

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisunla 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO).

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 11,5 mg natrium og 4 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Oppløsningen er klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul eller svakt brun med pH på 5,5 – 6,5 og osmolaritet på ca. 300 mOsm/l.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Donanemab er indisert til behandling av voksne pasienter med en klinisk diagnose av mild kognitiv svikt og mild demens på grunn av Alzheimers sykdom (tidlig symptomatisk Alzheimers sykdom) som er apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (ApoE  $\epsilon$ 4) heterozygot eller ikke-bærere med bekreftet amyloidpatologi (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av en lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers sykdom (AD) med tilgang til magnetisk resonanstomografi (MR). Donanemab skal administreres under oppsyn av et tverrfaglig team som er opplært i å oppdage, overvåke og håndtere amyloidrelaterte bildeabnormaliteter (ARIA), og med erfaring i å identifisere og håndtere infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR).

Pasienter som behandles med donanemab skal få utlevert pasientkortet og informeres om risikoen ved bruk av donanemab (se også pakningsvedlegget).

### Testing for ApoE $\epsilon$ 4

Genotypen ApoE  $\epsilon$ 4 bør fastslås med en CE-merket *in vitro* diagnostikk (IVD) med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, bør en alternativ validert test brukes (se pkt. 5.1).

Testing for ApoE ε4-status bør utføres før oppstart av behandling med donanemab for å informere om risikoen for utvikling av ARIA (se pkt. 4.1 og 4.4). Før testing skal pasienten gis riktig veiledning og ha gitt sitt samtykke i henhold til nasjonale eller lokale retningslinjer, avhengig av hva som er gjeldene.

### Dosering

Påvist beta-amyloid som samsvarer med AD skal bekreftes ved hjelp av en validert test (f.eks. positronemisjonstomografi [PET]-skanning, cerebrospinalvæske [CSF] eller en annen egnet test).

Donanemab bør administreres hver 4. uke. Den anbefalte dosen av donanemab er 350 mg ved den første dosen, 700 mg ved den andre dosen, 1 050 mg ved den tredje dosen, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke. Behandlingen bør opprettholdes til amyloidplakk er fjernet (f.eks. ved 6 eller 12 måneder, se pkt. 5.1), som bekreftet ved bruk av en validert metode. Maksimal behandlingsvarighet er 18 måneder, og skal ikke overskrides selv om fjerning av amyloidplakk ikke er bekreftet.

Nytte og risiko av behandlingen bør revurderes ved regelmessige intervaller på individuell basis, og med hensyn til hastighet av sykdomsprogresjon.

Det bør vurderes å avbryte behandlingen før den maksimale behandlingstiden på 18 måneder er fullført dersom pasienten utvikler moderat AD.

### Uteblitt dose

Dersom en infusjon blir utelatt skal administreringen gjenopptas hver 4. uke så snart som mulig og med samme dose.

### Monitorering, doseringsavbrudd og seponering av behandling for amyloid-relaterte bildeabnormaliteter (ARIA)

Donanemab kan forårsake ARIA, karakterisert som ARIA med ødem (ARIA-E), som kan observeres på MR som hjerneødem eller sulcale effusjoner, og ARIA med hemosiderinavleiringer (ARIA-H), som inkluderer mikrobldninger og overfladisk siderose. I tillegg til ARIA har det forekommet intracerebrale blødninger større enn 1 cm i diameter hos pasienter behandlet med donanemab.

En nylig gjennomført (innen 6 måneder) MR av hjernen bør være tilgjengelig før behandlingen med donanemab starter for å evaluere allerede eksisterende ARIA. MR bør utføres før andre dose (ved 1 måned), før tredje dose (ved 2 måneder), før fjerde dose (ved 3 måneder), og før syvende dose (ved 6 måneder). En ekstra MR ved ett års behandling (før 12. dose) bør utføres hos pasienter med ARIA risikofaktorer, som ApoE ε4 heterozygote, og/eller pasienter som har hatt ARIA-hendelser tidligere i behandlingen. Hvis en pasient får symptomer som kan tyde på ARIA på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, bør en klinisk evaluering utføres, inkludert MR (se pkt. 4.4).

Anbefalinger for doseringsavbrudd eller seponering av behandling for pasienter med ARIA-E og ARIA-H er vist i tabell 1.

**Tabell 1: Doseanbefalinger for pasienter med ARIA-E og ARIA-H**

| Klinisk symptom | ARIA-E og ARIA-H alvorlighetsgrad <sup>a</sup> fra MR |                 |                    |
|-----------------|-------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
|                 | Mild                                                  | Moderat         | Alvorlig           |
| Asymptomatisk   | Vurder doseringsavbrudd                               | Avbryt dosering | Seponer behandling |
| Symptomatisk    | Avbryt dosering                                       | Avbryt dosering | Seponer behandling |

<sup>a</sup>Se tabell 2 for radiografisk klassifiseringskriterier for alvorlighetsgrad av ARIA MR

Ved asymptomatisk mild ARIA, bør doseringsavbrudd vurderes basert på radiografiske funn av ARIA, antall ARIA-episoder og pasientens kliniske tilstand.

Ved asymptomatisk moderat ARIA og symptomatisk mild/moderat ARIA, bør doseringen avbrytes inntil signalforandringene på MR er forsvunnet (ARIA-E) eller har stabilisert seg (ARIA-H), og eventuelle symptomer har gått tilbake. En oppfølgende MR for å vurdere oppløsning (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H) skal utføres 2 til 4 måneder etter første identifikasjon. Gjenopptakelse av dosering eller permanent seponering etter ARIA-E-oppløsning og ARIA-H-stabilisering bør bestemmes utfra klinisk vurdering, inkludert en ny vurdering av risikofaktorer (se pkt. 4.4). Standard støttende behandling, inkludert kortikosteroider, kan vurderes ved ARIA-E (se pkt. 4.8).

Ved radiografisk eller symptomatisk alvorlig ARIA-E eller ARIA-H, skal behandlingen med donanemab seponeres permanent.

Donanemab skal også seponeres permanent etter klinisk alvorlig ARIA-E, alvorlig ARIA-H eller intracerebral blødning større enn 1 cm.

Vurdering av hvorvidt doseringen skal fortsettes hos pasienter med tilbakevendende ARIA bør baseres på klinisk skjønn. Behandlingen med donanemab skal seponeres ved tilbakevendende symptomatiske eller radiografiske moderate eller alvorlige ARIA-hendelser.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon*

Det er ingen relevant bruk av donanemab for behandling av Alzheimers sykdom i den pediatriske populasjonen.

#### Administrasjonsmåte

Donanemab er kun til intravenøs bruk. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. Den fortynnede oppløsningen skal administreres over en periode på minst 30 minutter. Pasienten skal observeres i minst 30 minutter etter infusjon. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- MR-funn ved *baseline*, som tidligere intracerebral blødning, flere enn 4 mikrobldninger, overfladisk siderose eller vasogent ødem (ARIA-E), eller andre funn, som gir mistanke om cerebral amyloid angiopati (CAA) (se pkt. 4.4).
- Pasienter med blødningsforstyrrelser som ikke er under tilstrekkelig kontroll.
- Oppstart av behandling hos pasienter med pågående antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.4).
- Alvorlig hvit substans-sykdom (se pkt. 4.4).
- Pasienter med dårlig kontrollert hypertensjon.
- Tilstander som ikke tillater MR-vurdering, inkludert klaustrofobi eller tilstedeværelse av metallimplantater (ferromagnetiske) / pacemaker.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

## Program for kontrollert tilgang

For å fremme sikker og effektiv bruk av donanemab, skal oppstart av behandling hos alle pasienter skje gjennom et sentralt registreringssystem som er en del av et program for kontrollert tilgang.

## Opplæringsmateriell

Forskrivere skal være kjent med opplæringsmaterialet som er utarbeidet for deteksjon og håndtering av ARIA, diskutere nytte og risiko med hensyn til behandlingen med donanemab med pasient/omsorgsperson. MR-undersøkelser og tegn eller symptomer på bivirkninger, og når man skal kontakte helsepersonell må også diskuteres med pasienten. Pasienten vil få utlevert pasientkortet og instruert om å ha med seg kortet til enhver tid.

## Amyloid beta-patologi

Før oppstart av behandlingen må det med en egnet test, foreligge bekreftelse på amyloid beta-patologi.

## Amyloid-relaterte bildeabnormaliteter (ARIA)

ARIA-H oppstår vanligvis i forbindelse med en ARIA-E hendelse.

ARIA er observert med frekvensen svært vanlig i kliniske studier med donanemab. ARIA oppstår vanligvis tidlig i behandlingen og er ofte asymptomatisk. Dersom ARIA er til stede, kan rapporterte symptomer assosiert inkludere hodepine, forvirring, kvalme, oppkast, ustøhet, svimmelhet, skjelving, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forverret av kognitiv funksjon, endret bevissthet og anfall. Symptomer assosiert med ARIA forsvinner vanligvis over tid (se pkt. 4.8). Etter en første ARIA-hendelse er hyppigheten av tilbakefall ved gjenopptagelse av behandling med donanemab svært vanlig; 24,3 % hos de med ARIA-E og 35,9 % hos de med ARIA-H (se pkt. 4.8). Alvorlige tilfeller av ARIA er observert, enkelte med fatalt utfall (se pkt. 4.8). ARIA kan oppdages ved MR og mens ARIA-E vanligvis går tilbake på MR, kan ARIA-H vedvare og stabilisere seg.

