

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisunla 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 350 mg donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab is een recombinant monoklonaal gehumaniseerd antilichaam dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 11,5 mg natrium en 4 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

De oplossing is helder tot opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin met een pH van 5,5 - 6,5 en een osmolariteit van ongeveer 300 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Donanemab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met de klinische diagnose lichte cognitieve stoornis en lichte dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (vroeg symptomatische ziekte van Alzheimer) die apolipoproteïne E ε4 (ApoE ε4) heterozygoot zijn of die geen drager zijn van het ApoE ε4-gen en bewezen positief hebben getest voor amyloïdpathologie (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van de ziekte van Alzheimer (AD) met tijdige toegang tot magnetische resonantiebeeldvorming (MRI). Donanemab moet worden toegediend onder toezicht van een multidisciplinair team dat is opgeleid in het detecteren, controleren en behandelen van amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA) en ervaring heeft in het detecteren en behandelen van infusiegerelateerde reacties (IRR).

Patiënten die met donanemab worden behandeld, moeten de patiëntenkaart krijgen en ze moeten worden geïnformeerd over de risico's van donanemab (zie ook de bijsluiter).

ApoE ε4-testen

Het genotype ApoE ε4 moet worden beoordeeld door middel van in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-markering met het bijbehorende beoogde doel. Als de IVD met CE-markering niet beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

Testen op de ApoE ε4-dragerstatus moet worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling met donanemab om patiënten te informeren over het risico op het krijgen van ARIA (zie rubriek 4.1 en 4.4). Voorafgaand aan het testen moeten patiënten op de juiste manier voorlichting krijgen en toestemming geven volgens nationale of lokale richtlijnen, zoals van toepassing is.

Dosering

Bewijs voor amyloïd-βeta dat past bij AD moet worden bevestigd met behulp van een gevalideerde test (bijv. positronemissietomografie [PET]-scan, cerebrospinale vloeistof [CSF] of een andere geschikte test).

Donanemab moet elke 4 weken worden toegediend. De aanbevolen dosering van donanemab is 350 mg voor de eerste dosis, 700 mg voor de tweede dosis en 1.050 mg voor de derde dosis, gevolgd door 1.400 mg elke 4 weken. De behandeling moet worden voortgezet totdat de amyloïdplaques zijn verdwenen (bijv. na 6 of 12 maanden, zie rubriek 5.1), zoals bevestigd met behulp van een gevalideerde methode. De maximale behandelingsduur is 18 maanden. Deze mag niet worden overschreden, ook als niet is bevestigd dat plaques verdwenen zijn.

De voordelen en risico's van de behandeling moeten met regelmatige tussenpozen op individuele basis opnieuw worden beoordeeld en daarbij rekening houdend met de snelheid van de ziekteprogressie.

Het staken van de behandeling dient overwogen te worden voor het einde van de behandeling van maximaal 18 maanden als de patiënten matig ernstige AD krijgen.

Gemiste dosis

Als een infusie wordt gemist, moet de toediening zo snel mogelijk elke 4 weken met dezelfde dosis worden hervat.

Controle op, dosisonderbreking en stopzetting van de behandeling bij amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen

Donanemab kan ARIA veroorzaken, gekarakteriseerd als ARIA met oedeem (ARIA-E), dat op MRI kan worden waargenomen als hersenoedeem of sulcale effusies, en ARIA met hemosiderineafzetting (ARIA-H), waaronder microbloeding en oppervlakkige siderose. Naast ARIA zijn intracerebrale bloedingen met een diameter van meer dan 1 cm opgetreden bij patiënten die werden behandeld met donanemab.

Er dient een recente MRI van de hersenen (minder dan 6 maanden geleden) beschikbaar te zijn voordat de behandeling met donanemab wordt gestart, om te evalueren op reeds bestaande ARIA. Een MRI moet vóór de tweede dosis (na 1 maand), vóór de derde dosis (na 2 maanden), vóór de vierde dosis (na 3 maanden) en vóór de zevende dosis (na 6 maanden) worden uitgevoerd. Een aanvullende MRI moet worden uitgevoerd na één jaar behandeling (vóór de twaalfde dosis) bij patiënten met ARIA-risicofactoren zoals ApoE ε4-heterozygoten en/of patiënten met eerdere ARIA-voorvallen eerder in de behandeling. Indien een patiënt op enig moment tijdens de behandeling verschijnselen ervaart die wijzen op ARIA, moet een klinische beoordeling worden uitgevoerd, waaronder een MRI (zie rubriek 4.4).

De aanbevelingen voor dosisonderbrekingen of stopzetting van de behandeling bij patiënten met ARIA-E en ARIA-H worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosisaanbevelingen bij patiënten met ARIA-E en ARIA-H

Klinisch verschijnsel	Ernst^a van ARIA-E en ARIA-H op MRI		
	Licht	Matig ernstig	Ernstig
Asymptotisch	Onderbreking van de toediening overwegen	Toediening onderbreken	Toediening stopzetten
Symptomatisch	Toediening onderbreken	Toediening onderbreken	Toediening stopzetten

^aZie tabel 2 voor de classificatiecriteria van de radiografische ernst van ARIA op MRI

In geval van asymptomatische lichte ARIA moet het onderbreken van de dosis worden overwogen, afhankelijk van de radiologische kenmerken van ARIA, het aantal ARIA-episodes en de klinische toestand.

In geval van asymptomatische matig ernstige ARIA en symptomatische lichte/matig ernstige ARIA moet de dosis worden onderbroken totdat uit MRI radiografische verdwijning (bij ARIA-E) of stabilisatie (bij ARIA-H) blijkt en de verschijnselen, indien aanwezig, verdwenen zijn. Een vervolgmri om verdwijning (ARIA-E) of stabilisatie (ARIA-H) te beoordelen moet 2 tot 4 maanden na de eerste vaststelling worden uitgevoerd. Het hervatten van de toediening of het definitief staken ervan na verdwijning van ARIA-E en het stabiliseren van ARIA-H dient te gebeuren op geleide van klinisch oordeel, inclusief een herbeoordeling van de risicofactoren (zie rubriek 4.4). In geval van ARIA-E kan standaard ondersteunende behandeling, onder andere met corticosteroïden, worden overwogen (zie rubriek 4.8).

In geval van radiografisch of symptomatisch ernstige ARIA-E of ARIA-H dient de behandeling met donanemab definitief te worden stopgezet.

Donanemab moet ook definitief worden stopgezet als er sprake is van klinisch ernstige ARIA-E, ernstige ARIA-H, of intracerebrale bloedingen groter dan 1 cm.

Uw klinisch oordeel moet worden gebruikt bij het overwegen om door te gaan met doseren bij patiënten met recidiverende ARIA. Behandeling met donanemab dient te worden stopgezet na terugkerende symptomatische of radiografisch matig ernstige of ernstige ARIA-voorvallen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis/leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis of een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van donanemab bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Wijze van toediening

Donanemab is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik. Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. De verdunde oplossing moet gedurende een periode van minimaal 30 minuten worden toegediend. Patiënten moeten na de infusie gedurende ten minste 30 minuten worden geobserveerd. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- MRI-bevindingen bij baseline van eerdere intracerebrale bloedingen, meer dan 4 microbloedingen, oppervlakkige siderose of vasogeen oedeem (ARIA-E), of andere bevindingen, die wijzen op cerebrale amyloïdangiopathie (CAA) (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met bloedingsstoornissen die niet voldoende onder controle zijn.
- Aanvang bij patiënten die doorlopend met anticoagulantia worden behandeld (zie rubriek 4.4).
- Ernstige wittestofziekte (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met slecht gecontroleerde hypertensie.
- Aandoeningen waardoor een MRI-onderzoek niet mogelijk is, waaronder claustrofobie of de aanwezigheid van metalen (ferromagnetische) implantaten/pacemaker.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Gecontroleerd toegangsprogramma

Om het veilige en doeltreffende gebruik van donanemab te bevorderen, moet de behandeling bij alle patiënten worden gestart via een centraal registratiesysteem dat is geïmplementeerd als onderdeel van een gecontroleerd toegangsprogramma.

Educatief materiaal

Voorschrijvers moeten bekend zijn met het educatief materiaal dat is opgesteld voor de detectie en behandeling van ARIA en ze moeten de voordelen en risico's van een behandeling met donanemab met de patiënt/verzorger bespreken. Ook moeten de MRI-scans en tekenen of verschijnselen van bijwerkingen, en wanneer contact met een zorgverlener moet worden opgenomen, worden besproken met de patiënt. De patiënt krijgt de patiëntenkaart en krijgt de instructie om de kaart te allen tijde bij zich te hebben.

Amyloïd-bèta-pathologie

De aanwezigheid van amyloïd-bèta-pathologie moet worden bevestigd door middel van een geschikte test voordat de behandeling wordt gestart.

Amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA)

ARIA-H treedt over het algemeen op in verband met een voorval van ARIA-E.

ARIA is zeer vaak waargenomen in klinische studies met donanemab. ARIA treedt meestal vroeg in de behandeling op en is doorgaans asymptomatisch. Indien aanwezig kunnen onder andere de volgende verschijnselen die verband houden met ARIA worden gerapporteerd: hoofdpijn, verwardheid, nausea, braken, verstoorde balans, duizeligheid, tremor, visuele stoornissen, spraakstoornissen, verslechtering van de cognitieve functie, bewustzijnsverandering en insulten. Verschijnselen in verband met ARIA verdwijnen meestal na verloop van tijd (zie rubriek 4.8). Na een eerste voorval van ARIA is recidief bij hervatting van de behandeling met donanemab zeer vaak voorgekomen; 24,3% bij patiënten met ARIA-E en 35,9% bij patiënten met ARIA-H (zie rubriek 4.8). Er zijn ernstige gevallen van ARIA waargenomen en sommige daarvan waren fataal (zie rubriek 4.8). ARIA kan worden gedetecteerd met behulp van MRI en hoewel ARIA-E doorgaans verdwijnt op beeldvorming, kan ARIA-H zichtbaar blijven en stabiliseren.

