrat trattament standard ta' sostenn, inkluż kortikosteroidi.
- Fatturi ta' riskju għal ARIA -E jew -H jinkludu mikroemorraġija ċerebrali qabel it-trattament, siderożi superfiċjali u l-istat ta' ġarr tal-ġene ta' ApoE ε4 (omozigoti aktar minn eterozigoti) meta mqabbel ma' dawk li ma jgħorrox dak il-ġene. Donanemab huwa indikat f'eterozigoti ta' ApoE ε4 u f'pazjenti li ma jgħorrox l-ġene APOE ε4.
- L-ittestjar għall-istat ta' ġarr ta' ApoE ε4 huwa mandatorju qabel ma jinbada t-trattament b'donanemab sabiex wiehed ikun jista' jagħraf ir-riskju tal-iżvilupp ta' ARIA.
- It-trattament b'donanemab għandu jinbada jew jitkompla skont l-indikazzjoni u l-kontraindikazzjonijiet deskritti f'sezzjonijiet 4.1 u 4.3 tal-SmPC, rispettivament.
- Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ u t-twaqqif tat-trattament għal pazjenti b'ARIA-E u ARIA-H għandhom jiġu segwiti skont kif deskritt f'sezzjoni 4.2 tal-SmPC.
- Ġew irrapportati avvenimenti ta' ARIA-H u emorraġija intraċerebrali aktar minn 1 cm f'pazjenti fuq trattament b'donanemab. Għandha tintuża l-kawtela meta jkun qed jiġi kkunsidrat l-ghoti ta' antitrombotiċi jew ta' xi sustanza trombolitika lil pazjent fuq donanemab għax dan jista' jżid ir-riskju ta' fsada fil-moħħ kif deskritt f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC.
- It-trattament b'donanemab m'għandux jinbada f'pazjenti li jkunu għadejjin b'terapija antikoagulanti.
- ARIA għandha tiġi kkunsidata fost il-firxa ta' pazjenti li jipprezentaw b'sintomi li jixbhu dawk ta' puplesija.

- ARIA tista' tikkawża problemi speċifiċi newroloġiċi simili għal dawk osservati f'puplesija iskemika. Speċjalisti li jkunu qed jitrattaw puplesija iskemika għandhom jikkunsidraw jekk dawn is-sintomi mhumix minhabba ARIA qabel ma jagħtu terapija trombolitika f'pazjent li jkunu qed jiġi ttrattat b'donanemab. MRI jew l-identifikazzjoni ta' okklużjoni vaskulari tista' tgħin biex jiġi identifikat li puplesija iskemika u mhux ARIA hija l-etjoloġija u b'hekk ikunu jistgħu jintużaw it-trombolitiċi jew jekk ikun xieraq issir trombektomija.
- L-għan u l-użu tal-kard tal-pazjent inkluż l-importanza li l-kard tingarr il-hin kollu u li tingħata lill-HCPs f'sitwazzjonijiet ta' emergenza.

Lista ta' gwida għal min se jikteb riċetta:

Qabel ma jinbada t-trattament:

- Meta jinbada t-trattament b'donanemab, il-pazjenti kollha għandhom ikunu mdaħħlin fis-“Sistema ta' Registrazzjoni EU-CAP” implimentata bħala parti minn programm ta' aċċess ikkontrollat.
- L-ittestjar għall-istat ta' ġarr tal-ġene ta' APOE ε4 huwa mandatorju sabiex wiehed ikun jaf dwar ir-riskju ta' żvilupp ta' ARIA. L-użu ta' donanemab f'pazjenti li jgħorru l-ġene APOE ε4 mhuwiex indikat (ara sezzjoni 4.1 tal-SmPC).
- Pazjenti ttrattati b'donanemab jridu jingħataw il-kard għall-pazjent u jiġu avżati dwar ir-riskji ta' dan il-prodott mediċinali.
- Il-presenza ta' patoloġija ta' amyloid beta u dijanjosi klinika ta' jew indeboliment konokkattiv haġf minhabba AD jew dimenzja haġfa minhabba AD għandhom jiġu kkonfermati qabel ma jinbada t-trattament b'donanemab.
- Għandu jsir MRI fil-linja bażi (fi żmien 6 xhur minn meta nbeda t-trattament) għall-fatturi ta' riskju ta' ARIA li jinkludu l-presenza ta' mikroemorraġija ċerebrali u siderożi superfiċjali. L-użu ta' donanemab f'pazjenti b'> 4 mikroemorraġiji jew siderożi superfiċjali huwa kontraindikant.
- It-trattament b'donanemab m'għandux jinbada jekk jeżistu l-kontraindikazzjonijiet deskritti f'sezzjoni 4.3 tal-SmPC.