De fleste ARIA-hendelser ble først observert innen 24 uker etter oppstart av behandling. De fleste alvorlige tilfellene skjedde innen 12 uker etter oppstart av behandlingen. MR bør være tilgjengelig under hele behandlingsperioden med donanemab. Pasienter som er kvalifisert for amyloidbehandling har også risiko for spontan ARIA, gitt eksisterende risikofaktorer. ARIA skal anses som en mulig etiologi til nevrologiske symptomer.

Fordelene med donanemab som behandling av AD og potensiell risiko for alvorlige bivirkninger assosiert med ARIA bør vurderes før det besluttes å starte opp behandling med donanemab (se pkt. 4.8).

### *MR-monitorering for ARIA*

MR av hjernen ved *baseline* og periodisk monitorering med MR anbefales (se pkt. 4.2). Økt klinisk årvåkenhet for ARIA anbefales i løpet av de første 24 ukene av behandlingen med donanemab.

Hvis en pasient får symptomer som kan tyde på ARIA (se pkt. 4.8), bør en klinisk evaluering utføres, inkludert en ekstra MR-skanning (se pkt. 4.2 og 4.4 «Amyloid-relaterte bildeabnormaliteter (ARIA)»).

### *Anbefalinger for doseringsavbrudd og seponering av behandling hos pasienter med ARIA*

Dersom symptomer på ARIA-H oppstår, skjer dette ofte samtidig med ARIA-E og håndteres som for ARIA-E. Anbefaling for doseringsavbrudd og seponering av behandling hos pasienter med ARIA-E og ARIA-H er vist i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Donanemab bør seponeres permanent ved alvorlig ARIA-E, alvorlig ARIA-H, intracerebral blødning større enn 1 cm, eller ved tilbakevendende symptomatiske eller radiografiske moderate eller alvorlige ARIA-hendelser.

### Radiografisk alvorlighetsgrad

Kriteriene for den radiografiske alvorlighetsgraden av ARIA assosiert med donanemab er vist i tabell 2.

**Tabell 2: MR-klassifiseringskriterier for ARIA**

| ARIA type                   | Radiografisk alvorlighetsgrad                                                                                   |                                                                                                                       |                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | Mild                                                                                                            | Moderat                                                                                                               | Alvorlig                                                                                                                                          |
| ARIA-E                      | FLAIR hyperintensitet begrenset til sulcus og/eller cortex/subkortikal hvit substans på en lokalisasjon < 5 cm. | FLAIR hyperintensitet på 5 til 10 cm langs lengste akse, eller mer enn 1 område som er involvert, hver måler < 10 cm. | FLAIR hyperintensitet > 10 cm assosiert med hevelse i gyri og utvisket sulci. Det kan være en eller flere separate/uavhengige involverte områder. |
| ARIA-H mikrobldning         | ≤ 4 nye tilfeller av mikrobldninger                                                                             | 5 - 9 nye tilfeller av mikrobldninger                                                                                 | ≥ 10 nye tilfeller av mikrobldninger                                                                                                              |
| ARIA-H overfladisk siderose | 1 nytt eller økt fokalt område med overfladisk siderose                                                         | 2 nye eller økte fokale områder med overfladisk siderose                                                              | > 2 nye eller økte fokale områder med overfladisk siderose                                                                                        |

Forkortelser: FLAIR = *fluid-attenuated inversion recovery*, ARIA-E = *amyloid-relaterte bildeabnormaliteter* – ødem/effusjoner, ARIA-H = *amyloid-relaterte bildeabnormaliteter* – blødning/hemosiderinavleiring

### ApoE ε4-bærerstatus og risiko for ARIA

ApoE ε4-bærere har høyere forekomst (homozygote mer enn heterozygote) av ARIA-E og ARIA-H, inkludert alvorlig og symptomatisk ARIA, sammenlignet med ikke-bærere. Donanemab er ikke indisert hos pasienter som er homozygote ApoE ε4 (se pkt. 4.1). Testing for ApoE ε4-bærerstatus bør utføres før oppstart av behandling for å vurdere risikoen for utvikling av ARIA (se pkt. 4.2). Forskrivere bør diskutere risikoen for ARIA på tvers av genotyper med pasienten før testing.

### Økt risiko for intracerebral blødning

Forsiktighet bør utvises hvis bruk av donanemab vurderes hos pasienter med faktorer som indikerer økt risiko for intracerebral blødning.

Intracerebrale blødninger større enn 1 cm i diameter, inkludert fatale hendelser, har forekommet hos pasienter som behandles med donanemab (se pkt. 4.8).

### Samtidig antitrombotisk behandling

Bruk av antitrombotiske legemidler ved *baseline* (acetylsalisylsyre, andre blodplatehemmere eller antikoagulantia) var tillatt i de kliniske studiene med donanemab. De fleste eksponeringene for antitrombotiske legemidler var for acetylsalisylsyre.

Pasienter som fikk donanemab og et antitrombotisk legemiddel (acetylsalisylsyre, andre blodplatehemmere eller antikoagulantia), viste ikke økt forekomst av ARIA. Antallet hendelser og den begrensede eksponeringen for andre antitrombotiske legemidler enn acetylsalisylsyre begrenser muligheten for å trekke endelige konklusjoner med hensyn til risikoen for ARIA eller intracerebrale blødninger hos pasienter som bruker antitrombotiske legemidler.

Fordi intracerebrale blødninger større enn 1 cm i diameter er observert hos pasienter som behandles med donanemab og hos pasienter som får antitrombotiske midler under behandling med donanemab, bør det utvises ekstra forsiktighet når det vurderes å gi antitrombotika eller et trombolytisk middel (f.eks. vevsplasminogenaktivator) til en pasient som allerede behandles med donanemab

- Hvis antikoagulasjon må startes under behandling med donanemab (for eksempel arterielle trombosser, akutt lungeemboli eller andre livstruende indikasjoner), bør donanemab settes på pause. Donanemab kan gjenopptas hvis antikoagulasjon ikke lenger er medisinsk indisert. Samtidig bruk av acetylsalisylsyre og andre blodplatehemmere er tillatt.
- Selv om det kun forekom begrenset eksponering for trombolytiske legemidler i de kliniske studiene, er det en sannsynlig risiko for alvorlig intrakraniell blødning som følge av samtidig

bruk med trombolytiske midler. Bruk av trombolytiske midler bør unngås med unntak av umiddelbart livstruende indikasjoner uten alternativ behandling (f.eks. lungeemboli med hemodynamisk kompromittering) når fordelene kan oppveie risikoen. Nytte og risiko ved behandlingen bør vurderes individuelt av legespesialisten og pasienten.

ARIA kan forårsake fokale nevrologiske utfall lignende de som observeres ved iskemisk slag. Leger som behandler iskemisk slag bør vurdere om slike symptomer kan skyldes ARIA før trombolytisk behandling gis til en pasient som behandles med donanemab. MR eller identifisering av vaskulær okklusjon kan bidra til å vise at det er iskemisk slag snarere enn ARIA som er årsaken, og gi grunnlag for bruk av trombolytika eller trombektomi når det er hensiktsmessig.

Behandling med donanemab skal ikke startes hos pasienter med pågående antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.3).

#### *Andre risikofaktorer for ARIA og intracerebral blødning*

I kliniske studier med donanemab er donanemabs sikkerhet ikke fastslått hos pasienter med MR før behandling som viser ARIA-E, flere enn 4 mikrobldninger, mer enn 1 område med overfladisk siderose, alvorlig hvit substans sykdom eller intracerebral blødning større enn 1 cm (se pkt. 4.3). En høyere forekomst av ARIA er observert hos pasienter med mikrobldninger og/eller overfladisk siderose før behandling. Behandling med donanemab er kontraindisert hos pasienter med overfladisk siderose og hos pasienter med flere enn 4 mikrobldninger ved *baseline* (se pkt. 4.3). Tilstedeværelse av et ApoE ε4-allel er assosiert med CAA, som har økt risiko for intracerebral blødning.

#### Individuell nytte-risiko basert på tau-patologi

Nytte-risiko-forholdet kan avhenge av nivået av tau ved *baseline*. Numerisk høyere nivåer av effekt er observert hos pasienter med lavt til middels tau-nivå sammenlignet med høyt tau-nivå (se pkt. 5.1). Den kliniske effekten hos pasienter med ingen eller svært lave nivåer av tau er ikke fastslått. Dersom testing av tau-patologi er utført, bør resultatene vurderes i individuelle diskusjoner om nytte-risiko.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er vanlig observert ved administrering av donanemab (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene kan i mindre vanlige tilfeller være alvorlige eller livstruende og/eller inkludere anafylaksi, og oppstår vanligvis under infusjon eller innen 30 minutter etter infusjon. Tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner kan inkludere erytem, frysninger, kvalme, oppkast, svetting, hodepine, trykk i brystet, dyspné og endringer i blodtrykk.

Administrering av donanemab bør stoppes umiddelbart og hensiktsmessig behandling bør igangsettes ved alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner eller som klinisk indisert.

#### Immunogenisitet

I placebokontrollerte kliniske studier utviklet 88,1 % av pasientene behandlet med donanemab antistoffer mot legemidlet (ADA), og alle pasienter med ADA hadde nøytraliserende antistoffer. Alle pasienter som rapporterte infusjonsrelaterte reaksjoner, hadde ADA. Høyere ADA-titer var assosiert med økt forekomst av infusjonsrelaterte reaksjoner/umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner.

#### Pasienter ekskludert fra kliniske studier (se også pkt. 5.1)

Pasienter med Downs syndrom kan være forbundet med en høyere forekomst av CAA og ARIA-hendelser. Pasienter med Downs syndrom er ikke undersøkt i kliniske studier med donanemab. Sikkerhet og effekt av donanemab hos disse pasientene er ukjent.