De meeste voorvallen van ARIA werden voor het eerst waargenomen binnen 24 weken na het starten van de behandeling. De meeste ernstige voorvallen van ARIA traden op binnen 12 weken na het starten van de behandeling. Tijdens de periode van behandeling met donanemab moet MRI beschikbaar zijn. Gezien de reeds bestaande risicofactoren lopen patiënten die in aanmerking komen voor therapieën gericht tegen amyloïd ook een risico op spontane ARIA. ARIA moet worden beschouwd als een mogelijke oorzaak van neurologische verschijnselen.

Het voordeel van de behandeling van AD met donanemab en het mogelijke risico op ernstige bijwerkingen in verband met ARIA moeten worden overwogen, wanneer wordt besloten de behandeling met donanemab te starten (zie rubriek 4.8).

MRI-controle op ARIA

MRI van de hersenen bij baseline en periodieke controles met MRI worden aanbevolen (zie rubriek 4.2). Verhoogde klinische waakzaamheid voor ARIA wordt aanbevolen tijdens de eerste 24 weken van de behandeling met donanemab.

Als een patiënt verschijnselen ervaart die wijzen op ARIA (zie rubriek 4.8), moet een klinische evaluatie worden uitgevoerd, inclusief aanvullende MRI-testen (zie rubriek 4.2 en 4.4 “Amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen - ARIA”).

Aanbevelingen voor dosisonderbrekingen en stopzettingen van de behandeling bij patiënten met ARIA
Als er verschijnselen van ARIA-H optreden, is dit vaak in aanwezigheid van ARIA-E. Deze worden behandeld als bij ARIA-E.

De aanbevelingen voor dosisonderbrekingen en stopzettingen van de behandeling bij patiënten met ARIA-E en ARIA-H worden weergegeven in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Behandeling met donanemab moet definitief worden gestaakt als er sprake is van ernstige ARIA-E, ernstige ARIA-H, intracerebrale bloedingen groter dan 1 cm, of terugkerende symptomatische of radiografisch matig ernstige of ernstige ARIA-voorvallen.

Radiografische ernst

De radiografische ernst van ARIA in verband met donanemab werd geclassificeerd volgens de criteria die in tabel 2 worden getoond.

Tabel 2: MRI-classificatiecriteria voor ARIA

ARIA-type	Radiografische ernst		
	Licht	Matig ernstig	Ernstig
ARIA-E	FLAIR-hyperintensiteit beperkt tot de sulcus en/of witte stof van de cortex/subcortex op één locatie < 5 cm.	FLAIR-hyperintensiteit 5 tot 10 cm in de grootste afmeting of meer dan één betrokken locatie, elk met een afmeting van < 10 cm.	FLAIR-hyperintensiteit > 10 cm met daarmee gepaard gaande gyrale zwelling en sulcale vervaging. Er kunnen één of meerdere afzonderlijke/onafhankelijke betrokken locaties worden opgemerkt.
microbloedingen bij ARIA-H	≤ 4 nieuwe voorvallen van microbloedingen	5 - 9 nieuwe voorvallen van microbloedingen	≥ 10 nieuwe voorvallen van microbloedingen
oppervlakkige siderose bij ARIA-H	1 nieuw of vergroot focaal gebied met oppervlakkige siderose	2 nieuwe of vergrote focale gebieden met oppervlakkige siderose	> 2 nieuwe of vergrote focale gebieden met oppervlakkige siderose

Afkortingen: FLAIR = *fluid-attenuated inversion recovery*; ARIA-E = amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen - oedeem/effusies; ARIA-H = amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen - bloedingen/hemosiderineafzetting

ApoE ε4-dragerstatus en risico op ARIA

Bij ApoE ε4-dragers is de frequentie (meer bij homozygoten dan bij heterozygoten) van ARIA-E en ARIA-H, inclusief ernstige en symptomatische ARIA, hoger dan bij niet-dragers. Behandeling met donanemab is niet geïndiceerd bij patiënten die ApoE ε4-homozygoot zijn (zie rubriek 4.1). Voordat de behandeling wordt gestart, moet er een test op de ApoE ε4-dragerstatus worden uitgevoerd om op basis daarvan het risico op het krijgen van ARIA te bepalen (zie rubriek 4.2). Voorafgaand aan de test moeten voorschrijvers het risico op ARIA voor alle genotypen met patiënten bespreken.

Verhoogd risico op intracerebrale bloedingen

Voorzichtigheid is geboden bij het overwegen van het gebruik van donanemab bij patiënten met factoren die wijzen op een verhoogd risico op intracerebrale bloedingen.

Bij patiënten die met donanemab werden behandeld, zijn intracerebrale bloedingen met een diameter groter dan 1 cm voorgekomen, inclusief fatale voorvallen (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige antitrombotische behandeling

Gebruik van antitrombotische geneesmiddelen (aspirine, andere plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia) bij baseline was toegestaan in klinische onderzoeken met donanemab. Bij het merendeel van de blootstellingen aan antitrombotische geneesmiddelen ging het om acetylsalicylzuur.

Patiënten die donanemab en een antitrombotisch geneesmiddel (acetylsalicylzuur, andere plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia) kregen, presenteerden zich niet met een verhoogde frequentie van ARIA. Het aantal voorvallen en de beperkte blootstelling aan antitrombotische geneesmiddelen die geen acetylsalicylzuur bevatten, beperken de mogelijkheid om definitieve conclusies te trekken over het risico op ARIA of intracerebrale bloedingen bij patiënten die antitrombotische geneesmiddelen gebruiken.

Omdat intracerebrale bloedingen met een diameter groter dan 1 cm zijn waargenomen bij patiënten die donanemab gebruiken en bij patiënten die antitrombotische geneesmiddelen kregen tijdens de behandeling met donanemab, is extra voorzichtigheid geboden wanneer toediening van antitrombotica of een tromboliticum (bijv. weefselplasminogeenactivator) wordt overwogen aan een patiënt die al met donanemab wordt behandeld:

- Als antistolling moet worden gestart tijdens de behandeling met donanemab (bijvoorbeeld incidentele arteriële trombose, acute longembolie of andere levensbedreigende indicaties), moet behandeling met donanemab worden onderbroken. Behandeling met donanemab kan opnieuw worden gestart als antistolling niet langer medisch geïndiceerd is. Het gelijktijdige gebruik van aspirine en andere plaatjesaggregatieremmers is toegestaan.
- Hoewel er in de klinische onderzoeken slechts een beperkte blootstelling aan trombolytica was, is er een aannemelijk risico op ernstige intracraniële bloedingen als gevolg van gelijktijdig gebruik met trombolytica. Het gebruik van trombolytica moet worden vermeden, behalve bij onmiddellijk levensbedreigende indicaties zonder alternatieve behandeling (bijv. longembolie met hemodynamische compromittering) wanneer de voordelen opwegen tegen de risico's. De voordelen en risico's van de behandeling moeten individueel door de gespecialiseerde arts en de patiënt worden heroverwogen.

ARIA kan focale neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met verschijnselen die worden waargenomen bij een ischemische beroerte. Artsen die een ischemische beroerte behandelen, moeten overwegen of deze verschijnselen het gevolg kunnen zijn van ARIA, voordat trombolytische therapie gegeven wordt aan een patiënt die met donanemab wordt behandeld. Een MRI of het identificeren van vaatocclusie kan helpen bij het bepalen dat een ischemische beroerte en niet ARIA de oorzaak is van de klinische verschijnselen. Op basis van die onderzoeken wordt indien nodig het gebruik van trombolytica of trombectomie bepaald.

Behandeling met donanemab moet niet worden gestart bij patiënten die doorlopend met anticoagulantia worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Andere risicofactoren voor ARIA en intracerebrale bloeding

In de klinische onderzoeken met donanemab is de veiligheid van donanemab niet vastgesteld bij patiënten bij wie op een MRI vóór de behandeling de aanwezigheid zichtbaar was van ARIA-E, meer dan 4 microbloedingen, meer dan één gebied met oppervlakkige siderose, ernstige witte stofziekte of intracerebrale bloedingen groter dan 1 cm (zie rubriek 4.3).

Een hogere frequentie van ARIA is waargenomen bij patiënten met cerebrale microbloeding en/of oppervlakkige siderose vóór de behandeling. Behandeling met donanemab is gecontra-indiceerd bij patiënten met oppervlakkige siderose bij baseline en patiënten met > 4 microbloedingen bij baseline (zie rubriek 4.3).

De aanwezigheid van een ApoE ε4-allel wordt in verband gebracht met CAA, dat een verhoogd risico op intracerebrale bloeding heeft.

Individuele voordelen en risico's op basis van tau-pathologie

De voordelen en risico's kunnen afhankelijk zijn van het tau-niveau bij baseline. Bij patiënten met een laag tot middelhoog tau-niveau is een numeriek hogere mate van werkzaamheid waargenomen vergeleken met patiënten met een hoog tau-niveau (zie rubriek 5.1). De klinische werkzaamheid bij patiënten met geen of zeer lage tau-niveaus is niet vastgesteld. Met de resultaten van tau-pathologietesten moet, indien uitgevoerd, rekening worden gehouden bij de besprekingen van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties zijn vaak waargenomen bij toediening van donanemab (zie rubriek 4.8). Deze reacties kunnen soms ernstig of levensbedreigend zijn en/of anafylaxie omvatten. Ze treden doorgaans op tijdens de infusie of binnen 30 minuten na de infusie. Tekenen en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties kunnen bestaan uit erytheem, koude rillingen, nausea, braken, zweten, hoofdpijn, een beklemd gevoel op de borst, dyspneu en veranderingen in bloeddruk.

De toediening van donanemab moet onmiddellijk worden stopgezet en er moet een passende behandeling worden gestart in geval van ernstige infusiegerelateerde reacties of indien klinisch geïndiceerd.

Immunogeniciteit

In placebogecontroleerde klinische studies ontwikkelde 88,1% van de met donanemab behandelde patiënten antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) en alle patiënten met ADA hadden neutraliserende antilichamen. Bij alle patiënten die infusiegerelateerde reacties meldden, was sprake van ADA. Er was een verband tussen een hogere ADA-titer en een verhoogde incidentie van voorvallen van infusiegerelateerde reacties/directe overgevoeligheid.