Il-monitoraġġ waqt it-trattament:

- It-trattament għandu jinżamm sakemm il-plaġek tal-amyloid ma jibqgħux jidhru (eż fis-6 jew 12-il xahar, ara sezzjoni 5.1 tal-SmPC) skont kif ikkonfermat bl-użu ta' metodu vvalidat. It-tul massimu tat-trattament huwa ta' 18-il xahar li m'għandux jinqabeż anki jekk ma jiġix ikkonfermat li l-plaġka m'għadiex tidher.
- MRIs għandhom isiru qabel it-tieni doża, qabel it-tielet doża, qabel ir-raba' doża u qabel is-seba' doża. Għandu jsir MRI ieħor wara sena ta' trattament (qabel it-tnax-il doża) f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal ARIA bħal eterozigoti ta' ApoE ε4 u f'pazjenti b'avvenimenti preċedenti ta' ARIA aktar kmieni fit-trattament.
- F'każ ta' ARIA, jekk jogħġbok segwi r-rakkomandazzjonijiet għall-interruzzjonijiet fid-dożaġġ deskritti f'sezzjoni 4.2 tal-SmPC. Huwa indikat MRI ieħor jekk isehħu sintomi ta' ARIA. Għandu jsir MRI ta' segwitu biex jiġi evalwat il-fejqa (ARIA-E) jew l-istabbilizzazzjoni (ARIA-H) xahrejn sa 4 xhur wara li tkun saret l-ewwel identifikazzjoni.
- Trattament standard ta' sostenn, inkluż kortikosteroidi jista' jiġi kkunsidrat f'każ ta' ARIA-E.
- Li jerga' jinbada d-dożaġġ jew li jitwaqqaf b'mod permanenti wara l-fejqa minn ARIA-E u l-istabbilizzazzjoni ta' ARIA-H għandu jiġi ggwidat minn ġudizzju kliniku li jinkludi l-evalwazzjoni mill-ġdid tal-fatturi ta' riskju.
- Donanemab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti wara ARIA-E serja, ARIA-H serja, emorraġija intracerebrali aktar minn 1 cm jew avvenimenti rikorrenti sintomatiċi jew b'mod radjografiku moderati jew severi ta' ARIA.

Kard tal-Pazjent:

Punti ewlenin immirati lejn il-pazjent/min qed jiehu hsiebu:

- Il-kard tal-pazjent għandha tinżamm mal-pazjent/min qed jiehu hsiebu f' kwalunkwe hin, u għandha tiġi kondiviza ma' fornituri oħra tal-kura tas-saħħa involuti fil-kura tagħhom inkluż f' sitwazzjonijiet ta' emerġenza.
- It-trattament b' donanemab jista' jikkawża anormalitajiet fl-immaġini relatati mal-amyloid (ARIA).
- Is-sintomi ta' ARIA jistgħu jinkludu wġiġh ta' ras, konfużjoni, sturdament, tibdil fil-vista, dardir, afażja, debbulizza jew konvulżjoni.
- Il-pazjenti għandhom ifittxu kura jew parir mediku jekk isehhu sintomi ta' ARIA.
- Dettalji ta' kuntatt ta' membru ta' familja jew ta' min qed jiehu hsiebu f'każ ta' emerġenza.
- Dettalji ta' kuntatt ta' min qed jikteb ir-riċetta.

Punti ewlenin immirati lejn l-HCPs involuti fit-trattament tal-pazjent:

- ARIA (identifikata mill-MRI) tista' tikkawża problemi speċifiċi newroloġiċi simili għal dawk osservati f'puplesija iskemika. Peress li ARIA ssehh l-aktar fl-ewwel 6 xhur ta' trattament b' donanemab, speċjalisti li jkunu qed jitrattaw puplesija iskemika għandhom jikkunsidraw jekk dawn is-sintomi mhumiex minhabba ARIA qabel ma jagħtu terapija trombolitika f'pazjent li jkunu qed jiġi ttrattat b' donanemab. (Għal aktar dettalji ara l-SmPC ta' Kisunla sezzjoni 4.4 ARIA u Trattament antitrombotiku mogħti fl-istess hin).