## Natrium

Dette legemidlet inneholder 46 mg natrium per dose på 1 400 mg, tilsvarende 2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

Ved tilberedning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, vil mengden natrium som tilføres av fortynningsvæsken med natriumklorid variere fra 53 mg (for en dose på 350 mg fortynnet til 10 mg/ml) til 956 mg (for en dose på 1 400 mg fortynnet til 4 mg/ml), tilsvarende 3 % - 48 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak. Dette kommer i tillegg til mengden som tilføres via selve legemidlet.

## Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 16 mg polysorbat 80 i hver 1 400 mg dose av legemidlet, noe som tilsvarer ca. 0,23 mg/kg. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier er ikke utført. Ingen farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner forventes basert på egenskapene til donanemab.

ARIA-H og intracerebrale blødninger større enn 1 cm i diameter er observert hos pasienter som får donanemab. Det bør derfor utvises forsiktighet hvis administrering av antitrombotiske legemidler vurderes, siden det kan være en økt risiko for intracerebrale blødninger ved bruk av donanemab (se pkt. 4.3 og 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av donanemab hos gravide kvinner. En samlet vurdering av tilgjengelig data indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som en forsiktighetsregel er det å foretrekke å unngå bruk av donanemab under graviditet.

#### Amming

Det er ukjent om donanemab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Human immunglobulin G (IgG) er kjent for å skilles ut i morsmelk i løpet av de første dagene etter fødsel, men konsentrasjonen avtar raskt etter dette. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes i denne korte perioden. Etter dette kan bruk av donanemab vurderes under amming kun dersom det er klinisk nødvendig.

#### Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av donanemab på human fertilitet. Ingen dyrestudier er utført for å undersøke eventuell påvirkning av donanemab på fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Donanemab har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner dersom det oppstår nevrologiske symptomer, for eksempel synsforstyrrelser, endret bevissthet og anfall (se pkt. 4.4).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en placebokontrollert pivotal studie som inkluderte pasienter med mild kognitiv svikt på grunn av Alzheimers sykdom eller mild Alzheimers sykdom (se pkt. 5.1), fikk totalt 853 voksne personer minst én dose donanemab. Av disse tilhørte 710 den indiserte populasjonen (heterozygote og ikke-bærere av ApoE  $\epsilon$ 4).

Basert på ApoE  $\epsilon$ 4-bærerstatus hos pasientene behandlet med donanemab, var 29,9 % (255/853) ikke-bærere, 53,0 % (452/853) var heterozygote og 16,8 % (143/853) var homozygote. Med unntak av hendelser med ARIA, var sikkerhetsprofilen lik på tvers av genotyper.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) og hodepine (14,6 %). De viktigste alvorlige bivirkningene var: alvorlig ARIA-E (1,3 %), alvorlig ARIA-H (0,3 %) og alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert infusjonsrelaterte reaksjoner (0,4 %). Anafylaktisk reaksjon er rapportert som mindre vanlig (0,4 %) (se pkt. 4.4).

### Bivirkningstabell

Bivirkninger i kliniske studier med donanemab (tabell 3) er oppført i henhold til MedDRA organklassessystem. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabell 3: Bivirkninger**

| Organklassessystem                                                | Svært vanlige                                                                                       | Vanlige                                                  | Mindre vanlige        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| Nevrologiske sykdommer                                            | ARIA-E <sup>a,b</sup><br>ARIA-H <sup>a,b</sup><br>Mikroblødning<br>Overfladisk siderose<br>Hodepine | Intrakraniell blødning <sup>c</sup>                      |                       |
| Gastrointestinale sykdommer                                       |                                                                                                     | Kvalme<br>Oppkast                                        |                       |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer |                                                                                                     | Infusjonsrelatert reaksjon <sup>d</sup><br>Overfølsomhet | Anafylaktisk reaksjon |

<sup>a</sup> Som vurdert ved MR.

<sup>b</sup> Symptomer kan omfatte hodepine, forvirring, kvalme, oppkast, ustøhet, svimmelhet, skjelving, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forverring av kognitiv funksjon, endret bevissthet og anfall.

<sup>c</sup> Inkluderer subduralt hematoma, subaraknoidalblødning, cerebral blødning, hemoragisk slag og cerebrovaskulær hendelse.

<sup>d</sup> Tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhet kan omfatte erytem, frysninger, kvalme, oppkast, svetting, hodepine, trykk i brystet, dyspné og endringer i blodtrykk.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### ARIA (amyloid-relaterte bildeabnormaliteter) i den indiserte populasjonen

I den pivotale placebokontrollerte studien, hvor donanemab ble administrert med et doseregime på 700 mg hver 4. uke for de første tre dosene, og deretter 1 400 mg hver 4. uke, ble ARIA (ARIA-E eller ARIA-H) observert hos 33 % (234/710) av pasienter som var ApoE  $\epsilon$ 4 heterozygote og ikke-bærere behandlet med donanemab, sammenlignet med 13,5 % (98/728) av heterozygote og ikke-bærere som fikk placebo. Alvorlige ARIA-hendelser ble rapportert hos 1,4 % (10/710) av pasientene behandlet med donanemab. Fatale tilfeller av ARIA forårsaket av donanemab forekom sjeldent i den pivotale studien (0,4 %, tre pasienter). Kliniske symptomer assosiert med ARIA-E opphørte hos omtrent 80 %

av pasientene. Symptomer på ARIA-E kan inkludere hodepine, forvirring, kvalme, oppkast, ustøhet, svimmelhet, skjelving, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forverring av kognitiv funksjon, endret bevissthet og kramper.

ARIA-E ble observert hos 20,6 % (146/710) av pasienter som var ApoE  $\epsilon$ 4 heterozygote og ikke-bærere behandlet med donanemab, sammenlignet med 1,8 % (13/728) av pasientene som fikk placebo. Maksimal radiografisk alvorlighetsgrad for ARIA-E var mild hos 6,2 % (44/710) av pasientene, moderat hos 12,7 % (90/710) og alvorlig hos 1,4 % (10/710). Symptomatisk ARIA-E ble rapportert hos 5,6 % (40/710) av pasientene behandlet med donanemab i den pivotale studien. Median tid til opphør av ARIA-E var ca. 8,3 uker. Av pasientene med ARIA-E som ble behandlet med donanemab, opplevde ca. 24,3 % (35/144) flere episoder med ARIA-E.

ARIA-H ble observert hos 27,6 % (196/710) av pasienter som var ApoE  $\epsilon$ 4 heterozygote og ikke-bærere behandlet med donanemab, sammenlignet med 12,2 % (89/728) av pasientene som fikk placebo. Maksimal radiografisk alvorlighetsgrad for ARIA-H var mild hos 14,4 % (102/710) av pasientene, moderat hos 5,5 % (39/710) og alvorlig hos 7,6 % (54/710). Symptomatisk ARIA-H ble rapportert hos 1,1 % (8/710) av pasientene behandlet med donanemab, sammenlignet med 0,3 % (2/728) av pasientene som fikk placebo. Isolert ARIA-H (dvs. ARIA-H hos pasienter som ikke også opplevde ARIA-E) ble observert hos 12,4 % (88/710) av pasientene behandlet med donanemab, sammenlignet med 11,5 % (84/728) av pasientene som fikk placebo. Av pasientene med ARIA-H som ble behandlet med donanemab, opplevde ca. 35,9 % (70/195) flere episoder med ARIA-H.

Flertallet av de første MR-funnene relatert til ARIA i de placebokontrollerte studiene oppstod tidlig i behandlingen (innen 24 uker etter oppstart av behandling), selv om ARIA kan forekomme når som helst, og pasienter kan få mer enn én episode.

Standard støttende behandling, inkludert kortikosteroider, kan vurderes ved ARIA-E, men effektiviteten av slik behandling er imidlertid ikke fastslått.

#### *Intrakraniell blødning i den indiserte populasjonen*

Intrakraniell blødning ble rapportert hos 1,4 % (10/710) av pasienter som var ApoE  $\epsilon$ 4 heterozygote og ikke-bærere etter behandling med donanemab sammenlignet med 0,8 % (6/728) av pasientene som fikk placebo. Av disse ble intracerebral blødning større enn 1 cm observert hos 0,4 % (3/710) av pasienter behandlet med donanemab og hos 0,3 % (2/728) av placebobehandlede pasienter. I tillegg ble fatal ARIA-H med samtidig intracerebral blødning rapportert hos en pasient med overfladisk siderose ved *baseline* behandlet med donanemab i den pivotale studien.

#### *ApoE $\epsilon$ 4 bærerstatus og risiko for ARIA*

I den pivotale studien var den totale forekomsten av ARIA lavere hos ikke-bærere (24,7 % donanemab vs. 12,0 % placebo) og heterozygote (37,6 % donanemab vs. 14,1 % placebo) enn hos homozygote (55,9 % donanemab vs. 21,9 % placebo). Blant pasienter som fikk donanemab forekom ARIA-E hos 15,7 % av ikke-bærerne og 23,2 % av heterozygote sammenlignet med 41,3 % av homozygote. Symptomatisk ARIA-E forekom hos 3,9 % av ikke-bærerne og 6,6 % av heterozygote sammenlignet med 8,4 % av homozygote. ARIA-H forekom hos 18,8 % av ikke-bærere og 32,5 % av heterozygote sammenlignet med 50,3 % av homozygote. Symptomatisk ARIA-H forekom hos 0,4 % av ikke-bærerne, hos 1,5 % av heterozygote og hos 1,4 % av homozygote. Alvorlig ARIA forekom hos 0,8 % av ikke-bærere og 1,8 % av heterozygote sammenlignet med 2,8 % av homozygote.