Patiënten die zijn uitgesloten van klinische studies (zie ook rubriek 5.1)

Patiënten met het Down-syndroom kunnen in verband worden gebracht met een hoger aantal CAA- en ARIA-voorvallen. Patiënten met het Down-syndroom zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken met donanemab. De veiligheid en werkzaamheid van donanemab bij deze patiënten zijn niet bekend.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 46 mg natrium per dosis van 1.400 mg, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Bij bereiding met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie zal de hoeveelheid natrium die wordt geleverd door het natriumchlorideverduunningsmiddel variëren van 53 mg (voor een dosis van 350 mg verdund tot 10 mg/ml) tot 956 mg (voor een dosis van 1.400 mg verdund tot 4 mg/ml), overeenkomend met 3% - 48% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname.

Dit komt boven op de hoeveelheid die het geneesmiddel oplevert.

Polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 16 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 1.400 mg geneesmiddel. Dit komt overeen met ongeveer 0,23 mg/kg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van de kenmerken van donanemab worden er geen farmacokinetische geneesmiddelinteracties verwacht.

ARIA-H en intracerebrale bloedingen met een diameter groter dan 1 cm zijn waargenomen bij patiënten die donanemab gebruiken. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer toediening van antitrombotica wordt overwogen, aangezien het risico op intracerebrale bloedingen met donanemab verhoogd kan zijn (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van donanemab bij zwangere vrouwen. Een op bewijskracht gebaseerde benadering duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van donanemab te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of donanemab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humaan immunoglobuline G (IgG) is bekend dat het gedurende de eerste dagen na de geboorte in de moedermelk wordt uitgescheiden, waarna de concentraties snel dalen; als gevolg hiervan kan tijdens deze korte periode risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen niet worden uitgesloten. Na deze periode kan het gebruik van donanemab tijdens borstvoeding alleen worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van donanemab op de vruchtbaarheid bij de mens. Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om donanemab te testen op mogelijke verminderde vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Donanemab heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als er neurologische uitvalsverschijnselen optreden, zoals visuele stoornissen, bewustzijnsverandering en insulpen (rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een placebogecontroleerde hoofdstudie met patiënten met lichte cognitieve stoornissen als gevolg van de ziekte van Alzheimer of lichte ziekte van Alzheimer (zie rubriek 5.1) kregen in totaal 853 volwassen proefpersonen ten minste één dosis donanemab. Hiervan behoorden 710 deelnemers tot de geïndiceerde populatie (ApoE ε4-heterozygoten en niet-dragers).

Op basis van de ApoE ε4-dragerstatus van de patiënten die met donanemab werden behandeld, was 29,9% (255/853) niet-drager, 53,0% (452/853) heterozygoot en 16,8% (143/853) homozygoot. Met uitzondering van voorvallen van ARIA was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar voor alle genotypen.

De meest gemelde bijwerkingen waren ARIA-E (20,6%), ARIA-H (27,6%) en hoofdpijn (14,6%). De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren: ernstige ARIA-E (1,3%), ernstige ARIA-H (0,3%) en ernstige overgevoeligheid, waaronder infusiegerelateerde reacties (0,4%). Anafylactische reactie werd soms gemeld (0,4%) (zie rubriek 4.4).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen uit klinische studies met donanemab (tabel 3) zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, waarbij de meest voorkomende reacties bovenaan staan. Bovendien is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke reactie gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Zenuwstelsel-aandoeningen	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Microbloedingen Oppervlakkige siderose Hoofdpijn	Intracraniele bloeding ^c	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea Braken	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reactie ^d Overgevoeligheid	Anafylactische reactie

^a Zoals beoordeeld met MRI.

^b Verschijnselen kunnen bestaan uit hoofdpijn, verwardheid, nausea, braken, verstoorde balans, duizeligheid, tremor, visuele stoornissen, spraakstoornissen, verslechtering van de cognitieve functie, bewustzijnsverandering en insulten.

^c Omvat subduraal hematoom, subarachnoïdale bloeding, cerebrale bloeding, hemorragische beroerte en cerebrovasculair accident.

^d Tekenen en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheid kunnen bestaan uit erytheem, koude rillingen, nausea, braken, zweten, hoofdpijn, een beklemd gevoel op de borst, dyspneu en veranderingen in bloeddruk.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Amyloidgerelateerde beeldvormingsafwijkingen bij de geïndiceerde populatie

In de placebogecontroleerde hoofdstudie, waarbij donanemab werd toegediend volgens het doseringsschema van 700 mg elke 4 weken voor de eerste 3 doses en vervolgens 1.400 mg elke 4 weken, werd ARIA (ARIA-E of ARIA-H) waargenomen bij 33% (234/710) van de ApoE ε4-heterozygoten en niet-dragers die met donanemab werden behandeld, vergeleken met 13,5% (98/728) van de heterozygoten en niet-dragers die placebo kregen. Ernstige ARIA-voorvallen werden gemeld bij 1,4% (10/710) van de patiënten die met donanemab werden behandeld. Fatale gevallen van ARIA als gevolg van donanemab kwamen in de hoofdstudie soms voor (0,4%, drie patiënten). De klinische verschijnselen in verband met ARIA-E verdwenen bij ongeveer 80% van de patiënten. Verschijnselen van ARIA-E kunnen bestaan uit hoofdpijn, verwardheid, nausea, braken, verstoorde balans, duizeligheid, tremor, visuele stoornissen, spraakstoornissen, verslechtering van de cognitieve functie, bewustzijnsverandering en insulten.

ARIA-E werd waargenomen bij 20,6% (146/710) van de ApoE ε4-heterozygoten en niet-dragers die met donanemab werden behandeld, vergeleken met 1,8% (13/728) van de patiënten die placebo

kregen. De maximale radiografische ernst voor ARIA-E was licht bij 6,2% (44/710) van de patiënten, matig ernstig bij 12,7% (90/710) van de patiënten en ernstig bij 1,4% (10/710) van de patiënten. Symptomatische ARIA-E werd gemeld bij 5,6% (40/710) van de patiënten die in de hoofdstudie met donanemab werden behandeld. De mediane tijd tot verdwijning van ARIA-E bedroeg ongeveer 8,3 weken. Van de met donanemab behandelde patiënten met ARIA-E ervoer ongeveer 24,3% (35/144) meerdere episodes van ARIA-E.

ARIA-H werd waargenomen bij 27,6% (196/710) van de ApoE ε4-heterozygoten en niet-dragers die met donanemab werden behandeld, vergeleken met 12,2% (89/728) van de patiënten die placebo kregen. De maximale radiografische ernst voor ARIA-H was licht bij 14,4% (102/710) van de patiënten, matig ernstig bij 5,5% (39/710) van de patiënten en ernstig bij 7,6% (54/710) van de patiënten. Symptomatische ARIA-H werd gemeld bij 1,1% (8/710) van de patiënten die met donanemab werden behandeld, vergeleken met 0,3% (2/728) van de patiënten die placebo kregen. Geïsoleerde ARIA-H (dat wil zeggen ARIA-H bij patiënten die niet ook ARIA-E hadden) werd waargenomen bij 12,4% (88/710) van de met donanemab behandelde patiënten, vergeleken met 11,5% (84/710) die placebo kregen. Van de met donanemab behandelde patiënten met ARIA-H, ervoer ongeveer 35,9% (70/195) meerdere episodes van ARIA-H.

Het merendeel van de eerste radiografische voorvallen van ARIA in de placebogecontroleerde studies trad vroeg in de behandeling op (binnen 24 weken na het starten van de behandeling), hoewel ARIA op elk moment kan optreden en patiënten meer dan één episode kunnen hebben.

In geval van ARIA-E kan standaard ondersteunende behandeling, onder andere met corticosteroïden, worden overwogen. De effectiviteit van deze behandeling is echter niet vastgesteld.

Intracraniele bloeding bij de geïndiceerde populatie

Bij 1,4% (10/710) van de ApoE ε4-heterozygoten en niet-dragers werd na behandeling met donanemab een intracraniele bloeding gemeld, vergeleken met 0,8% (6/728) van de patiënten die placebo kregen. Van deze patiënten werd bij 0,4% (3/710) die behandeld werden met donanemab en bij 0,3% (2/728) die behandeld werden met placebo een intracerebrale bloeding groter dan 1 cm waargenomen. Daarnaast werd er bij een deelnemer met oppervlakkige siderose bij baseline, die in de hoofdstudie met donanemab werd behandeld, fatale ARIA-H gemeld met een gelijktijdige intracerebrale bloeding.

ApoE ε4-dragerstatus en risico op ARIA

In de hoofdstudie was de totale incidentie van ARIA lager bij niet-dragers (24,7% donanemab vs. 12,0% placebo) en heterozygoten (37,6% donanemab vs. 14,1% placebo) dan bij homozygoten (55,9% donanemab vs. 21,9% placebo). Bij patiënten die donanemab kregen, kwam ARIA-E voor bij 15,7% van de niet-dragers en bij 23,2% van de heterozygoten, vergeleken met 41,3% van de homozygoten. Symptomatische ARIA-E kwam voor bij 3,9% van de niet-dragers en bij 6,6% van de heterozygoten, vergeleken met 8,4% van de homozygoten. ARIA-H kwam voor bij 18,8% van de niet-dragers en bij 32,5% van de heterozygoten, vergeleken met 50,3% van de homozygoten. Symptomatische ARIA-H trad op bij 0,4% van de niet-dragers, bij 1,5% van de heterozygoten en bij 1,4% van de homozygoten. Ernstige ARIA trad op bij 0,8% van de niet-dragers en bij 1,8% van de heterozygoten, vergeleken met 2,8% van de homozygoten.

Infusiegerelateerde reacties bij de geïndiceerde populatie

In de placebogecontroleerde hoofdstudie werden infusiereacties waargenomen bij 8,3% van de patiënten die behandeld werden met donanemab, vergeleken met 0,4% bij placebo. Anafylactische reactie werd soms gemeld (0,4%). Ernstige infusiereacties of overgevoeligheid kwamen voor bij 0,4% van de met donanemab behandelde patiënten, vergeleken met 0,1% bij placebo.