Programm ta' Aċċess Ikkontrollat

L-MAH għandu jaqbel dwar id-dettalji ta' Programm għall-Aċċess Ikkontrollat ma' kull Awtorità Nazzjonali Kompetenti u jrid jimplementa dan il-programm fuq livell nazzjonali sabiex jassigura li Programm ta' Aċċess Ikkontrollat (CAP) jikkontribwixxi għall-użu sigur u effettiv ta' donanemab.

Il-Programm ta' Aċċess Ikkontrollat jinkludi dawn il-prinċipji ewlenin li ġejjin li se jiġu inkorporati f'kull Sistema fl-Istati Membri kollha. Dawn huma:

- (1) billi tillimita l-aċċess għal donanemab għal ċentri magħżula minn qabel u
- (2) billi timplimenta sistema ta' reġistrazzjoni biex tghin l-HCPs biex-
 - i. tiġi evalwata l-eligibilità tal-pazjent,
 - ii. tiġi pprovduta referenza ta' malajr għal materjal edukattiv u
 - iii. jiġi kkonfermat li qed jiġi segwit dak li hemm fil-materjal.

Il-CAP tippermetti s-selezzjoni minn qabel ta' ċentri bil-kriterji meħtieġa, b'tobba li jkunu jistgħu jevalwa l-eligibilità għal donanemab, b'aċċess għal metodu vvalidat biex tiġi evalwata l-patoloġija ta' amyloid fil-moħh, b'aċċess għall-infużjonijiet IV, b'aċċess għal MRI [skedati u mhux skedati] għall-monitoraġġ ta' ARIA, u aċċess għat-testijiet APOE). Dan jiġi segwit bid-distribuzzjoni tal-medicina fl-ispiżerija ta' dawn iċ-ċentri magħżula b'tobba affiljati li jkunu rċevew il-materjal edukattiv għall-HCP dwar it-trattament b' donanemab. Qabel ma pazjent jirċievi donanemab, it-tobba f'dawn iċ-ċentri se jużaw is-sistema ta' reġistrazzjoni biex:

- jiddikjaraw li rċevew u fehmu l-gwida meħtieġa għall-edukazzjoni tal-HCP,
- jikkonfermaw li l-pazjent (anonamizzat) jilhaq il-kriterji meħtieġa ta' eligibilità skont it-tikketta,
- u jivverifikaw li l-pazjent ġie avżat dwar ir-riskju ta' donanemab u ġie pprovdut bil-kard tal-pazjent.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Reġistru dwar is-sigurtà biex tiġi kkaratterizzata ARIA f'pazjenti ttrattati b' donanemab L-MAH irid jagħmel studju ta' reġistru ta' osservazzjoni sabiex tiġi pprovduta data dwar is-sigurtà ta' donanemab fil-prattika ta' rutina, bi skop li tiġi kkaratterizzata l-inċidenza u s-severità ta' ARIA sintomatika (l-għan primarju) u ARIA li mhijiex sintomatika (għan sekondarju). Pazjenti b'avvenimenti ta' ARIA se jiġu segwiti sabiex jiġu evalwati t-tul ta' żmien tal-interventi u l-fejqa (ARIA-E) jew l-istabilizzazzjoni (ARIA-H) kif ukoll l-eżiti konjittivi fit-tul u l-impatt fuq il-progressjoni tal-marda. Barra minn hekk, se jiġu deskritti l-inċidenza ta' avvenimenti ta' sensittività eċċessiva u emorraġija intrakranjali. L-emorraġija intrakranjali se tiġi wkoll evalwata fis-sottogrupp ta' pazjenti li qed jirċievu antitrombotiċi jew terapija trombolitika fl-istess hin. tudju]	Rapport finali: 31 ta' Diċembru 2031
Studju sekondarju ta' <i>database</i> biex jiġu kkaratterizzati l-pazjenti ttrattati b' donanemab L-MAH irid jagħmel studju koorti ta' osservazzjoni permezz ta' databases sekondarji bl-għan li tiġi pprovduta data dwar donanemab fil-prattika ta' rutina. L-iskop ta' dan l-istudju huwa li tiġi kkaratterizzata l-inċidenza tal-avvenimenti ta' sensittività eċċessiva u l-avvenimenti ta' emorraġija intrakranjali, jiġi deskritt il-mod ta' kif jintuża donanemab u jiġu evalwati l-miżuri bħall-mod ta' kif jintuża l-MRI, il-popolazzjoni ta' pazjenti ttrattati u l-mudelli differenti ta' dożaġġ biex isostnu l-evalwazzjoni tal-effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju.	Rapport finali: 31 ta' Diċembru 2030