#### *Infusjonsrelaterte reaksjoner i den indiserte populasjonen*

I den pivotale placebokontrollerte studien ble infusjonsreaksjoner observert hos 8,3 % av pasientene behandlet med donanemab sammenlignet med 0,4 % som fikk placebo. Anafylaktisk reaksjon ble sjeldent rapportert (0,4 %). Alvorlige infusjonsreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner forekom hos 0,4 % av pasientene behandlet med donanemab sammenlignet med 0,1 % som fikk placebo.

Alle pasienter som rapporterte infusjonsrelaterte reaksjoner, hadde ADA. Høyere ADA-titer var assosiert med økt forekomst av infusjonsrelaterte reaksjoner/øyeblikkelige overfølsomhetsreaksjoner.

Selv om de kan oppstå når som helst, oppstod de fleste infusjons- og overfølsomhetsreaksjonene i løpet av de første fire dosene med donanemab. Behandlingsavbrudd hos pasienter behandlet med donanemab omfattet IRR (3,5 %), overfølsomhet (0,6 %) og anafylaktisk reaksjon (0,4 %), med ingen behandlingsavbrudd på grunn av disse hendelsene i placebogruppen.

Gjenoppstart av behandlingen førte til påfølgende IRR/overfølsomhetsreaksjoner hos ca. 46,9 % av pasientene, hvor alvorlighetsgrad og type symptomer vanligvis var tilsvarende som for den første hendelsen.

Profylaktiske legemidler før påfølgende infusjoner forhindret ikke tilbakevendende IRR.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er administrert enkeltdoser på opptil 40 mg/kg (ca. 2 800 mg til en person som veier 70 kg). ARIA-E oppstod hos 2 av 4 pasienter som fikk denne dosen, og gikk over. Ved overdosering kan MR-overvåking og støttende behandling startes ved behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, midler mot demens, ATC-kode: N06DX05

#### Virkningsmekanisme

Donanemab er et immunoglobulin gamma 1 (IgG1) monoklonalt antistoff med høy affinitet for en modifisert, N-terminal trunkert form av amyloid-beta (N3pE Aβ). Lave nivåer av N3pE Aβ finnes i amyloidplakk i hjernen og påvises ikke i plasma eller cerebrospinalvæske (CSF). Donanemab bindes til N3pE Aβ og bidrar til fjerning av plakk gjennom mikroglia-mediert fagocytose.

#### Farmakodynamiske effekter

Prosentandelen av pasienter behandlet med donanemab som oppnådde amyloid clearance (det vil si mindre enn 24,1 centiloider) i TRAILBLAZER-ALZ 2-studien var 32,5 % ved uke 24, 69,5 % ved uke 52 og 80,8 % ved uke 76 i den indiserte populasjonen.

I studien TRAILBLAZER-ALZ 2 var forskjellen mellom donanemab og placebo i endringen fra *baseline* amyloidnivå ved uke 76 statistisk signifikant i den indiserte populasjonen (- 89,24 centiloider).

I studien TRAILBLAZER-ALZ 6 ble det observert en tilsvarende reduksjon i amyloidplakk ved uke 24 for doseregimet på 350/700/1 050 mg, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke, sammenlignet med doseregimet på 700 mg ved de tre første infusjonene, etterfulgt 1 400 mg hver 4. uke, som ble undersøkt i den pivotale studien.

Eksposeringen av donanemab avtok med økende ADA-titer. Reduksjon av amyloid beta ble funnet uavhengig av ADA-titer. Det er ikke observert sammenheng mellom tilstedeværelsen av ADA og resultat for iADRS- eller CDR-SB-skalaene (se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Fase III-studie TRAILBLAZER-ALZ 2*

Sikkerhet og effekt av donanemab ble evaluert i en fase III-studie (TRAILBLAZER-ALZ 2). Det var en dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe-studie med pasienter i alderen 60 til 85 år som hadde tidlig symptomatisk AD (mild kognitiv svikt (MCI) grunnet AD eller mild AD-demens, MMSE-skår inkludert 20 til 28) og funn av amyloid beta-patologi bekreftet ved amyloid PET-skanning. Pasientene hadde også holdepunkter for patologisk tau-avleiring ved en PET-skanning med flortaucipir.

I denne studien ble 1 736 pasienter randomisert 1:1 til å motta 700 mg donanemab hver 4. uke for de første 3 dosene, deretter 1 400 mg hver 4. uke via intravenøs infusjon (N = 860) eller placebo (N = 876) i totalt opptil 72 uker. I den indiserte populasjonen ble 1 447 (83,4 %) pasienter randomisert. Doseringen fortsatte til studien var fullført eller til amyloidplakk var fjernet, definert som et plakknivå under 25 centiloider på to påfølgende amyloid PET-skanninger, eller én enkelt PET-skanning som viste et plakknivå på under 11 centiloider. Doseringsavbrudd var i tillegg tillatt ved behandlingsindusert ARIA. Pasienter som allerede fikk symptomatisk behandling (acetylkolinesterasehemmere (AChEI) og/eller NMDA-reseptorantagonisten memantin) ved studieoppstart, kunne fortsette denne behandlingen. Symptomatisk behandling kunne legges til eller endres under studien etter utprøvers skjønn. Studien ekskluderte pasienter med allerede eksisterende ARIA-E, flere enn 4 mikrobldninger, mer enn 1 område med overfladisk siderose, intracerebral blødning > 1 cm eller alvorlig hvit substans-sykdom.

Ved *baseline* var gjennomsnittsalderen (SD) 73 (6,2) år med en spredning fra 59 til 86 år, gjennomsnittsvekt (SD) var 71,7 kg (15,7), og pasientene hadde en gradvis og progressiv svekkelse av hukommelsesfunksjon i minst 6 måneder, med en gjennomsnittlig MMSE-skår (SD) på 22,29 (3,88). Ved *baseline* hadde 59,4 % en MMSE-skår < 24. 57,4 % var kvinner, 91,5 % hvite, 5,7 % av latinamerikansk eller hispanisk etnisitet, 6,0 % asiatiske og 2,3 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse. Av det totale antallet randomiserte pasienter var 29 % ApoE  $\epsilon$ 4 ikke-bærere, 54 % heterozygot og 17 % homozygot. 55,6 % av pasientene fikk AChEI, 20,3 % fikk memantin og 61,0 % fikk enten AChEI eller memantin. Gjennomsnittlig amyloid centiloid ved *baseline* var 102,5 (34,5). 68,2 % og 31,8 % tilhørte henholdsvis lav-middels og høy tau-kategorien. Totalt avbrøt 24,7 % av pasientene behandlingen i løpet av studien. Av disse var 29,3 % fra donanemabgruppen og 20,1 % fra placebogruppen.

Det var to primære analysepopulasjoner basert på tau PET-skanning med flortaucipir: 1) populasjon med lav-middels tau-nivå, og 2) total populasjon (lav-middels pluss høyt tau-nivå).

Det primære effektendepunktet var endring i kognisjon og funksjon målt med den integrerte skalaen for Alzheimers sykdom (iADRS) fra *baseline* til uke 76. iADRS er en integrert vurdering av kognisjon og daglig funksjon, som kombinerer elementer fra *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* (ADAS-Cog<sub>13</sub>: skår 0 – 85) og *Alzheimer's Disease Cooperative Study-instrumental Activities of Daily Living* (ADCS-iADL: skår 0 – 59), som måler kjernedomenene på tvers av alle kliniske stadier av AD. Total skår varierer fra 0 til 144, hvor lavere skår reflekterer dårligere kognitiv og funksjonell yteevne. Andre effektendepunkter inkluderte *Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes* (CDR-SB), ADAS-Cog<sub>13</sub> og ADCS-iADL.

Viktige funn fra studien for den indiserte populasjonen i en post hoc-analyse med en konservativ metode for håndtering av manglende data er presentert i tabell 4 nedenfor.

For den totale populasjonen, ved bruk av samme konservative metode, var forskjellene mellom donanemab og placebo i endring fra *baseline* var 2,38 (95 % KI: 0,985, 3,782) for iADRS, og -0,61 (95 % KI: -0,850, -0,366) for CDR-SB. Effekten var tilsvarende i den totale og den indiserte begrensede populasjonen.