Bij alle patiënten die infusiegerelateerde reacties meldden, was sprake van ADA. Er was een verband tussen een hogere ADA-titer en een verhoogde incidentie van voorvallen van infusiegerelateerde reacties/onmiddellijke overgevoeligheid.

De meeste infusiereacties en overgevoeligheidsreacties traden op binnen de eerste 4 doses donanemab, hoewel ze op elk moment kunnen optreden. De behandeling van de met donanemab behandelde patiënten werd stopgezet als gevolg van IRR (3,5%), overgevoeligheid (0,6%) en anafylactische reactie (0,4%), terwijl er in de placebogroep geen sprake was van stopzetting vanwege deze voorvallen.

Bij ongeveer 46,9% van de patiënten leidde hernieuwde toediening tot voorvallen van IRR/overgevoeligheid, waarbij de ernst en het soort verschijnselen doorgaans vergelijkbaar waren met die van de eerste voorvallen.

Profylactische geneesmiddelen voorafgaand aan de volgende infusies voorkwamen niet dat IRR opnieuw optrad.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn enkelvoudige doses tot 40 mg/kg (ongeveer 2.800 mg bij een persoon van 70 kg) toegediend. Bij 2 van de 4 patiënten die deze dosis kregen toegediend, trad ARIA-E op en verdween. In geval van overdosering kunnen zo nodig MRI-controle en ondersteunende therapie worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, antidementiemiddelen, ATC-code: N06DX05

Werkingsmechanisme

Donanemab is een immunoglobuline-gamma 1 (IgG1) monoklonaal antilichaam met een hoge affiniteit voor een gemodificeerde, N-terminale afgeknotte vorm van amyloïd- β (N3pE A β). N3pE A β is in lage concentraties in amyloïdplaques in de hersenen aanwezig en is niet aangetroffen in plasma en CSF. Donanemab bindt zich aan N3pE A β en helpt bij het verwijderen van plaque via microglia-gemedieerde fagocytose.

Farmacodynamische effecten

Het percentage met donanemab behandelde patiënten dat klaring van amyloïd bereikte (d.w.z. minder dan 24,1 Centiloid) in de studie TRAILBLAZER-ALZ 2 was 32,5% in week 24, 69,5% in week 52 en 80,8% in week 76 in de geïndiceerde populatie.

In studie TRAILBLAZER-ALZ 2 was het verschil tussen donanemab en placebo in de verandering ten opzichte van het amyloïdniveau bij baseline in week 76 statistisch significant in de geïndiceerde populatie (-89,24 Centiloid).

In studie TRAILBLAZER-ALZ 6 werd een vergelijkbare vermindering van amyloïdplaque waargenomen in week 24 voor het doseringsschema van 350/700/1.050 mg en vervolgens 1.400 mg elke 4 weken daarna, vergeleken met het doseringsschema van 700 mg voor de eerste drie infusies en vervolgens 1.400 mg elke 4 weken daarna, bestudeerd in de hoofdstudie.

De blootstelling aan donanemab nam af bij een toenemende ADA-titer. Afname van amyloïd- β bleek onafhankelijk te zijn van de ADA-titer. Er werd geen verband waargenomen tussen de aanwezigheid van ADA en de resultaten op de iADRS en CDR-SB (zie ook rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fase III-studie TRAILBLAZER-ALZ 2

De veiligheid en werkzaamheid van donanemab werden geëvalueerd in een fase III-studie (TRAILBLAZER-ALZ 2). De studie was dubbelblind, placebogecontroleerd met parallele groepen en werd uitgevoerd bij patiënten van 60 tot 85 jaar met vroege symptomatische AD (lichte cognitieve stoornis (MCI) als gevolg van AD of lichte AD-dementie, MMSE-score 20 tot en met 28) en bewijs van amyloïd- β -pathologie, bevestigd door een amyloïd-PET-scan. Bij de deelnemers was ook bewijs aanwezig van pathologische tau-niveaus op een flortaucipir-PET-scan.

In deze studie werden 1.736 patiënten 1:1 gerandomiseerd om elke 4 weken 700 mg donanemab te krijgen voor de eerste 3 doses, en vervolgens 1.400 mg elke 4 weken via een intraveneuze infusie (n = 860) of placebo (n = 876) gedurende in totaal maximaal 72 weken. In de geïndiceerde populatie werden 1.447 (83,4%) patiënten gerandomiseerd. De toediening werd voortgezet totdat de studie was afgerond of de amyloïdplaque was verdwenen, gedefinieerd als het aantonen van een plaqueniveau van minder dan 25 Centiloid bij twee opeenvolgende amyloïd-PET-scans of één PET-scan die een plaqueniveau van minder dan 11 Centiloid aantoonde. Daarnaast was het toegestaan de dosis op te schorten in geval van ARIA die door de behandeling ontstond. Als patiënten bij opname in de studie al een symptomatische behandeling kregen (acetylcholinesteraseremmers (AChE-remmers) en/of de N-methyl-D-aspartaatremmer memantine), konden deze behandelingen worden voortgezet. Symptomatische behandelingen konden tijdens de studie naar inzicht van de onderzoeker worden toegevoegd of gewijzigd. In de studie werden patiënten met reeds bestaande ARIA-E, meer dan 4 microbloedingen, meer dan 1 gebied met oppervlakkige siderose, een intracerebrale bloeding > 1 cm of ernstige wittestofziekte uitgesloten.

Bij baseline was de gemiddelde (SD) leeftijd 73 (6,2) jaar, met een bereik van 59 tot 86 jaar, met een gemiddeld (SD) gewicht bij baseline van 71,7 kg (15,7), met een geleidelijke en progressieve verandering in de geheugenfunctie gedurende ten minste 6 maanden en met een gemiddelde (SD) *Mini-Mental State Examination* (MMSE)-score van 22,29 (3,88). Bij baseline had 59,4% een MMSE-score van < 24. 57,4% was vrouw, 91,5% was wit, 5,7% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst, 6,0% was Aziatisch en 2,3% was zwart. Van het totale aantal gerandomiseerde patiënten was 29% geen drager van ApoE ϵ 4, 54% was heterozygoot en 17% was homozygoot. 55,6% van de patiënten gebruikte een AChE-remmer en 20,3% gebruikte memantine. 61,0% van de patiënten gebruikte een AChE-remmer of memantine. De gemiddelde (SD) Centiloid-waarde van amyloïd bij baseline was 102,5 (34,5). 68,2% en 31,8% viel respectievelijk in de lage tot middelhoge en hoge tau-niveaus. In totaal stopte 24,7% van de patiënten in de studie met de behandeling. Van hen was 29,3% patiënt in de donanemab-groep en 20,1% patiënt in de placebogroep.

Er waren twee primaire analysepopulaties op basis van tau-PET-beeldvorming bij screening met flortaucipir: 1) een populatie met een laag tot middelhoog tau-niveau, en 2) een totale populatie (een populatie met een laag tot middelhoog plus een hoog tau-niveau).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was verandering in cognitie en functie, gemeten met de geïntegreerde score op de *Alzheimer's Disease Rating Scale* (iADRS) van baseline tot 76 weken. De iADRS is een geïntegreerde beoordeling van cognitie en dagelijkse functies, bestaande uit items uit de *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* (ADAS-Cog₁₃: scorebereik 0-85) en de schaal *Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living* (ADCS-iADL: scorebereik 0-59), die de kerndomeinen in het klinische continuüm van AD meet. De totaalscore varieert van 0 tot 144, waarbij lagere scores duiden op slechtere cognitieve en functionele prestaties. Andere werkzaamheidseindpunten waren de *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes* (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃ en ADCS-iADL.

Belangrijke bevindingen uit de studie voor de geïndiceerde populatie in een post-hocanalyse waarbij een conservatieve methode voor het omgaan met ontbrekende gegevens gebruikt werd, worden weergegeven in tabel 4 hieronder.

Met behulp van dezelfde conservatieve methode was voor de totale populatie het verschil tussen donanemab en placebo in de verandering ten opzichte van baseline in iADRS 2,38 (95%-BI: 0,985; 3,782) en in CDR-SB -0,61 (95%-BI: -0,850; -0,366). Het effect was vergelijkbaar in de totale en de geïndiceerde beperkte populatie.

Tabel 4: Resultaten van de werkzaamheidsanalyse van de donanemab-studie TRAILBLAZER-ALZ 2 op week 76, in de geïndiceerde populatie (ApoE ε4-heterozygoten en niet-dragers) met behulp van een conservatieve methode voor het omgaan met ontbrekende gegevens^a

Klinisch eindpunt	ApoEε4-heterozygoten en niet-dragers	
	Dona n = 717	Placebo n = 730
iADRS (MMRM)		
Gemiddelde baseline (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Gemiddelde verandering in LS ten opzichte van baseline	-10,82	-13,47
Vershil ten opzichte van placebo (95%-BI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Gemiddelde baseline (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Gemiddelde verandering in LS ten opzichte van baseline	1,73	2,42
Vershil ten opzichte van placebo (95%-BI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog13 (MMRM)		
Gemiddelde baseline (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Gemiddelde verandering in LS ten opzichte van baseline	5,67	7,03
Vershil ten opzichte van placebo (95%-BI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Gemiddelde baseline (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Gemiddelde verandering in LS ten opzichte van baseline	-4,91	-6,37
Vershil ten opzichte van placebo (95%-BI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Afkortingen: ApoE ε4 = allel subtype 4 van het gen dat codeert voor apolipoproteïne klasse E; CDR-SB = *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes*; BI = betrouwbaarheidsinterval; Dona = donanemab; iADRS = geïntegreerde beoordelingsschaal voor de ziekte van Alzheimer; LS = kleinste kwadraten (*Least Square*); MMRM = gemengd model voor herhaalde metingen; n = aantal deelnemers; SD = standaarddeviatie.