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA - KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kisunla 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
donanemab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 350 mg ta' donanemab f'20 mL (17.5 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid (E 330); polysorbate 80 (E 433); sodium citrate (E 331); sucrose; ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
350 mg/20 mL
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Għall-użu ta' darba biss.
Thawdux.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Tiffriżax.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1926/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL PAKKETT MULTIPLU (bil-Kaxxa l-Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisunla 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
donanemab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 350 mg ta' donanemab f'20 mL (17.5 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid (E 330); polysorbate 80 (E 433); sodium citrate (E 331); sucrose; ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
350 mg/20 mL
Pakkett multiplu: 2 (2 pakketti ta' 1) kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Għall-użu ta' darba biss.
Thawdux.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fi friġġ.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Tiffriżax.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1926/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKET MULTIPLU (minghajr l-Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisunla 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
donanemab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 350 mg ta' donanemab f'20 mL (17.5 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid (E 330); polysorbate 80 (E 433); sodium citrate (E 331); sucrose; ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1 ta' 20 mL. Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbigh b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

Għall-użu ta' darba biss.

Thawdux.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tiffriżax.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1926/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kisunla 350 mg konċentrat sterili
donanemab
Għall-użu minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

350 mg/20 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kisunla 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni donanemab

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Kisunla u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Kisunla
3. Kif se jingħata Kisunla
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Kisunla
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Kisunla u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Kisunla huwa donanemab. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha medicini kontra d-dimenzja. Donanemab huwa antikorp monoklonali, li jaġixxi bħala proteina li l-ġisem tiegħek jagħmel b'mod naturali. Donanemab jirrikonoxxi u jehel b'mod speċifiku ma' proteina li tisseejjah amyloid beta, li hija involuta fil-marda ta' Alzheimer. Meta jehel mal-proteini amyloid beta, dan jistimula s-sistema immunitarja tal-ġisem u din mbagħad tneħħihom.

Kisunla jintuża biex inaqqas il-progressjoni tal-marda ta' Alzheimer f'adulti li għandhom akkumulazzjoni mhux normali ta' proteini amyloid beta fil-moħħ, li għandhom jew indeboliment konoxxittiv ħafif (diffikultà biex taħseb, biex tiftakar u biex tiehu deċiżjonijiet) jew dimenzja ħafifa (nuqqas ta' funzjoni intellettuali) minhabba l-marda ta' Alzheimer u li jgħorru kopja waħda ta' ġene li tisseejjah apolipoproteina E4, magħrufa wkoll bħala ApoE ε4 jew f'adulti li ma jgħorru dan il-ġene. Min qed jipprovdilek il-kura tas-saħħa se jagħmel testijiet biex jiżgura li Kisunla huwa tajjeb għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Kisunla

Tużax Kisunla:

- jekk inti allergiku għal donanemab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk preċedement kellek xi dmija fil-moħħ jew jekk l-Immagini tar-Resonanza Manjetika (MRI-*Magnetic Resonance Imaging*) turi tikek żgħar ta' demm jew fluwidu fil-moħħ.
- jekk għandek problema ta' fsada li mhijiex ikkontrollata.
- jekk qed/a tirċievi medicini (antikoagulant) biex tippreveni koaguli tad-demm.
- jekk għandek tibdil u ħsara fil-materja bajda tal-moħħ, it-tessut pallidu li fih il-fibri tan-nervituri (strutturi qishom ħjut).
- jekk għandek pressjoni għolja fid-demm li mhijiex ikkontrollata.