**Tabell 4: Resultater fra effektanalyser for donanemab-studien TRAILBLAZER-ALZ 2 ved uke 76, den indiserte populasjonen (ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere) ved bruk av konservativ metode for håndtering av manglende data<sup>a</sup>**

| Klinisk endepunkt                              | ApoE ε4 heterozygote og ikke-bærere |                 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
|                                                | Dona N = 717                        | Placebo N = 730 |
| <b>iADRS (MMRM)</b>                            |                                     |                 |
| Gjennomsnittlig <i>baseline</i> (SD)           | 104,35 (14,23)                      | 103,48 (14,23)  |
| LS gjennomsnittlig endring fra <i>baseline</i> | -10,82                              | -13,47          |
| Forskjell fra placebo (95 % KI)                | 2,65 (1,04, 4,26)                   |                 |
|                                                |                                     |                 |
| <b>CDR-SB (MMRM)</b>                           |                                     |                 |
| Gjennomsnittlig <i>baseline</i> (SD)           | 3,97 (2,10)                         | 3,98 (2,08)     |
| LS gjennomsnittlig endring fra <i>baseline</i> | 1,73                                | 2,42            |
| Forskjell fra placebo (95 % KI)                | -0,69 (-0,95, -0,43)                |                 |
|                                                |                                     |                 |
| <b>ADAS-Cog<sub>13</sub> (MMRM)</b>            |                                     |                 |
| Gjennomsnittlig <i>baseline</i> (SD)           | 28,53 (8,88)                        | 29,14 (8,98)    |
| LS gjennomsnittlig endring fra <i>baseline</i> | 5,67                                | 7,03            |
| Forskjell fra placebo (95 % KI)                | -1,35 (-2,19, -0,51)                |                 |
|                                                |                                     |                 |
| <b>ADCS-iADL (MMRM)</b>                        |                                     |                 |
| Gjennomsnittlig <i>baseline</i> (SD)           | 47,84 (7,90)                        | 47,65 (7,97)    |
| LS gjennomsnittlig endring fra <i>baseline</i> | -4,91                               | -6,37           |
| Forskjell fra placebo (95 % KI)                | 1,46 (0,50, 2,42)                   |                 |

Forkortelser: ApoE ε4 = allel subtype 4 av genet som koder for apolipoprotein klasse E, CDR-SB = *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes*, KI = konfidensintervall, Dona = donanemab, iADRS = integrert *Alzheimers Disease Rating Scale*, LS= *Least Square* (minste kvadraters metode), MMRM = mixed modell for gjentatte målinger, N = antall deltakere, SD = standard avvik.

<sup>a</sup> Analyser utført i ITT-populasjon (intent-to-treat) som inkluderte alle randomiserte deltakere; Post hoc-sensitivitetsanalyser ved bruk av konservative metoder for håndtering av manglende data («*multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference*»).

#### Lav-medium tau-populasjon

I lav-medium tau-populasjonen (588 pasienter som fikk donanemab mot 594 pasienter som fikk placebo), ved bruk av en konservativ metode for håndtering av manglende data, var LS gjennomsnittlig forskjell mellom donanemab og placebo 3,15 (32,2 %) (95 % KI: 1,738, 4,557) for iADRS, og -0,61 (32,0 %) (95 % KI: -0,891, -0,330) for CDR-SB ved uke 76.

#### Høy tau-populasjonen

I en post-hoc-analyse i høy-tau-populasjonen, (271 pasienter som fikk donanemab mot 281 pasienter som fikk placebo), ved bruk av en konservativ metode for håndtering av manglende data, var LS gjennomsnittlig forskjell mellom donanemab og placebo 0,41 (2,1 %) (95 % KI: -2,518, 3,338) for iADRS, og -0,54 (16,0 %) (95 % KI: -1,014, -0,066) for CDR-SB ved uke 76.

#### Fase III studie TRAILBLAZER-ALZ 6

Donanemab doseregimet på 350/700/1 050 mg, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke ble evaluert i en fase IIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos voksne som

hadde tidlig symptomatisk AD (MCI pga. AD eller mild AD-demens, MMSE skår inkludert fra 20 til og med 28) og funn av amyloid beta-patologi bekreftet ved amyloid PET-skanning.

843 pasienter ble randomisert i et 1:1:1:1 forhold i fire donanemab doseregimer i totalt 72 uker: 700 mg ved de første tre infusjonene, deretter 1 400 mg hver 4. uke (n = 207), eller en av tre alternative donanemab doseregimene (inkludert doseregime: 350/700/1 050 mg, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke; n = 212), med samme totale legemiddel administrert i alle doseregimene.

Det primære endepunktet i studien var andelen deltakere med enhver forekomst av ARIA-E innen uke 24. Resultatene viste at 14 % av pasientene som fikk 350/700/1 050 mg, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke, sammenlignet med 24 % som fikk 700/700/700 mg, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke, opplevde ARIA-E innen uke 24, en 41 % lavere relativ risiko. Tilsvarende reduksjoner i amyloid plakk ble sett etter 24 uker ved alle doseregimer.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultatene av studier med donanemab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av Alzheimer's sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Donanemab skal kun administreres intravenøst.

### Distribusjon

Etter intravenøs administrering elimineres donanemab via bifasisk eliminasjon. Det sentrale distribusjonsvolumet er 3,36 liter med 18,7 % interindividuell variasjon. Det perifere distribusjonsvolumet er 4,83 liter, med 93,9 % interindividuell variasjon. I en klinisk farmakologistudie ble forholdet mellom konsentrasjon i cerebrospinalvæske og serum observert til å være omtrent 0,2 %.

### Biotransformasjon

Donanemab er et monoklonalt antistoff og forventes å bli brutt ned til små peptider og aminosyrer via katabolske veier på samme måte som endogent IgG. Det forekommer derfor ingen metabolsk hemming eller induksjon av enzymatiske veier. Det forventes ikke at donanemab blir metabolisert via cytokrom P450-systemet med legemiddelmetaboliserende enzymer som er ansvarlige for metabolismen og eliminasjonen av små molekyler, og vil derfor ikke gi noen aktive metabolitter.

### Eliminasjon

Halveringstiden til donanemab er ca. 12,1 dager. Donanemabclearance er 0,0255 liter/time (24,9 % interindividuell variasjon).

### Linearitet/ikke-linearitet

Donanemab viste en doseproporsjonal økning og tidslinearitet i serumeksponering innen doseområdet 350 mg til 1 400 mg.

### Andre intrinsiske faktorer

Farmakokinetikken til donanemab ble ikke påvirket av alder (54 – 88 år), kjønn (55,0 % kvinner) eller etnisitet (89,9 % hvite, 6,3 % asiatiske, 2,9 % mørkhudede av afrikansk avstamning og 0,3 % amerikansk indianer eller annen), basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Selv om det ble

vist at kroppsvekt (variasjon 39 til 157 kg, gjennomsnittlig 74 kg) påvirket både clearance og distribusjonsvolum, tyder ikke resultatet av endringene på behov for dosejustering.

### Immunogenisitet

Donanemab-clearance økte lineært med logaritmen til ADA-titer. Denne økningen i clearance med titer førte til en 17 % reduksjon i  $AUC_{\tau,ss}$  og en 31 % reduksjon i legemiddelkonsentrasjonen før neste dose ( $C_{trough,ss}$ ) (se pkt. 4.4 og 5.1). Selv om eksponeringen for donanemab avtok med økende ADA-titer, var utviklingen av ADA ikke assosiert med tap av klinisk effekt av donanemab.

### Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Nedsatt nyre- og leverfunksjon påvirket ikke PK for donanemab basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Modellbaserte eksponerings-responsanalyser viste at behandling med donanemab var assosiert med en redusert klinisk tilbakegang målt ved iADRS og CDR-SB. Det ble også observert en sammenheng mellom reduksjon i amyloid beta-plakk fra *baseline* og klinisk tilbakegang for iADRS og CDR-SB.

Det ble i tillegg sett en modellbasert sammenheng mellom behandling med donanemab og ARIA-E, og det ble identifisert risikofaktorer som ApoE  $\epsilon$ 4-genotype, antall mikrobldninger ved *baseline* og tilstedeværelse av overfladisk siderose ved *baseline*.

Under en behandlingsfri periode begynte amyloid PET-verdier å øke med en median hastighet på 2,80 centiloider per år.

I enkeldoser fra 350 til 2 800 mg (ca. 2 ganger dosen på 1 400 mg for 70 kg kroppsvekt undersøkt i den pivotale studien), og gjentatte doser på 350 til 1 400 mg økte eksponeringen ( $C_{max}$  og AUC) proporsjonalt. Lignende eksponering ble observert for donanemab doseregime på 350/700/1 050 mg, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke, sammenlignet med doseregime på 700 mg ved de tre første infusjonene, etterfulgt av 1 400 mg hver 4. uke, som viste klinisk effekt i den pivotale studien.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering. Det er ikke utført dyrestudier med donanemab for å undersøke potensiell karsinogenitet, genotoksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

En helhetsvurdering av alle tilgjengelig data, inkludert evaluering av biologisk mål (kun lokalisert i avleirede A $\beta$ -plakk), preparatets natur (høy spesifisitet for det monoklonale antistoffet overfor målet og sammensetning av naturlig forekommende aminosyrer og monosakkarider), virkningsmekanismen (fagocytisk fjerning av amyloidplakk i CNS) og fraværet av effekter i toksikologistudier, antyder en lav risiko for reproduksjonstoksisitet eller karsinogenitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Sitronsyre (E 330)  
Polysorbat 80 (E 433)  
Natriumsitrat (E 331)  
Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Kisunla inneholder polysorbat 80. Polysorbater er kjent for å øke ekstraksjon hastigheten av di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylklorid (PVC). Utstyr som brukes til tilberedning og administrering av donanemaboppløsning bør være fri for DEHP.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

### Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C) inntil bruk.

Kan oppbevares utenfor kjøleskap i opptil 3 dager ved romtemperatur (ved høyst 25 °C).

Hetteglasset skal oppbevares i ytteresken for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses eller ristes.

### Fortynnet oppløsning til infusjon

Den ferdig tilberedte oppløsningen skal brukes umiddelbart.

Hvis den ikke brukes umiddelbart, oppbevar donanemaboppløsningen i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 72 timer eller i opptil 12 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C), forutsatt at fortynningen er utført med aseptiske teknikker.

Oppbevaringstiden inkluderer infusjonsvarigheten.