^a Analyses uitgevoerd in de ITT-populatie (*intent-to-treat*) met alle gerandomiseerde deelnemers; Post-hocgevoeligheidsanalyses met behulp van conservatieve methoden voor het omgaan met ontbrekende gegevens (meervoudige imputatie met sprong naar referentie en kopieerstappen in referentie).

Populatie met laag tot gemiddeld tau-niveau

In de populatie met laag tot gemiddeld tau-niveau (588 patiënten op donanemab versus 594 patiënten op placebo), waarbij een conservatieve methode werd gebruikt voor het omgaan met ontbrekende gegevens, was het gemiddelde LS-vershil tussen donanemab en placebo 3,15 (32,2%) (95%-BI: 1,738; 4,557) op iADRS en -0,61 (32,0%) (95%-BI: -0,891; -0,330) op CDR-SB op week 76.

Populatie met hoog tau-niveau

In een post-hocanalyse in de populatie met een hoog tau-niveau (271 patiënten die donanemab kregen versus 281 patiënten die placebo kregen), waarbij gebruik werd gemaakt van een conservatieve

methode voor het omgaan met ontbrekende gegevens, was het gemiddelde LS-verschil tussen donanemab en placebo 0,41 (2,1%) (95%-BI: -2,518; 3,338) op iADRS en -0,54 (16,0%) (95%-BI: -1,014; -0,066) op CDR-SB op week 76.

Fase III-studie TRAILBLAZER-ALZ 6

Het doseringsschema van donanemab van 350/700/1.050 mg, gevolgd door 1.400 mg elke 4 weken, werd geëvalueerd in een fase IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij volwassenen met vroege symptomatische AD (MCI als gevolg van AD of lichte AD-dementie, MMSE-score 20 tot en met 28) en bewijs van amyloïd- β -pathologie, bevestigd met amyloïd-PET-scan.

Er werden 843 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1:1 in vier doseringsschema's van donanemab gedurende in totaal 72 weken: 700 mg voor de eerste drie infusies en vervolgens 1.400 mg elke 4 weken daarna (n = 207), of een van de drie alternatieve doseringsschema's (inclusief het doseringsschema: 350/700/1.050 mg, gevolgd door 1.400 mg elke 4 weken; n = 212), met in totaal dezelfde hoeveelheid toegediend medicijn in alle regimes.

Het primaire eindpunt van de studie was het percentage deelnemers met enig optreden van ARIA-E op week 24. De resultaten toonden aan dat 14% van de patiënten die 350/700/1.050 mg kregen, gevolgd door 1.400 mg om de 4 weken, vergeleken met 24% die 700/700/700 mg kreeg, gevolgd door 1.400 mg om de 4 weken, in week 24 ARIA-E ervaren had. Dit is een lager relatief risico van 41%. Vergelijkbare reducties van amyloïdplaque werden waargenomen na 24 weken in alle doseringsschema's.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met donanemab in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Donanemab is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening.

Distributie

Na intraveneuze toediening ondergaat donanemab een bifasische eliminatie. Het centrale distributievolume bedraagt 3,36 l met een interindividuele variabiliteit van 18,7%. Het perifere distributievolume bedraagt 4,83 l met een interindividuele variabiliteit van 93,9%. In een klinisch farmacologisch onderzoek bleek de verhouding tussen de concentratie cerebrospinale vloeistof en serum ongeveer 0,2%.

Biotransformatie

Donanemab is een monoklonaal antilichaam en wordt naar verwachting via katabole routes, op dezelfde wijze als een endogeen IgG, afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren. Er is dus geen sprake van metabole remming of inductie van enzymatische routes. De verwachting is niet dat donanemab wordt gemetaboliseerd door de cytochroom P450-families van geneesmiddelmetaboliserende enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme en de eliminatie van kleine moleculen. Daarom zouden er geen actieve metabolieten worden geproduceerd.

Eliminatie

De halfwaardetijd van donanemab bedraagt ongeveer 12,1 dagen. De klaring van donanemab was 0,0255 l/u (interindividuele variabiliteit 24,9%).

Lineariteit/non-lineariteit

Donanemab vertoonde een dosisproportionele toename en tijdlineariteit bij serumblootstelling in het dosisbereik van 350 mg tot 1.400 mg.

Andere intrinsieke factoren

Op basis van een PK-populatieanalyse werd de PK van donanemab niet beïnvloed door leeftijd (54-88), geslacht (55,0% vrouw) of ras (89,9% wit, 6,3% Aziatisch, 2,9% zwart en 0,3% inheems Amerikaans of overig). Hoewel is gebleken dat het lichaamsgewicht (bereik 39 tot 157 kg, gemiddeld 74 kg) zowel de klaring als het distributievolume beïnvloedt, duiden de hieruit voortvloeiende veranderingen niet op de noodzaak van dosisaanpassing.

Immunogeniciteit

De klaring van donanemab nam lineair toe met de log (ADA-titer). Deze toename in klaring met de titer resulteerde in een daling van 17% in AUC_{t,ss} en een afname van 31% in de concentratie van het geneesmiddel vóór de volgende dosis ($C_{dal,ss}$) (zie rubriek 4.4 en 5.1). Hoewel de blootstelling aan donanemab afnam bij een toenemende ADA-titer, ging de ontwikkeling van ADA niet gepaard met verlies van klinische werkzaamheid van donanemab.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Op basis van populatie-PK-analyse hadden nier- en leverfunctiestoornissen geen invloed op de PK van donanemab. Bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen is geen dosisaanpassing nodig.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Modelgebaseerde blootstelling-responsanalyses toonden aan dat behandeling met donanemab gepaard ging met een vermindering in klinische achteruitgang op de iADRS en de CDR-SB. Er werd ook een verband waargenomen tussen een afname van de amyloïd- β -plaque ten opzichte van baseline en klinische achteruitgang op de iADRS en de CDR-SB.

Bovendien werd er een modelgebaseerd verband tussen de behandeling met donanemab en ARIA-E aangetoond en werden er risicofactoren vastgesteld zoals ApoE ϵ 4-genotype, aantal microbloedingen bij baseline en de aanwezigheid van oppervlakkige siderose bij baseline.

Tijdens een periode zonder behandeling begonnen de amyloïd-PET-waarden te stijgen met een mediane snelheid van 2,80 Centiloid/jaar.

In enkelvoudige doses van 350 tot 2.800 mg (ongeveer 2 maal de dosering van 1.400 mg voor 70 kg lichaamsgewicht die in de hoofdstudie werd bestudeerd) en meerdere doses van 350 tot 1.400 mg namen de blootstellingen (C_{max} en AUC) proportioneel toe. Een vergelijkbare blootstelling werd waargenomen voor het doseringsschema van donanemab van 350/700/1.050 mg en vervolgens 1.400 mg elke 4 weken daarna, vergeleken met het doseringsschema van 700 mg voor de eerste drie infusies en vervolgens 1.400 mg elke 4 weken daarna, wat de klinische werkzaamheid in de hoofdstudie vaststelde.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde

dosering. Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om donanemab te onderzoeken op het potentieel voor carcinogeniteit, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit of verminderde vruchtbaarheid.

Een op bewijskracht gebaseerde beoordeling van alle gegevens, inclusief evaluatie van de doelbiologie (alleen aanwezig in afgezette A β -plaques), de aard van het product (hoge specificiteit van het monoklonale antilichaammolecuul voor het doelwit en de samenstelling van natuurlijk voorkomende aminozuren en monosachariden), het werkingsmechanisme (fagocytair verwijdering van amyloïdplaque in het CZS) en het ontbreken van effecten in het toxicologisch onderzoek, duiden op een laag potentieel voor risico op reproductietoxiciteit of carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur (E 330)
Polysorbaat 80 (E 433)
Natriumcitraat (E 331)
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Kisunla bevat polysorbaat 80. Het is bekend dat polysorbaten de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) verhogen. Materialen die worden gebruikt voor de bereiding en toediening van de donanemab-toedieningsoplossing moeten DEHP-vrij zijn.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C) tot gebruik.
Kan buiten de koelkast maximaal 3 dagen bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) worden bewaard.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren of schudden.

Verdunde oplossing voor infusie

Gebruik de bereide toedieningsoplossing onmiddellijk.
Als de donanemab-toedieningsoplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, maximaal 72 uur bewaren in de koelkast (2°C – 8°C) of maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25°C), ervan uitgaande dat de verdunning met behulp van aseptische technieken heeft plaatsgevonden.
De bewaartijden zijn inclusief de duur van de infusie.
De donanemab-toedieningsoplossing niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kisunla wordt geleverd in een injectieflacon van helder type I-glas van 20 ml voor eenmalig gebruik, met een stop van chloorbutyl-elastomeer en een aluminium afsluiting met een polypropyleen dop, per stuk verpakt in een doos.
Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon en multiverpakkingen met 2 (2 verpakkingen van 1) injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kisunla bevat polysorbaat 80; daarom moeten geschikte materialen voor de bereiding en toediening worden gebruikt (zie rubriek 6.2). Donanemab oplossing voor infusie moet worden bereid en toegediend door een gekwalificeerde zorgprofessional met behulp van aseptische techniek:

Laat donanemab vóór de bereiding ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen.

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring als de oplossing en de verpakking dit toelaten. Gebruik donanemab niet als het troebel is of als er zichtbare deeltjes in zitten.

Na verdunning en bereiding in 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (zie tabel 5) wordt donanemab als intraveneus infuus toegediend.

Tabel 5: Bereiding van donanemab

Dosis Kisunla (mg)	Volume Kisunla (ml)	Volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (ml)	Eindvolume van de verdunde oplossing voor infusie (ml)	Eindconcentratie van de verdunde oplossing (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml tot 67,5 ml	35 ml tot 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) tot 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml tot 135 ml	70 ml tot 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) tot 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1.050 mg	60 ml ^c	45 ml tot 202,5 ml	105 ml tot 262,5 ml	1.050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) tot 1.050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1.400 mg	80 ml ^d	60 ml tot 270 ml	140 ml tot 350 ml	1.400 mg/350 ml (4 mg/ml) tot 1.400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a eindconcentratie van 4 mg/ml tot 10 mg/ml

^b 2 injectieflacons Kisunla

^c 3 injectieflacons Kisunla

^d 4 injectieflacons Kisunla

Keer de infuuszak voorzichtig om zodat de inhoud wordt gemengd.