- jekk ma tistax tagħmel MRI minhabba li tgħix bil-biża' ta' spazji magħluqa (klawstrofobija), għandek trapjanti tal-metall jew ġejt ittrapjantat b'apparat tal-metall għall-immaniġġjar tar-ritmu kardijaku (*pacemaker*).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Kisunla.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Għarraf minnufih lill-professionist fil-kura tas-saħħa li qed jagħtik Kisunla jekk ikollok reazzjoni allergika waqt jew eżatt wara li tirċievi l-infużjoni (dripp) ta' Kisunla. Dawn is-sintomi jinkludu ħmura, dehxieta ta' bard, thossok imdardar/a, rimettar, tegħreq, uġiġħ ta' ras, tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs u tibdil fil-pressure tad-demem (ara wkoll sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli):

Anormalitajiet fl-Immaġini Relatati ma' Amyloid (ARIA- *Amyloid Related Imaging Abnormalities*)

Kisunla tista' tikkawża effett sekondarju li jissejjah anormalitajiet fl-immaġini relatati ma' amyloid (ARIA). Hemm żewġ tipi ta' ARIA:

- Akkumulazzjoni ta' fluwidu f'wieħed jew f'aktar postijiet tal-moħħ (ARIA-E).
- Tikek tad-demem fil-moħħ jew fuq is-superfiċje tal-moħħ (ARIA-H).

ARIA hija effett sekondarju li ħafna drabi sseħħ kmieni fit-trattament, normalment fl-ewwel 24 ġimgħa ta' trattament. Il-parti l-kbira tan-nies ma jkollhom ebda sintomu. Madankollu, seħħew każijiet ta' ARIA waqt it-trattament b'Kisunla li rriżultaw f'sintomi serji; xi wħud minn dawn il-każijiet kienu fatali. Ħafna drabi dawn il-każijiet seħħew fl-ewwel 12 il-ġimgħa ta' trattament. Is-sintomi ta' ARIA jinkludu wġiġħ ta' ras, konfużjoni, thossok imdardar/a, rimettar, nuqqas ta' bilanċ, sturdament, tregħid, tibdil fil-vista, disturbi fit-taħdit, konvulżjonijiet (aċċessjonijiet)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' ARIA

ARIA hija viżibbli fuq skan tal-MRI tal-moħħ. It-tabib se jirrangalek biex tagħmel skans tal-MRI fi żmien 6 xhur qabel ma tibda t-trattament, qabel it-tieni doża, qabel it-tielet doża, qabel ir-raba' doża u qabel is-seba' doża. Għandu jsir MRI qabel it-tnax-il doża (wara sena ta' trattament) jekk iġġorr kopja wahda tal-gene ta' ApoE ε4 jew jekk kellek ARIA waqt it-trattament. Skans oħra jistgħu jsiru f'kwalunkwe hin waqt it-trattament jekk ikollok sintomi ta' ARIA.

Skont ir-riżultati tal-MRI, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Kisunla. Dan jista' jkun temporanju jew permanenti.

Fatturi ta' riskju ġenetiċi għal ARIA

Xi persuni jgħorru gene partikulari li tissejjah apolopoproteina E4 (ApoE ε4). Dawn il-persuni jistgħu jkunu f'riskju ogħla li jiżviluppaw ARIA. Kisunla għandu jntuża biss f'persuni li ma jgħorru ebda kopja tal-gene ApoE ε4. It-tabib tiegħek se jittestja jekk iġġorx il-gene ApoE ε4 qabel ma tibda t-trattament b'Kisunla.

Fatturi ta' riskju oħra għal ARIA

Persuni li kellihom fsada preċedenti fil-moħħ jistgħu jkunu f'riskju ogħla li jiżviluppaw ARIA. It-tabib tiegħek se jagħmillek MRI biex jiċċekkja dwar dan qabel ma jkun jista' jinbeda t-trattament b'Kisunla.

L-ittestjar għal tau

It-tabib tiegħek jista' jagħmel test għal tau jekk iqis li dan huwa neċessarju. Tau huwa proteina partikulari fil-moħħ li hija involuta fil-marda ta' Alzheimer u minn ċertu livell ta' din il-proteina, Kisunla jista' jahdem aħjar.

Tfal u adolexxenti

Kisunla m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18 -il sena. L-użu tiegħu ma ġiex investigat f'dan il-grupp ta' età.