Donanemab ferdig tilberedt oppløsning skal ikke fryses.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Kisunla leveres i klart glass type 1, 20 ml, enkeltdose hetteglass, med en klorbutylelastomerpropp og aluminiumsforsegling med en polypropylenhette, pakket enkeltvis i en eske.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass og multipakninger som inneholder 2 (2 pakker à 1) hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kisunla inneholder polysorbat 80. Det må derfor benyttes utstyr av egnede materialer til tilberedning og administrering (se pkt. 6.2). Donanemab oppløsning for infusjon skal tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk:

La donanemab nå romtemperatur i ca. 30 minutter før tilberedning.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering, når oppløsning og beholder tillater det. Ikke bruk donanemab hvis oppløsningen er uklar eller det er synlige partikler.

Etter fortynning og tilberedning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (se tabell 5), administreres donanemab som en intravenøs infusjon.

**Tabell 5: Tilberedning av donanemab**

| Kisunla dose (mg) | Kisunla volum (ml) | Volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon (ml) | Endelig volum av fortynnet oppløsning for infusjon (ml) | Endelig konsentrasjon av fortynnet oppløsning (mg/ml) <sup>a</sup> |
|-------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 350 mg            | 20 ml              | 15 ml til 67,5 ml                                                    | 35 ml til 87,5 ml                                       | 350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) til 350 mg/35 ml (10 mg/ml)               |
| 700 mg            | 40 ml <sup>b</sup> | 30 ml til 135 ml                                                     | 70 ml til 175 ml                                        | 700 mg/175 ml (4 mg/ml) til 700 mg/70 ml (10 mg/ml)                |
| 1 050 mg          | 60 ml <sup>c</sup> | 45 ml til 202,5 ml                                                   | 105 ml til 262,5 ml                                     | 1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) til 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)         |
| 1 400 mg          | 80 ml <sup>d</sup> | 60 ml til 270 ml                                                     | 140 ml til 350 ml                                       | 1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) til 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)           |

<sup>a</sup> endelig konsentrasjon av 4 mg/ml til 10 mg/ml

<sup>b</sup> 2 hetteglass med Kisunla

<sup>c</sup> 3 hetteglass med Kisunla

<sup>d</sup> 4 hetteglass med Kisunla

Vend infusjonsposen forsiktig for å blande.

Administrer den fortynnete oppløsningen over en periode på minst 30 minutter. Administrer hele infusjonsløsningen.

Ved slutten av infusjonen skal infusjonslinjen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Observer pasienten i minst 30 minutter etter infusjonen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/25/1926/001  
EU/1/25/1926/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG  
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
  - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- 
- Andre risikominimeringsaktiviteter

Før markedsføring av Kisunla i hver medlemsstat, skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale legemiddelmyndighet om innholdet og formatet opplæringsmateriellet, inkludert

kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også avtale detaljene i programmet for kontrollert tilgang (CAP).

Programmet for kontrollert tilgang har til hensikt å fremme sikker og effektiv bruk av donanemab ved å bekrefte riktig seleksjon av pasienter basert på relevant indikasjon eller diagnose, den genetiske profilen og tilgjengelig MR. Alle pasienter vil bli registrert i CAP-registreringssystemet før oppstart av donanemab-behandling.

Opplæringsmaterialet er rettet mot å utdanne helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner om muligheten og risikofaktorer for utvikling av ARIA (-E/-H), inkludert tegn, symptomer og behandling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hver medlemsstat der Kisunla markedsføres, før og etter lansering, har alle helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å foreskrive/motta Kisunla tilgang til/får utlevert følgende opplæringsmateriell:

- Opplæringsmateriell for helsepersonell
- Pasientkort

#### **Opplæringsmateriell for helsepersonell:**

Opplæringsmateriell for forskrivere og radiologer skal inneholde en veiledning for helsepersonell og en sjekkliste for forskriver, inkludert følgende hovedpunkter:

#### **Veiledning for helsepersonell:**

- Informasjon om betingelsene for donanemab CAP. For å sikre tilstrekkelig håndtering av pasienter som behandles med donanemab, bør behandlingen administreres under tilsyn av et tverrfaglig team som er opplært i overvåking og håndtering av ARIA og har erfaring med å oppdage og håndtere infusjonsrelaterte reaksjoner.
- Bruk av donanemab kan forårsake ARIA (-E eller -H), og pasienter skal rådes til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom det oppstår tegn eller symptomer som tyder på ARIA.
- Symptomer på ARIA kan inkludere, men er ikke begrenset til, hodepine, oppkast, ustøhet, svimmelhet, skjelving, forvirring, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forverring av kognitiv funksjon, endring i bevissthetstilstand og anfall, som kan ligne på slag eller slag-lignende symptomer.
- ARIA -E og -H kan begge klassifiseres som milde, moderate eller alvorlige basert på MR, og som symptomatisk eller asymptomatisk basert på de kliniske symptomene. De mest alvorlige ARIA-reaksjonene oppstod innen 12 uker etter oppstart av behandling. Standard støttende behandling, inkludert kortikosteroider, kan vurderes ved ARIA-E.
- Risikofaktorer for ARIA -E eller -H inkluderer cerebral mikrobldning før behandling, overfladisk siderose og ApoE ε4-bærerstatus (homozygote er mer utsatt enn heterozygote) sammenlignet med ikke-bærere. Donanemab er indisert til pasienter som er heterozygote for eller ikke-bærere av ApoE ε4
- Testing for ApoE ε4-bærerstatus er obligatorisk før oppstart av behandling med donanemab for å få informasjon om risikoen for å utvikle ARIA.
- Behandling med donanemab skal startes eller fortsettes i henhold til indikasjon og kontraindikasjonene beskrevet i henholdsvis pkt. 4.1 og 4.3 i preparatomtalen.
- Doseringsanbefalinger og seponering av behandling hos pasienter med ARIA-E og ARIA-H bør følges som beskrevet i pkt. 4.2 i preparatomtalen.
- Hendelser med ARIA-H og intracerebral blødning større enn 1 cm er rapportert hos pasienter som får behandling med donanemab. Forsiktighet bør utvises når det vurderes å gi antitrombotika eller et trombolytisk middel til en pasient som allerede får behandling med donanemab, da dette kan øke risikoen for blødning i hjernen som beskrevet i pkt. 4.4 i preparatomtalen.
- Behandling med donanemab skal ikke startes hos pasienter med pågående antikoagulasjonsbehandling

- ARIA bør vurderes i differensialdiagnosen hos pasienter med slag-lignende symptomer.
- ARIA kan forårsake fokale nevrologiske utfall lignende de som observeres ved iskemisk slag. Leger som behandler iskemisk slag bør vurdere om slike symptomer kan skyldes ARIA før trombolytisk behandling gis til en pasient som behandles med donanemab. MR eller identifisering av vaskulær okklusjon kan bidra til å vise at det er iskemisk slag snarere enn ARIA som er årsaken, og gi grunnlag for bruk av trombolytika eller trombektomi når det er hensiktsmessig.
- Formålet med og bruken av pasientkortet, inkludert viktigheten av å ha kortet tilgjengelig til enhver tid og å gi det til helsepersonell i nødssituasjoner.

### **Sjekkliste til forskriver:**

#### **Før oppstart av behandlingen:**

- Oppstart av behandling med donanemab hos alle pasienter skal skje samlet gjennom «EU CAP registreringssystem» som er implementert som en del av et kontrollert tilgangsprogram.
- Testing av ApoE ε4-bærerstatus er obligatorisk for å få informasjon om risikoen for å utvikle ARIA. Bruk av donanemab hos pasienter som er ApoE ε4 homozygotebærere er ikke indisert (se pkt. 4.1 i preparatomtalen).
- Pasienter som behandles med donanemab skal få pasientkortet og bli informert om risikoene ved bruk av dette legemidlet.
- Tilstedeværelse av amyloid beta-patologi og en klinisk diagnose av enten mild kognitiv svikt på grunn av AD eller mild AD-demens bør bekreftes før oppstart av behandling med donanemab.
- MR skal utføres ved *baseline* (innen 6 måneder før oppstart av behandling) for risikofaktorer for ARIA, inkludert tilstedeværelse av cerebral mikrobldning og overfladisk siderose. Bruk av donanemab hos pasienter med flere enn 4 mikrobldninger eller overfladisk siderose er kontraindisert.
- Behandling med donanemab skal ikke startes i henhold til kontraindikasjonene beskrevet i pkt. 4.3 i preparatomtalen.

#### **Overvåking under behandlingen:**

- Behandlingen bør opprettholdes inntil amyloidplakk er fjernet (f.eks. etter 6 eller 12 måneder, se pkt. 5.1 i preparatomtalen) som bekreftet ved bruk av en validert metode. Maksimal behandlingsvarighet er 18 måneder, som ikke bør overskrides selv om plakkclearance ikke er bekreftet
- MR bør utføres før andre dose, før tredje dose, før fjerde dose- og før syvende dose. En ekstra MR etter ett års behandling (før 12. dose) bør utføres hos pasienter med ARIA risikofaktorer, som ApoE ε4 heterozygote, og hos pasienter som har hatt ARIA-hendelser tidligere i behandlingen.
- Ved ARIA bør doseringsavbrudd følges som beskrevet i pkt. 4.2 i preparatomtalen. Ytterligere MR er indisert hvis ARIA-symptomer oppstår. En oppfølgende MR for å vurdere oppløsning (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H) skal tas 2 til 4 måneder etter første identifikasjon.
- Standard støttende behandling, inkludert kortikosteroider, kan vurderes ved ARIA-E.
- Gjenopptakelse av dosering eller permanent seponering etter ARIA-E-oppløsning og ARIA-H-stabilisering bør bestemmes utfra klinisk vurdering, inkludert en ny vurdering av risikofaktorer.
- Donanemab skal avbrytes permanent etter alvorlig ARIA-E, alvorlig ARIA-H, intrakraniell blødning større enn 1 cm, eller ved tilbakevendende symptomatiske eller radiografiske moderate eller alvorlige ARIA-hendelser.