Dien de verdunde oplossing toe gedurende een periode van minimaal 30 minuten. Dien de volledige infusieoplossing toe.

Spoel de lijn aan het einde van de infusie door met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Observeer de patiënt na de infusie gedurende ten minste 30 minuten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de marktintroductie van Kisunla in elke lidstaat moet de vergunninghouder de inhoud en vorm van het educatieve programma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten, afstemmen met de nationale bevoegde autoriteit. De

vergunninghouder moet ook instemmen met de details van het gecontroleerde toegangsprogramma (*controlled access program: CAP*).

Het gecontroleerde toegangsprogramma is gericht op het bevorderen van het veilige en doeltreffende gebruik van donanemab door de juiste selectie van patiënten te bevestigen op basis van relevante indicatie of diagnose, het genetische profiel en beschikbare MRI. Alle patiënten worden geregistreerd in het CAP-registratiesysteem voordat de behandeling met donanemab wordt gestart.

De educatieve materialen zijn bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers te informeren over de potentiële risicofactoren op het krijgen van ARIA (-E/-H), de tekenen en verschijnselen en de behandeling hiervan.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar Kisunla in de handel wordt gebracht, vóór en na de marktintroductie, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die naar verwachting Kisunla zullen voorschrijven/ontvangen, toegang hebben tot/worden voorzien van de volgende educatieve materialen:

- educatieve materialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- patiëntenkaart

Educatieve materialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het educatief materiaal voor voorschrijvers en radiologen moet een handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en een checklist voor voorschrijvers bevatten met de volgende belangrijke elementen:

Handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Informatie over de voorwaarden van CAP voor donanemab. Behandeling met donanemab moet worden toegediend onder toezicht van een multidisciplinair team dat is opgeleid in het controleren en behandelen van ARIA en ervaring heeft met het detecteren en behandelen van infusiegerelateerde reacties om een passende behandeling van met donanemab behandelde patiënten te waarborgen.
- Het gebruik van donanemab kan ARIA (-E of -H) veroorzaken. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen als er tekenen of verschijnselen optreden die op ARIA wijzen.
- Verschijnselen van ARIA kunnen onder meer bestaan uit hoofdpijn, braken, verstoorde balans, duizeligheid, tremor, verwardheid, visuele stoornissen, spraakstoornissen, verslechtering van de cognitieve functie, bewustzijnsverandering en insulten. Deze verschijnselen kunnen lijken op een beroerte of op beroerte-achtige verschijnselen.
- ARIA-E en -H kunnen beide op basis van MRI worden geclassificeerd als licht, matig ernstig of ernstig, en op basis van de klinische verschijnselen als symptomatisch of asymptomatisch. De meeste ernstige voorvallen van ARIA traden op binnen 12 weken na het starten van de behandeling. In geval van ARIA-E kan standaard ondersteunende behandeling, onder andere met corticosteroïden, worden overwogen.
- Risicofactoren voor ARIA-E of -H zijn onder meer cerebrale microbloeding vóór de behandeling, oppervlakkige siderose en ApoE ε4-dragerstatus (meer bij homozygoten dan bij heterozygoten) vergeleken met niet-dragers. Donanemab is geïndiceerd bij patiënten die ApoE ε4-heterozygoot zijn of die geen drager zijn van ApoE ε4.
- Voordat de behandeling wordt gestart, moet er een test op de ApoE ε4-dragerstatus worden uitgevoerd om op basis daarvan het risico op het krijgen van ARIA te bepalen.
- Behandeling met donanemab mag worden gestart of voortgezet volgens de indicaties en contra-indicaties beschreven in respectievelijk rubriek 4.1 en 4.3 van de Samenvatting van de productkenmerken.

- Dosisaanbevelingen en stopzetting van de behandeling voor patiënten met ARIA-E en ARIA-H moeten worden gevolgd zoals beschreven in rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken.
- Bij patiënten die met donanemab zijn behandeld, zijn voorvallen gemeld van ARIA-H en intracerebrale bloedingen groter dan 1 cm. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van antitrombotica of een trombolytisch middel aan een patiënt die donanemab gebruikt, omdat dit het risico op een hersenbloeding kan vergroten, zoals beschreven in rubriek 4.4 van de Samenvatting van de productkenmerken.
- Behandeling met donanemab mag niet worden gestart bij patiënten die doorlopend met anticoagulantia worden behandeld.
- ARIA moet worden overwogen bij de differentiaaldiagnose van patiënten met beroerte-achtige verschijnselen.
- ARIA kan focale neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met die welke worden waargenomen bij een ischemische beroerte. Artsen die een ischemische beroerte behandelen, moeten overwegen of dergelijke verschijnselen het gevolg kunnen zijn van ARIA voordat ze trombolytische therapie geven bij een patiënt die met donanemab wordt behandeld. MRI of identificatie van vaatocclusie kan helpen vaststellen dat ischemische beroerte en niet ARIA de oorzaak is. Op basis van die vaststellingen wordt indien nodig het gebruik van trombolytica of trombectomie bepaald.
- Het doel en het gebruik van de patiëntenkaart, met inbegrip van het belang dat de patiënt de kaart altijd bij zich draagt en deze in noodgevallen aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg overhandigt.

Checklist voor voorschrijvers:

Vóór het starten van de behandeling:

- Het starten van de behandeling met donanemab bij alle patiënten moet worden vastgelegd in het “EU CAP-registratiesysteem” dat wordt geïmplementeerd als onderdeel van een programma voor gecontroleerde toegang.
- Testen op de ApoE ε4-dragerstatus is vereist om het risico op het krijgen van ARIA te bepalen. Het gebruik van donanemab bij patiënten die homozygoot drager zijn van ApoE ε4 is niet geïndiceerd (zie rubriek 4.1 van de Samenvatting van de productkenmerken).
- Patiënten die met donanemab worden behandeld, moeten de patiëntenkaart krijgen en worden geïnformeerd over de risico's van dit geneesmiddel.
- De aanwezigheid van amyloïd-βeta-pathologie en een klinische diagnose van lichte cognitieve stoornis als gevolg van AD of lichte AD-dementie moeten worden bevestigd voordat de behandeling met donanemab wordt gestart.
- Bij baseline (binnen 6 maanden voordat de behandeling wordt gestart) moet een MRI op risicofactoren voor ARIA worden uitgevoerd, waaronder de aanwezigheid van cerebrale microbloedingen en oppervlakkige siderose. Het gebruik van donanemab bij patiënten met > 4 microbloedingen of met oppervlakkige siderose is gecontra-indiceerd.
- Behandeling met donanemab mag niet worden gestart in geval van aanwezigheid van de contra-indicaties die worden beschreven in rubriek 4.3 van de Samenvatting van de productkenmerken.

Controle tijdens de behandeling:

- De behandeling moet worden voortgezet totdat de amyloïdplaques zijn verdwenen (bijv. na 6 of 12 maanden, zie rubriek 5.1 van de Samenvatting van de productkenmerken), zoals bevestigd met een gevalideerde methode. De maximale behandelingsduur is 18 maanden. Deze mag niet worden overschreden, ook als niet is bevestigd dat amyloïdplaques verdwenen zijn.
- MRI's moeten vóór de tweede dosis, vóór de derde dosis, vóór de vierde dosis en vóór de zevende dosis worden uitgevoerd. Een aanvullende MRI moet worden uitgevoerd na 1 jaar behandeling (vóór de twaalfde dosis) bij patiënten met ARIA-risicofactoren zoals ApoE ε4-heterozygoten en/of patiënten met eerdere ARIA-voorvallen eerder in de behandeling.
- Volg in geval van ARIA de aanbevelingen voor dosisonderbrekingen die beschreven staan in rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken. Als er ARIA-verschijnselen optreden, is een aanvullende MRI geïndiceerd. Een vervolgmri om verdwijning (ARIA-E) of

stabilisatie (ARIA-H) te beoordelen moet 2 tot 4 maanden na de eerste vaststelling worden uitgevoerd.

- In geval van ARIA-E kan standaard ondersteunende behandeling, onder andere met corticosteroïden, worden overwogen.
- Het hervatten van de toediening of het definitief staken ervan na verdwijning van ARIA-E en het stabiliseren van ARIA-H dient te gebeuren op geleide van klinisch oordeel, inclusief een herbeoordeling van de risicofactoren.
- Behandeling met donanemab moet definitief worden gestaakt nadat er sprake is van ernstige ARIA-E, ernstige ARIA-H, intracerebrale bloedingen groter dan 1 cm, of terugkerende symptomatische of radiografisch matig ernstige of ernstige ARIA-voorvallen.

Patiëntenkaart:

Belangrijke elementen gericht op de patiënt/verzorger:

- De patiënt/verzorger moet de patiëntenkaart te allen tijde bij zich hebben en moet deze delen met andere zorgverleners die bij zijn/haar behandeling betrokken zijn, ook in noodgevallen.
- Behandeling met donanemab kan amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA) veroorzaken.
- Klachten van ARIA kunnen zijn: hoofdpijn, in de war zijn, duizelig zijn, veranderingen in het zicht, misselijk zijn, moeite met spreken, zwakte of aanvallen van epilepsie.
- Patiënten dienen medische hulp of advies te zoeken als er klachten van ARIA optreden.
- Contactgegevens van een familielid of verzorger voor noodgevallen.
- Contactgegevens van de voorschrijver.

Belangrijke elementen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling van de patiënt:

- ARIA (gedetecteerd met MRI) kan focale neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met de verschijnselen die worden waargenomen bij een ischemische beroerte. Omdat ARIA vaker voorkomt in de eerste 6 maanden van de behandeling met donanemab, moeten artsen die een ischemische beroerte behandelen, overwegen of dergelijke klachten het gevolg kunnen zijn van ARIA voordat ze trombolytische therapie geven bij een patiënt die met donanemab wordt behandeld (voor aanvullende details, zie rubriek 4.4 ARIA en gelijktijdige antitrombotische behandeling van de Samenvatting van de productkenmerken van Kisunla).