Sindromu ta' Down

Kisunla m'għandux jintuża f'pazjenti bis-sindromu ta' Down assoċjat mal-marda ta' Alzheimer. L-użu tiegħu ma għex investigat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Kisunla

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tingħata Kisunla jekk qed/a tiehu mediċini (msejha antikoagulanti) li jipprevenu li jiffurmaw koaguli tad-demm. Kisunla ma jridx jintuża ma' dawn il-mediċini.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. L-effetti ta' Kisunla f'nisa tqal mhuwiex magħruf. L-użu ta' Kisunla waqt it-tqala għandu jiġi evitat.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi effetti sekondarji ta' Kisunla, bħal sintomi ta' ARIA (per eżempju tibdil fil-vista, tibdil fl-istat ta' koxjenza u aċċessjonijiet), jistgħu jaffettwaw il-kapaċità tal-pazjent li jsuq jew iħaddem magni.

Kisunla fih sodium

Din il-mediċina fiha 46 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull doża ta' 1 400 mg. Dan huwa ekwivalenti għal 2 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Qabel ma jingħatalek Kisunla, dan jiġi mhallat b'soluzzjoni li jista' jkun fih is-sodium. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/a fuq dieta baxxa ta' sodium.

Kisunla fih polysorbate 80

Din il-mediċina fiha 16 -il mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 1 400 mg ta' mediċina li huwa ekwivalenti għal madwar 0.23 mg/kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji li taf bihom.

Kard għall-Pazjent

It-tabib tiegħek se jagħtik kard għall-pazjent li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà. Huwa importanti li żżomm din il-kard għall-pazjent fuqek il-hin kollu u turiha lill-partner tiegħek jew lil min qed jiehu ħsiebek. Il-kard għall-pazjent għandha tiġi murija lill-professionisti l-oħra fil-kura tas-saħħa involuti fit-trattament tiegħek, inkluż f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza.

3. Kif se jingħata Kisunla

Kisunla se jingħatalek taht is-superviżjoni ta' professionist fil-kura tas-saħħa. Qabel ma tibda t-trattament b'Kisunla, għandek tkun għamilt MRI skan tal-moħħ f'dawn l-aħħar 6 xhur, u se tiġi ttestjat għal jekk iġġorx il-gene ApoE ε4 (ara sezzjoni 2 Twissijiet u Prekawzjonijiet).

Doża

Meta tibda t-trattament b'Kisunla, se tirċievi doża ta' 350 mg għall-ewwel infużjoni, doża ta' 700 mg għat-tieni infużjoni u doża ta' 1 050 mg għat-tielet infużjoni, darba kull erba' ġimgħat. Imbagħad id-doża tiżdied għal 1 400 mg li tingħata darba kull erba' ġimgħat.

Kisunla jingħata bħala dripp ġo vina tad-driegħ tiegħek (infużjoni minn ġol-vini) fuq tul ta' hin ta' mill-inqas 30 minuta. Wara kull infużjoni se tiġi mmonitorjat/a għal reazzjonijiet allergiċi għal minimu ta' 30 minuta.

Meta għandek tieqaf tuża Kisunla

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm se jdum it-trattament tiegħek b'Kisunla; madankollu, it-tul totali ta' żmien ta' trattament b'Kisunla m'għandux jaqbeż it-18 -il xahar.

Jekk tinghata Kisunla aktar milli suppost

Din il-medicina se tinghata minn professjonist fil-kura tas-sahha. Jekk tahseb li bi żball inghatajt wisq Kisunla, ghandek tikkuntattja lit-tabib tieghek.

Jekk tinsa jew taqbez doża ta' Kisunla

Jekk tinsa jew taqbez appuntament biex tircievi Kisunla, aghmel appuntament ieħor mill-aktar fis possibbli.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Aktar minn 1 minn kull 10 persuni jista' jkollu l-effett sekondarju li ġej:

Każijiet ta' ARIA li rriżultaw f'sintomi serji, xi wħud minn dawn il-każijiet kienu fatali. Is-sintomi jinkludu uġiġħ ta' ras, konfużjoni, thossok imdardar/a, rimettar, nuqqas ta' bilanċ, sturdament, tregħid, tibdil fil-vista, disturbi fit-tahdit, thossok se tintilef minn sensik, tibdil fl-istat ta' koxxjenza, aċċessjonijiet.

Sa 1 minn kull 100 persuna jista' jkollu l-effett sekondarju li ġej:

Reazzjoni allergika waqt jew ftit wara li tinghata din il-medicina. Is-sintomi jinkludu ħmura fil-gilda, deħxiet ta' bard, thossok imdardar/a, tegħreq, uġiġħ ta' ras, tagħfis fis-sider, diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ fil-muskoli, tibdil fil-persjoni tad-demmi.