### **Pasientkort:**

#### **Hovedpunkter rettet mot pasient/omsorgsperson:**

- Pasientkortet bør alltid oppbevares hos pasienten/omsorgspersonen, og det bør deles med annet helsepersonell som er involvert i behandlingen, samt i nødssituasjoner.
- Behandling med donanemab kan føre til amyloid-relaterte bildeabnormiteter (ARIA).

- Symptomer på ARIA kan inkludere hodepine, forvirring, svimmelhet, synsforstyrrelser, kvalme, problemer med å kommunisere (afasi), svakhet eller anfall.
- Pasienter bør søke medisinsk hjelp eller råd dersom det oppstår symptomer på ARIA.
- Nødkontaktinformasjon til familiemedlem eller omsorgsperson.
- Kontaktinformasjon til forskrivende lege.

Hovedpunkter rettet mot helsepersonell involvert i pasientens behandling:

- ARIA (påvist ved MR) kan forårsake fokale nevrologiske utfall lignende de som observeres ved iskemisk slag. Siden ARIA forekommer hyppigere i de første 6 månedene av behandlingen med donanemab, bør klinikere som behandler iskemisk slag vurdere om slike symptomer kan skyldes ARIA før trombolytisk terapi gis til en pasient som behandles med donanemab (for ytterligere detaljer, se preparatomtalen for Kisunla pkt. 4.4 ARIA og Samtidig antitrombotisk behandling).

### **Program for kontrollert tilgang**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene i et program for kontrollert tilgang med hver nasjonale legemiddelmyndighet, og må implementere et slikt program nasjonalt for å sikre, at programmet for kontrollert tilgang (CAP) fremmer sikker og effektiv bruk av donanemab.

Programmet for kontrollert tilgang inkluderer følgende nøkkelp prinsipper, som vil bli innlemmet i hvert system i alle medlemsstatene. Disse er:

- (1) begrense tilgangen til donanemab til forhåndsutvalgte sentre og
- (2) implementering av et registreringssystem for å hjelpe helsepersonell med
  - i. å vurdere pasientens egnethet,
  - ii. gi rask referanse til undervisningsmaterieell, og
  - iii. bekrefte etterlevelse av materialene.

CAP gir mulighet for forhåndsvalg av sentre med nødvendige kriterier, forskrivere som kan vurdere kvalifisering for donanemab, tilgang til en validert metode for å vurdere hjerneamyloidpatologi, tilgang til IV-infusjoner, tilgang til MR [planlagt og ikke-planlagt] for å overvåke for ARIA, og tilgang til ApoE ε4-tester). Dette vil bli fulgt av legemiddeldistribusjon til apotek for disse utvalgte sentrene med tilknyttede forskrivere, som har mottatt utdanningsmaterieell for helsepersonell om donanemab-behandling. Forskrivere ved disse sentrene vil, før en pasient får donanemab, bruke registreringssystemet til

- å bekrefte, motta og forstå den nødvendige opplæringsveiledningen for helsepersonell,
- bekrefte at den (anonymiserte) pasienten oppfyller de nødvendige kvalifikasjonskriteriene for forskrivning,
- og verifisere at pasienten har blitt veiledet om risikoen ved donanemab og gitt pasientkortet.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

| Beskrivelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Forfallsdato                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Sikkerhetsregister for å karakterisere ARIA hos pasienter behandlet med donanemab</b><br>Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre en observasjonsregisterstudie for å gi sikkerhetsdata om donanemab i rutinemessig praksis, med fokus på å karakterisere forekomst og alvorlighetsgrad av symptomatisk ARIA (primært mål) og asymptomatisk ARIA (sekundært mål). | Sluttrapport:<br>31. desember<br>2031 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <p>Pasienter med ARIA-hendelser vil bli fulgt for å vurdere intervensjoner og oppløsning (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H) tidslinjer, samt langsiktige kognitive utfall og innvirkning på sykdomsprogresjon. I tillegg vil forekomsten av overfølsomhetshendelser og intrakraniell blødning bli beskrevet. Intrakraniell blødning vil også bli evaluert i undergruppen av pasienter som får samtidig antitrombotisk eller trombolytisk behandling.</p>                                                                                                                                    |                                                |
| <p><b>Sekundær databasestudie for å karakterisere pasienter behandlet med donanemab</b></p> <p>Innehaver av markedsføringstillatelsen skal utføre en observasjonskohortstudie ved hjelp av sekundære databaser som tar sikte på å gi data om donanemab i rutinemessig praksis. Fokuset i denne studien er å karakterisere forekomsten av overfølsomhetshendelser og intrakranielle blødningshendelser, beskrive bruk av donanemab og vurdere tiltak som MR-mottak, pasientpopulasjon behandlet og doseringsparadigmer for å støtte vurdering av effektiviteten av risikominimeringstiltak.</p> | <p>Sluttrapport:<br/>31. desember<br/>2030</p> |

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE - HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kisunla 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
donanemab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: sitronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumsitrat (E 331), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

350 mg/20 ml

1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Kun til engangsbruk.

Skal ikke ristes.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/25/1926/001

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER&lt;, DONASJONS- OG PRODUKTKODER&gt;</b> |
|------------------------------------------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Fritatt fra krav om blindeskrift.

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE FOR MULTIPAKNING (med blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kisunla 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
donanemab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: sitronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumsitrat (E 331), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

350 mg/20 ml

Multipakning: 2 (2 pakninger à 1) hetteglass.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Kun til engangsbruk.

Skal ikke ristes.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.  
Skal ikke fryses.

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/25/1926/002

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER&lt;, DONASJONS- OG PRODUKTKODER&gt;</b> |
|------------------------------------------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Fritatt fra krav om blindeskrift.

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INTERMEDIÆR ESKE MED MULTIPAKNING (uten blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kisunla 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
donanemab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: sitronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumsitrat (E 331), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 20 ml. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Kun til engangsbruk.

Skal ikke ristes.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/25/1926/002

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER&lt;, DONASJONS- OG PRODUKTKODER&gt;</b> |
|------------------------------------------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Fritatt fra krav om blindeskrift.

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Kisunla 350 mg sterilt konsentrat  
donanemab  
Til i.v. bruk etter fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

350 mg/20 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Kisunla 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning donanemab**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Kisunla er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Kisunla
3. Hvordan Kisunla blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kisunla
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Kisunla er og hva det brukes mot**

Virkestoffet i Kisunla er donanemab. Det tilhører en legemiddelgruppe kjent som midler mot demens. Donanemab er et monoklonalt antistoff og fungerer som et protein som kroppen din lager naturlig. Donanemab gjenkjenner og binder seg spesifikt til et protein som kalles amyloid beta, som er involvert i Alzheimers sykdom. Ved å binde de amyloide beta-proteinene stimuleres kroppens immunsystem og vil fjerne dem.

Kisunla brukes til å bremse utviklingen av Alzheimers sykdom hos voksne med unormal opphopning av amyloid beta-proteiner i hjernen, som har enten mild kognitiv svikt (vansker med å tenke, huske og ta avgjørelser) eller mild demens (tap av intellektuell funksjon) pga. Alzheimers sykdom, og som er bærere av én enkelt genvariant kalt apolipoprotein E4, også kjent som ApoE ε4, eller hos voksne som ikke har dette genet. Legen vil utføre tester for å sikre at Kisunla er riktig behandling for deg.

#### **2. Hva du må vite før du blir gitt Kisunla**

**Bruk ikke Kisunla**

- dersom du er allergisk overfor donanemab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tidligere har hatt blødning i hjernen, eller hvis magnetisk resonanstomografi (MR) viser små flekker av blødning eller væske i hjernen.
- dersom du har et ukontrollert blødningsproblem.
- dersom du bruker legemidler for å forhindre blodpropp (antikoagulantia).
- dersom du har forandringer og skader i hjernens hvite substans, det bleke vevet som inneholder nervefibre (trådlignende strukturer).
- dersom du har ukontrollert høyt blodtrykk
- hvis du ikke kan ta en MR, fordi du lever med frykt for lukkede rom (klaustrofobi), du har metallimplantater eller du har blitt implantert med en metallhjerterytmestyringsenhet (pacemaker).

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Kisunla.

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Si umiddelbart ifra til helsepersonellet som gir deg Kisunla dersom du opplever en allergisk reaksjon under eller kort tid etter at du har fått infusjonen (drypp) av Kisunla. Disse symptomene inkluderer rødhet, frysninger, kvalme, oppkast, svette, hodepine, tetthet i brystet, kortpustethet og endringer i blodtrykket (se også avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

### Amyloid-relaterte bildeabnormaliteter (ARIA)

Kisunla kan forårsake alvorlige bivirkninger som kalles amyloid-relaterte bildeabnormaliteter (ARIA). Det finnes to former for ARIA:

- Opphopning av væske i ett eller flere områder av hjernen (ARIA-E).
- Blødningsflekker i hjernen, eller på overflaten av hjernen (ARIA-H).

ARIA er en bivirkning som vanligvis oppstår tidlig i behandlingen, som regel innen de første 24 ukene. De fleste opplever ingen symptomer. Det har imidlertid forekommet tilfeller av ARIA med alvorlige symptomer under behandling med Kisunla, noen av disse tilfellene har ført til dødsfall. Disse tilfellene oppstod vanligvis innen de første 12 ukene av behandlingen.

Symptomer på ARIA inkluderer hodepine, forvirring, kvalme, oppkast, tap av balanse, svimmelhet, skjelving, synsforandringer, taleforstyrrelser, kramper (anfall).