Gecontroleerd toegangsprogramma (CAP)

De vergunninghouder moet instemmen met de details van een gecontroleerd toegangsprogramma (CAP) met elke nationale bevoegde autoriteit en moet een dergelijk programma op nationaal niveau implementeren om ervoor te zorgen dat het CAP het veilige en doeltreffende gebruik van donanemab bevordert.

Het CAP omvat de volgende belangrijke elementen die in elk systeem in alle lidstaten zullen worden opgenomen. Dit zijn:

- 1) het beperken van de toegang van donanemab tot vooraf geselecteerde behandelcentra, en
- 2) het implementeren van een registratiesysteem om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te helpen bij
 - i. de beoordeling of de patiënt in aanmerking voor behandeling komt,
 - ii. het verstrekken van snelle verwijzingen naar educatief materiaal, en
 - iii. de bevestiging van de naleving van voorschriften in de materialen.

Het CAP maakt een voorselectie mogelijk van centra die voldoen aan bepaalde vereisten, voorschrijvers die in staat zijn te beoordelen of patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met donanemab, toegang tot een gevalideerde methode om amyloïdpathologie in de hersenen vast te stellen, toegang tot iv-infusies, toegang tot MRI's [gepland en niet-gepland] om te beoordelen of er sprake is van ARIA en toegang tot ApoE ε4-tests. Dit zal worden gevolgd door de distributie van geneesmiddelen aan apotheken van deze geselecteerde centra met aangesloten voorschrijvers, die educatief materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over de behandeling met donanemab hebben ontvangen. Voorschrijvers binnen deze centra zullen, voordat een patiënt donanemab krijgt, het registratiesysteem gebruiken om:

- te verklaren dat de vereiste educatieve handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg is ontvangen en dat zij deze begrijpen,
 - te bevestigen dat de (geanonimiseerde) patiënt voldoet aan de vereiste geschiktheidscriteria conform het label,
 - te controleren of de patiënt is voorgelicht over de risico's van donanemab en of de patiëntenkaart is verstrekt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Veiligheidsregister om ARIA te karakteriseren bij met donanemab behandelde patiënten De vergunninghouder zal een observationele registerstudie uitvoeren om veiligheidsgegevens over donanemab in de dagelijkse praktijk te verstrekken, met een focus op het karakteriseren van de incidentie en ernst van symptomatische ARIA (primaire doelstelling) en asymptomatische ARIA (secundaire doelstelling). Patiënten met ARIA-voorvallen zullen worden gevolgd om interventies en verdwijning (ARIA-E) of stabilisatie (ARIA-H) tijdslijnen te beoordelen, evenals cognitieve resultaten op langere termijn en impact op ziekteprogressie. Daarnaast zal de incidentie van overgevoeligheidsreacties en intracranieële bloedingen worden beschreven. Intracranieële bloedingen zullen ook worden geëvalueerd in de subgroep van patiënten die gelijktijdig antitrombotische of trombolytische therapie krijgen.	Eindrapport: 31 december 2031
Secundaire databasestudie om met donanemab behandelde patiënten te karakteriseren De vergunninghouder zal een observationele cohortstudie uitvoeren met behulp van secundaire databases die gericht zijn op het verstrekken van gegevens over donanemab in de dagelijkse praktijk. De focus van deze studie ligt op het karakteriseren van de incidentie van overgevoeligheidsreacties en intracranieële bloedingen, het beschrijven van het gebruik van donanemab en het beoordelen van maatregelen zoals MRI-bewijs, behandelde patiëntenpopulatie en doseringsparadigma's om de beoordeling van de effectiviteit van risicominimaliserende maatregelen te ondersteunen.	Eindrapport: 31 december 2030

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS - INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kisunla 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie
donanemab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 350 mg donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuur (E 330), polysorbaat 80 (E 433), natriumcitraat (E 331), sucrose, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
350 mg/20 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1926/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR MULTIVERPAKKING (met Blue Box)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kisunla 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie
donanemab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 350 mg donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuur (E 330), polysorbaat 80 (E 433), natriumcitraat (E 331), sucrose, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
350 mg/20 ml
Multiverpakking: 2 (2 verpakkingen van 1) injectieflacons.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1926/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENDOOS MULTIVERPAKKING (zonder Blue Box)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kisunla 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie
donanemab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 350 mg donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuur (E 330), polysorbaat 80 (E 433), natriumcitraat (E 331), sucrose, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon van 20 ml. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1926/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kisunla 350 mg steriel concentraat
donanemab
Voor i.v. gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

350 mg/20 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kisunla 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie donanemab

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kisunla en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kisunla en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

De werkzame stof in Kisunla is donanemab. Het hoort bij een groep medicijnen die anti-dementiemiddelen heten. Donanemab is een monoklonaal antilichaam, dat fungeert als een eiwit dat je lichaam van nature aanmaakt. Donanemab herkent en bindt specifiek aan een eiwit dat amyloïd- β ta heet. Dit eiwit is betrokken bij de ziekte van Alzheimer. Door de amyloïd- β ta-eiwitten te binden, wordt het immuunsysteem van het lichaam actief en zal het deze eiwitten verwijderen.

Dit medicijn wordt gebruikt om te zorgen dat de ziekte van Alzheimer langzamer ontwikkelt bij volwassenen die te veel amyloïd- β ta-eiwitten in de hersenen hebben, die een lichte cognitieve stoornis (moeite met denken, onthouden en beslissingen nemen) of lichte dementie (verlies van mentale gezondheid) door de ziekte van Alzheimer kunnen hebben, en die 1 kopie hebben van een gen dat apolipoproteïne E4 heet, ook bekend als ApoE ϵ 4, of bij volwassenen die dit gen niet hebben. Uw zorgverlener zal tests uitvoeren om zeker te weten dat behandeling met Kisunla geschikt voor u is.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft eerder een bloeding in de hersenen gehad of als de Magnetic Resonance Imaging (MRI) kleine bloedingen of vocht in de hersenen laat zien.
- U heeft een probleem met bloedstolling dat niet genoeg onder controle is.
- U krijgt medicijnen (bloedverduunners) om bloedpropjes in uw bloed te voorkomen.
- U heeft veranderingen en schade aan de witte stof van uw hersenen, het bleke weefsel dat zenuwvezels bevat (structuren zoals draden).
- U heeft een hoge bloeddruk die niet genoeg onder controle is.
- U kunt geen MRI-scan krijgen, omdat u angst voor afgesloten ruimtes (claustrofobie) heeft, u metalen implantaten heeft of als u een metalen hartritmemanagementapparaat (pacemaker) heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit medicijn toegediend krijgt.

Infusiegerelateerde reacties

Vertel het meteen aan de zorgverlener die u dit medicijn toedient als u een allergische reactie krijgt tijdens of kort nadat u het infuus met dit medicijn krijgt. Deze klachten zijn bijvoorbeeld rode huid, koude rillingen, misselijk zijn, overgeven, zweten, hoofdpijn, drukkend gevoel op de borst, kortademig zijn en veranderingen in de bloeddruk (zie ook rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen).

Amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA)

Dit medicijn kan een bijwerking veroorzaken die amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA) heet. Er zijn twee soorten ARIA:

- Te veel vocht in een of meer delen van de hersenen (ARIA-E).
- Bloedingen in de hersenen of op het oppervlak van de hersenen (ARIA-H).

ARIA is een bijwerking die meestal aan het begin van de behandeling ontstaat, meestal in de eerste 24 weken van de behandeling. De meeste mensen hebben geen klachten. Tijdens behandeling met dit medicijn zijn er echter gevallen van ARIA geweest die ernstige klachten veroorzaakten. In sommige gevallen was dit dodelijk. Deze gevallen kwamen meestal voor in de eerste 12 weken van de behandeling. Klachten van ARIA zijn bijvoorbeeld hoofdpijn, in de war zijn, misselijk zijn, overgeven, verlies van evenwicht, duizelig zijn, beven, veranderingen in het zicht, moeite met spreken, aanvallen van epilepsie.

Neem meteen contact op met uw arts als u klachten krijgt die lijken op ARIA:

ARIA is te zien op een MRI-hersenscan. Uw arts zal MRI-scans laten uitvoeren binnen 6 maanden voordat de behandeling start, en daarna voor de tweede dosis, voor de derde dosis, voor de vierde dosis en voor de zevende dosis. Voor de twaalfde dosis (na 1 jaar behandeling) moet een MRI worden uitgevoerd als u 1 kopie van het ApoE ε4-gen heeft of als u ARIA heeft gehad tijdens de behandeling. Extra scans kunnen op elk moment tijdens de behandeling worden uitgevoerd als u klachten van ARIA heeft.

Afhankelijk van de resultaten van de MRI kan uw arts de behandeling met dit medicijn stoppen. Dit kan tijdelijk of blijvend zijn.

Genetische risicofactoren voor ARIA

Sommige mensen hebben een bepaald gen dat apolipoproteïne E4 (ApoE ε4) heet. Deze mensen kunnen een hoger risico hebben op het krijgen van ARIA. Uw arts zal testen of u het ApoE ε4-gen heeft voordat u met de behandeling met dit medicijn start.

Andere risicofactoren voor ARIA

Mensen die eerder een bloeding in de hersenen hebben gehad, kunnen een hoger risico hebben op het krijgen van ARIA. Uw arts zal een MRI uitvoeren om dit te controleren voordat de behandeling met dit medicijn kan worden gestart.