Jekk kwalunkwe minn dawn is-sintomi jseħħu waqt l-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih.

Effetti sekondarji

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Nefha jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-moħħ (ARIA-E)
- Fsada jew akkumulazzjoni ta' ħadid fil-moħħ (ARIA-H)
- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Fsada fil-moħħ
- Thossok imdardar/a
- Rimettar
- Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet oħra minħabba l-infużjoni.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Reazzjoni allergika severa għal għarrieda b' diffikultà biex tieħu n-nifs, nefha, thossok se tintilef minn sensik, tahbit mgħaġġel tal-qalb, tegħreq u tintilef minn sensik (reazzjoni anafilattika).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi

tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Kisunla

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza jew thawdu.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Kisunla jista' jinħażen barra mill-frigġ sa 3 ijiem f'temperatura tal-kamra sa 25°C .

Din il-medicina m'għandhiex tintuża jekk hija mċajpra jew ikun qed jidher xi frak.

Kisunla m'għandux jintrema mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Il-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek huwa responsabbli biex jarmi b'mod korrett kwalunkwe prodott mhux użat. Din il-miżura tghin għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kisunla

- Is-sustanza attiva hi donanemab.
- Kull kunjett fih 350 mg donanemab f'20 mL (17.5 mg/mL).
- Is-sustanzi l-oħra huma citric acid (E 330); polysorbate 80 (E 433); sodium citrate (E 331); sucrose; ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Kisunla u l-kontenut tal-pakkett

Kisunla konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa soluzzjoni f'kunjett ċar tal-ħġieġ. Il-kulur tiegħu jista' jvarja minn bla kulur sa daqsxejn fl-isfar sa daqsxejn fil-kannella. Daqsijiet tal-pakkett ta' kunjett 1 u pakkett multiplu ta' 2 (2 pakketti ta' 1) kunjetti. Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jkun disponibbli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq-

Eli Lilly Nederland B.V
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
L-Olanda.

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

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**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu> <

<-----
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Traccabilità

Sabiex titjib it-traccabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li għie mogħti għandhom jitnizzlu b'mod ċar.

Dilwizzjoni qabel l-infuzjoni minn ġol-vini

1. Ipprepara s-soluzzjoni għall-infuzjoni bl-użu ta' teknika aseptika sabiex tassigura l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata.
2. Halli donanemab jilhaq it-temperatura tal-kamra għal madwar 30 minuta qabel il-preparazzjoni.
3. Ifli l-kontenut tal-kunjett. Il-konċentrat għandu jkun ċar, mingħajr kulur sa daqsxejn fl-isfar għal daqsxejn fil-kannella u mingħajr ma jidher ebda frak. Inkella, għandu jintrema.
4. Iġbed il-volum mixtieq ta' donanemab bl-użu ta' labra ta' daqs xieraq u ttrasferixxi għall-borża tal-infuzjoni.
 - Għal 350 mg ta' donanemab: 20 mL
 - Għal 700 mg ta' donanemab: 40 mL
 - Għal 1 050 mg ta' donanemab: 60 mL
 - Għal 1 400 mg ta' donanemab: 80 mL

Il-konċentrat għandu jiġi dilwit biss f'boroż tal-infuzjoni li fihom sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Il-konċentrazzjoni finali wara d-dilwizzjoni hija madwar 4 mg/mL sa madwar 10 mg/mL. Uża biss sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni għad-dilwizzjoni.

5. Bil-mod, aqleb ta' taht fuq il-borża tal-infuzjoni sabiex thawwad.

L-ghoti tas-soluzzjoni ddilwita

6. Is-sett għall-ghoti minn ġol-vini (it-tubu għall-infuzjoni) għandu jiġi mqabblad mal-borża ppreparata għall-ghoti minn ġol-vini u t-tubu għandu jiġi pprajmjat. L-infuzjoni għandha tingħata għal mill-inqas 30 minuta.
7. Fl-ahhar tal-infuzjoni, sabiex tassigura li ngħatat doża sħiħa, it-tubu tal-infuzjoni għandu jiġi mlaħlaħ b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. It-tlaħliha għandha tingħata bl-istess rata li ntuzat għall-ghoti ta' Kisunla. Il-hin mehtieg għat-tlaħliħ tas-soluzzjoni ta' Kisunla mit-tubu tal-infuzjoni jrid jiżdied mal-hin minimu tal-infuzjoni ta' 30 minuta.
8. Wara l-infuzjoni l-pazjent għandu jiġi osservat għal minimu ta' 30 minuta.