Testen op tau

Uw arts kan een test op tau uitvoeren als die dat nodig vindt. Tau is een soort eiwit in de hersenen dat ook betrokken is bij de ziekte van Alzheimer. Vanaf een bepaalde hoeveelheid van dit eiwit zou dit medicijn beter kunnen werken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit medicijn mag niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar worden toegediend, omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Down-syndroom

Dit medicijn mag niet worden toegediend aan patiënten met het Down-syndroom en met de ziekte van Alzheimer die daarbij komt. Het gebruik ervan is bij deze patiënten niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Kisunla nog andere medicijnen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker voordat u Kisunla krijgt vooral als u medicijnen gebruikt (bloedverdunners) die ervoor zorgen dat u geen propjes in uw bloed krijgt. Kisunla mag niet samen met deze medicijnen worden gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt. De bijwerkingen van dit medicijn bij zwangere vrouwen zijn niet bekend. Gebruik dit medicijn niet tijdens de zwangerschap.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Enkele bijwerkingen van dit medicijn, zoals klachten van ARIA (bijvoorbeeld veranderingen in het zicht, veranderingen in het bewustzijn en aanvallen van epilepsie), kunnen invloed hebben op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

Kisunla bevat natrium

Dit medicijn bevat 46 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dosis van 1.400 mg. Dit komt overeen met 2% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Voordat dit medicijn aan u wordt toegediend, wordt het gemengd met een oplossing die natrium kan bevatten. Neem contact op met uw arts als u een zoutarm dieet volgt.

Kisunla bevat polysorbaat 80

Dit medicijn bevat 16 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 1.400 mg medicijn. Dit komt overeen met ongeveer 0,23 mg/kg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u weet dat u allergieën heeft.

Patiëntenkaart

Uw arts zal u een patiëntenkaart geven met belangrijke veiligheidsinformatie. Het is belangrijk dat u deze patiëntenkaart altijd bij u draagt en aan uw partner of verzorgers laat zien. U moet de patiëntenkaart laten zien aan andere zorgverleners die bij uw behandeling zijn betrokken, ook in noodgevallen.

3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?

Dit medicijn wordt aan u toegediend door een zorgverlener. Voordat u met de behandeling met dit medicijn begint, moet u in de afgelopen 6 maanden een MRI-scan van uw hersenen hebben gehad. Ook zal worden getest of u het ApoE ε4-gen heeft (zie rubriek 2, Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?).

Dosis

Als u met de behandeling met dit medicijn begint, krijgt u 1 keer per 4 weken een dosis van 350 mg voor de eerste infusie, een dosis van 700 mg voor de tweede infusie en een dosis van 1.050 mg voor de derde infusie. Daarna wordt de dosis verhoogd naar 1.400 mg. Deze dosis wordt 1 keer per 4 weken toegediend. Dit medicijn wordt toegediend als een infuus in de ader van uw arm (intraveneuze infusie) voor minimaal 30 minuten. Na elke infusie wordt u voor minimaal 30 minuten gecontroleerd op allergische reacties.

Wanneer moet u stoppen met het gebruik van dit medicijn?

Uw arts zal beslissen hoe lang u met dit medicijn behandeld wordt, maar de totale behandelingsduur met dit medicijn mag niet langer zijn dan 18 maanden.

Heeft u te veel van dit medicijn gekregen?

Dit medicijn wordt toegediend door een zorgverlener. Als u denkt dat u per ongeluk te veel van dit medicijn heeft gekregen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit medicijn te gebruiken?

Als u een afspraak voor infusie van dit medicijn vergeet of mist, maak dan zo snel mogelijk een nieuwe afspraak.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts meteen als u de volgende bijwerkingen krijgt:**Meer dan 1 op de 10 gebruikers** kunnen de volgende bijwerking krijgen:

Gevalen van ARIA die zorgden voor ernstige klachten. Sommige van deze gevallen waren dodelijk. Klachten zijn bijvoorbeeld hoofdpijn, in de war zijn, misselijk zijn, overgeven, verlies van evenwicht, duizelig zijn, beven, veranderingen in het zicht, moeite met spreken, licht gevoel in het hoofd, veranderingen in bewustzijn, aanvallen van epilepsie.

Minder dan 1 op de 100 gebruikers kunnen de volgende bijwerking krijgen:

Een allergische reactie tijdens of kort nadat u dit medicijn heeft gekregen. Klachten zijn bijvoorbeeld blozen, koude rillingen, misselijk zijn, zweten, hoofdpijn, drukkend gevoel op de borst, ademhalingsproblemen, spierpijn, veranderingen in de bloeddruk.

Als u een van deze klachten tijdens het infuus krijgt, moet het infuus meteen worden gestopt.

Bijwerkingen**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Zwelling of te veel vocht in de hersenen (ARIA-E)
- Bloeding of te veel ijzer in de hersenen (ARIA-H)
- Hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloeding in de hersenen
- Misselijk zijn
- Overgeven
- Allergische reacties en andere reacties door het infuus.

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge, ernstige allergische reactie met ademhalingsproblemen, zwelling, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en verlies van bewustzijn (anafylactische reactie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook

rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren of schudden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit medicijn kan buiten de koelkast maximaal 3 dagen bij een kamertemperatuur van maximaal 25°C worden bewaard.

Dit medicijn mag niet worden gebruikt als het troebel is of als er zichtbare deeltjes in zitten.

Dit medicijn mag niet door de gootsteen of de WC worden gespoeld en niet in de vuilnisbak worden gegooit. Uw zorgverlener is verantwoordelijk voor het correct afvoeren van ongebruikte producten. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is donanemab.
Elke injectieflacon bevat 350 mg donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml)
- De andere stoffen in dit medicijn zijn citroenzuur (E 330), polysorbaat 80 (E 433), natriumcitraat (E 331), sucrose, water voor injecties.

Hoe ziet Kisunla eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kisunla concentraat voor oplossing voor infusie is een oplossing in een heldere glazen injectieflacon. De kleur kan variëren van kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin. Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon en een multiverpakking van 2 (2 verpakkingen van 1) injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Eli Lilly Nederland BV
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārštāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Verdunning voorafgaand aan intraveneuze infusie

1. Bereid de oplossing voor infusie met behulp van een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.
2. Laat donanemab vóór de bereiding ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen.
3. Inspecteer de inhoud van de injectieflacon. Het concentraat moet helder, kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin zijn en vrij van zichtbare deeltjes. Anders moet het worden afgevoerd.
4. Trek het benodigde volume donanemab op met een naald van de juiste maat en breng dit over in de infuuszak.
 - Voor 350 mg donanemab: 20 ml
 - Voor 700 mg donanemab: 40 ml
 - Voor 1.050 mg donanemab: 60 ml
 - Voor 1.400 mg donanemab: 80 mlHet concentraat mag uitsluitend worden verdund in infuuszakken die 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie bevatten. De uiteindelijke concentratie na verdunning is ongeveer 4 mg/ml tot ongeveer 10 mg/ml. Gebruik voor verdunning uitsluitend 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
5. Keer de infuuszak rustig om, om te mengen.

Toediening van de verdunde oplossing

6. De intraveneuze toedieningsset (infuuslijn) moet worden aangesloten op de voorbereide infuuszak en de lijn moet worden geprimed. Het infuus moet gedurende ten minste 30 minuten worden toegediend.
7. Aan het einde van de infusie moet de infuuslijn worden doorgespoeld met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend. De spoeling moet worden toegediend met dezelfde snelheid als bij de toediening van Kisunla. De tijd die nodig is om de Kisunla-oplossing uit de infuuslijn te spoelen, komt bovenop de minimale infusietijd van 30 minuten.
8. Observeer de patiënt na de infusie gedurende ten minste 30 minuten.

PATIËNTENKAART	
KISUNLA (donanemab) 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie	Donanemab en het risico op zwelling en bloeding van de hersenen (ARIA)
Belangrijke veiligheidsinformatie Amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA) Draag deze kaart altijd bij u	• Donanemab kan een bijwerking veroorzaken die amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA) heet. • Klachten van ARIA kunnen zijn: – hoofdpijn – in de war zijn – duizelig zijn – veranderingen in het zicht – misselijk zijn – moeite met spreken – zwakte – aanvallen van epilepsie • Uw arts zal MRI-scans (Magnetic Resonance Imaging) laten uitvoeren binnen 6 maanden voor de start van de behandeling, en daarna voor de tweede dosis, voor de derde dosis, voor de vierde dosis en voor de zevende dosis van donanemab. Voor de twaalfde dosis moet een MRI worden uitgevoerd als u 1 kopie van het ApoE ε4-gen heeft of als u ARIA hebt gehad tijdens de behandeling. Dit is een veiligheidscontrole die standaard gedaan wordt om te controleren of u klachten van ARIA heeft, dus kom naar uw MRI-afspraken. Extra scans kunnen op andere momenten tijdens de behandeling worden uitgevoerd als uw arts denkt dat u ze nodig heeft.
Dit document bevat belangrijke informatie die u moet weten voor, tijdens en na het stoppen van de behandeling met donanemab.	Heeft u na de behandeling een van de klachten hierboven of krijgt u nieuwe zenuwklachten (zoals zwak gevoel, geen gevoel, plotselinge verandering in uw gedrag, slechte controle over uw bewegingen of problemen met spreken en taal)? Neem dan meteen contact op met uw arts en probeer niet zelf de klachten onder controle te houden.
• Draag deze patiëntenkaart altijd bij u en laat deze zien aan andere zorgverleners die bij uw medische zorg of behandeling zijn betrokken, ook in noodgevallen. • Vertel elke arts die u behandelt dat u bent behandeld met donanemab.	Voor artsen die betrokken zijn bij uw behandeling
Uw arts moet de bijsluiter met u delen. Als dit niet het geval is, vraag hier dan naar. Lees de bijsluiter heel goed door, bewaar deze om later te gebruiken en laat deze zien aan uw familie/verzorger.	• ARIA (gedetecteerd met MRI) kan focale neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met de verschijnselen die worden waargenomen bij een ischemische beroerte.
Belangrijke contactinformatie	
Uw naam: 	
Naam van de arts (die u donanemab heeft voorgeschreven): 	
Telefoonnummer van de arts: 	
Naam van een familielid of verzorger (voor noodgevallen): 	
Telefoonnummer van een familielid of verzorger: 	

	• ARIA komt vaker voor in de eerste 6 maanden van de behandeling met donanemab. Artsen die een ischemische beroerte behandelen, moeten overwegen of dergelijke klachten het gevolg kunnen zijn van ARIA voordat ze trombolytische therapie geven bij een patiënt die met donanemab wordt behandeld (voor aanvullende details, zie de Samenvatting van de productkenmerken van donanemab).
--	---