Jekk jogħġbok neħhi din il-parti tal-fuljett ta' tagħrif u zommha fuqek.

KARD TAL-PAZJENT KISUNLA (donanemab)	Kisunla u r-riskju ta' nefha u fsada fil-moħħ (ARIA)
---	---

350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Informazzjoni importanti dwar is-sigurtà Anormalitajiet fl-immaġini relatati ma' amyloid (ARIA <i>Amyloid related imaging abnormalities</i>) Jekk jogħġbok żomm din il-kard miegħek f'kull hin Dan id-dokument fih informazzjoni importanti li għandek tkun taf dwarha qabel, waqt u wara li waqqaft it-trattament b'Kisunla®. • Żomm din il-Kard tal-Pazjent miegħek f'kull hin u aqsamha ma' persuni oħra li jipprovdu l-kura tas-saħħa li huma involuti fil-kura jew fit-trattament mediku tiegħek inkluż sitwazzjonijiet ta' emerġenza. • Għid lil kwalunkwe tabib li jieh u hsieb it-trattament tiegħek li ġejt ittrattat b'Kisunla (donanemab). It-tabib tiegħek għandu jaqsam il-Fuljett ta' Tagħrif (PIL- <i>Patient Information Leaflet</i> miegħek. Jekk le, jekk jogħġbok itlobiehlu. Jekk jogħġbok aqra sew il-PIL, żommha għal referenza futura u wriha lill-famija tiegħek/min qed jieh u hsiebek. Informazzjoni Importanti ta' Kuntatt: L-isem tiegħek Isem tat-tabib (min għamel ir-riċetta għal Kisunla®): In-numru tat-telefown tat-tabib: Isem ta' persuna tal-familja jew ta' min qed jieh u hsiebek (Għall-emerġenza): In-numru tat-telefown ta' persuna tal-familja jew ta' min qed jieh u hsiebek:	• Kisunla® jista' jikkawża effett sekondarju li jissejjaħ anormalitajiet fl-immaġini relatati ma' amyloid (ARIA). • Is-sintomi ta' ARIA jistgħu jinkludu: – uġiġħ ta' ras – konfużjoni – sturdament – tibdil fil-vista – dardir – diffikultà fit-taħdit – debbulizza – aċċessjonijiet (konvulżjonijiet) • It-tabib tiegħek se jirraġa biex isiru skans ta' immaġini ta' resonanza manjetika (MRI - <i>magnetic resonance imaging</i>) 6 xhur qabel ma jinbeda t-trattament, qabel it-tieni doża, qabel it-tielet , qabel ir-raba' u qabel is-seba' doża ta' donanemab. Għandu jsir MRI qabel it-tnax-il doża jekk għor kopja waħda tal-gene ta' ApoE ε4 jew jekk waqt it-trattament kellek ARIA. Dan huwa monitoraġġ ta' rutina ta' sigurtà biex jaraw jekk għandekx ARIA, għalhekk, jekk jogħġbok, mur għal dawn l-appuntamenti tal-MRI. Jistgħu jsiru skans oħrajn f'hinijiet differenti matul it-trattament jekk it-tabib jahseb li għandek bżonnhom. Jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi msemija hawn fuq jew sintomi newroloġiċi ġodda (bħal debbulizza, nuqqas ta' sensazzjoni, tibdil f'daqqa fil-personalità, nuqqas ta' koordinazzjoni jew problemi bit-taħdit u l-lingwa) wara t-trattament, fittex għajnuna medika b'mod urġenti u tipprovax timmaniġġja s-sintomi inti stress. Għat-tobba involuti fit-trattament tiegħek • ARIA (misjuba permezz ta' MRI) tista' tikkawża nuqqasijiet newroloġiċi lokalizzati simili għal dawk li jidhru f'attakk ta' puplesija. • Hafna drabi ARIA sseħħ fl-ewwel sitt xhur ta' trattament b'donanemab, it-tobba li qed jittrattaw attakk ta' puplesija għandhom iqisu jekk dawn is-sintomi mhumix minhabba ARIA qabel ma jagħtu terapija trombolitika lill-pazjent li qed jiġi ttrattat b'Kisunla (Għal aktar dettalji ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Kisunla).
---	---