## **Snakk med lege umiddelbart dersom du får symptomer som kan være tegn på ARIA.**

ARIA er synlig på en MR-undersøkelse av hjernen. Legen din vil henvise deg til MR-undersøkelser innen 6 måneder før du starter behandlingen, før den andre dosen, før den tredje dosen, før den fjerde dosen og før den syvende dosen. En MR før den tolvte dosen (etter ett års behandling) bør utføres hvis du bærer en kopi av ApoE ε4-genet eller hvis du har hatt ARIA under behandlingen. Hvis du har symptomer på ARIA, kan ytterligere MR-undersøkelser utføres når som helst under behandlingen.

Avhengig av resultatene av MR-undersøkelsen, kan legen din avbryte behandlingen med Kisunla. Dette kan være midlertidig eller permanent.

### Genetiske risikofaktorer for ARIA

Noen personer er bærer av et bestemt gen som kalles apolipoprotein E4 (ApoE ε4). Disse personene kan ha høyere risiko for å utvikle ARIA. Legen vil teste om du er bærer av ApoE ε4 før du starter behandlingen med Kisunla.

### Andre risikofaktorer for ARIA

Personer som tidligere har hatt en blødning i hjernen kan ha høyere risiko for å utvikle ARIA. Legen din vil henvise deg til en MR-undersøkelse for å sjekke dette før behandling med Kisunla kan starte.

### Test for tau

Hvis det anses som nødvendig, vil legen din utføre en test for et protein som kalles tau. Tau er et protein i hjernen som også er involvert i Alzheimers sykdom. Fra et visst nivå av dette proteinet kan Kisunla ha bedre effekt.

## **Barn og ungdom**

Kisunla skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år. Bruk av Kisunla har ikke blitt undersøkt hos denne aldersgruppen.

### Downs syndrom

Kisunla skal ikke brukes hos pasienter med Downs syndrom med forbundet Alzheimers sykdom. Kisunla er ikke undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Kisunla**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å informere lege eller apotek før du får Kisunla dersom du bruker legemidler (kalt antikoagulantia) for å forhindre dannelsen av blodpropp. Kisunla må ikke brukes sammen med disse legemidlene.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Effekten av Kisunla hos gravide kvinner er ikke kjent. Bruk av Kisunla under graviditet bør unngås.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Enkelte bivirkninger av Kisunla, slik som symptomer på ARIA (f.eks. synsforstyrrelser, endret bevissthet og anfall), kan ha påvirkning på pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Kisunla inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 46 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose på 1 400 mg. Dette tilsvarer 2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Før du blir gitt Kisunla blir det blandet med en oppløsning som kan inneholde natrium. Snakk med legen dersom du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

### **Kisunla inneholder polysorbat 80**

Dette legemidlet inneholder 16 mg polysorbat 80 i hver dose på 1 400 mg. Dette tilsvarer ca. 0,23 mg/kg. Polysorbater kan gi allergiske reaksjoner. Fortell legen din hvis du har kjente allergier.

### **Pasientkort**

Legen din vil gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon. Det er viktig at du alltid har med deg pasientkortet og viser det til partneren din eller omsorgspersoner. Pasientkortet skal vises til annet helsepersonell som er involvert i behandlingen din, også i nødssituasjoner.

## **3. Hvordan Kisunla blir gitt**

Kisunla vil bli gitt til deg av helsepersonell. Før du starter behandling med Kisunla, skal du ha tatt en MR-undersøkelse av hjernen i løpet av de siste 6 månedene, og du vil bli testet om du er en bærer av ApoE ε4 (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler).

### Dose

Når du starter behandling med Kisunla, vil du få en dose på 350 mg ved den første infusjonen, 700 mg dose ved den andre infusjonen, og 1 050 mg dose i den tredje infusjonen, én gang hver fjerde uke. Dosen økes deretter til 1 400 mg som gis én gang hver fjerde uke.

Kisunla gis som et drypp inn i en blodåre (vene) i armen din (intravenøs infusjon) over minst 30 minutter. Etter hver infusjon vil du bli overvåket for allergiske reaksjoner i minst 30 minutter.

### **Når skal du avslutte behandlingen med Kisunla**

Legen vil bestemme hvor lenge du skal behandles med Kisunla. Total varighet av behandling med Kisunla bør imidlertid ikke overstige 18 måneder.

### **Dersom du blir gitt for mye av Kisunla**

Dette legemidlet vil bli gitt av helsepersonell. Kontakt legen dersom du tror at du har fått for mye Kisunla ved et uhell.

### **Dersom du har glemt eller går glipp av en dose Kisunla**

Dersom du glemmer eller går glipp av en time for å få Kisunla, bestill ny time så snart som mulig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Si ifra til legen umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:**

**Flere enn 1 av 10 personer** kan få følgende bivirkning:

Tilfeller av ARIA som resulterte i alvorlige symptomer, noen av disse tilfellene har vært dødelige. Symptomer inkluderer hodepine, forvirring, kvalme, oppkast, tap av balanse, svimmelhet, skjelving, synsforandringer, taleforstyrrelser, ørhet, endringer i bevissthet, anfall.

**Opptil 1 av 100 personer** kan oppleve følgende bivirkning:

En allergisk reaksjon under eller kort tid etter at du får dette legemidlet. Symptomer inkluderer rødme, frysninger, kvalme, svette, hodepine, tetthet i brystet, pustevansker, muskelsmerter, endringer i blodtrykket.

Infusjonen skal stanses umiddelbart dersom noen av disse symptomene inntreffer i løpet av infusjonen.

##### Bivirkninger

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hevelse eller væskeansamling i hjernen (ARIA-E)
- Blødning eller opphopning av jern i hjernen (ARIA-H)
- Hodepine

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Blødning i hjernen
- Kvalme
- Oppkast
- Allergiske reaksjoner og andre reaksjoner på grunn av infusjonen

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, ørhet, raske hjerteslag, svetting og bevisstløshet (anafylaktisk reaksjon).

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Kisunla

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses eller ristes.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kisunla kan oppbevares utenfor kjøleskap i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i inntil 3 dager.

Dette legemidlet skal ikke brukes dersom oppløsningen er uklar eller har synlige partikler.

Kisunla skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet er ansvarlige for å kaste ubrukt legemiddel på korrekt måte. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Kisunla**

- Virkestoff er donanemab.  
Hvert hetteglass inneholder 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er sitronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumsitrat (E 331), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Kisunla ser ut og innholdet i pakningen**

Kisunla konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en oppløsning i et klart hetteglass. Fargen på oppløsningen kan variere fra fargeløs til svakt gul eller svakt brun. Pakningsstørrelser med 1 hetteglass og multipakninger med 2 (2 pakninger à 1) hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Eli Lilly Nederland B.V  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Nederland

### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

### Fortynning før intravenøs infusjon

1. Tilbered infusjonsvæske, oppløsning ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten til den ferdige tilberedte oppløsningen.
2. La donanemab nå romtemperatur i ca. 30 minutter før tilberedning.
3. Inspiser innholdet i hetteglasset. Konsentratet skal være gjennomsiktig, fargeløs til svakt gul eller svakt brun og uten synlige partikler, hvis ikke skal det kasseres.
4. Trekk opp det nødvendige volumet med donanemab ved bruk av en kanyle med passende størrelse og overfør til en infusjonspose.
  - Til 350 mg donanemab: 20 ml
  - Til 700 mg donanemab: 40 ml
  - Til 1 050 mg donanemab: 60 ml
  - Til 1 400 mg donanemab: 80 mlKonsentratet skal kun fortynnes i infusjonsposer med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den endelige konsentrasjonen etter fortynning er ca. 4 mg/ml til ca. 10 mg/ml. Bruk kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, til fortynning.
5. Vend infusjonsposen forsiktig for å blande.

### Administrering av den fortynnete oppløsningen

6. Sett til intravenøs infusjon (infusjonslinjen) skal kobles til den klargjorte infusjonsposen og slangen skal primes. Infusjonen skal gis over minst 30 minutter.
7. Ved slutten av infusjonen skal infusjonslinjen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele dosen er administrert. Skyllingen skal gis med samme hastighet som ble brukt for administrering av Kisunla. Tiden som brukes for å skylle ut Kisunla-oppløsningen fra infusjonslinjen kommer i tillegg til infusjonstiden på minst 30 minutter.
8. Observer pasienten i minst 30 minutter etter infusjonen.

Ta ut denne delen av pakningsvedlegget og ta den med deg.

-----

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>PASIENTKORT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>KISUNLA (donanemab)</b><br/> <b>350 mg konsentrat til infusjonsvæske,</b><br/> <b>oppløsning</b></p> <p style="text-align: center;">Viktig sikkerhetsinformasjon<br/> amyloid-relaterte bildeabnormiteter<br/> (ARIA)</p> <p style="text-align: center;">Vennligst ha dette kortet med deg til enhver tid</p> <p><b>Dette dokumentet inneholder viktig informasjon som du bør være oppmerksom på før, under og etter avsluttet behandling med Kisunla.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha dette pasientkortet med deg til enhver tid og del det med andre helsepersonell som er involvert i medisinsk behandling eller behandling, inkludert nødsituasjoner.</li> <li>• Fortell enhver lege som behandler deg at du har blitt behandlet med Kisunla (donanemab).</li> </ul> <p><b>Legen din skal ha delt pakningsvedlegget med deg. Hvis ikke, vennligst be om dette. Les pakningsvedlegget nøye, oppbevar det for fremtidig referanse og vis den til din familie/omsorgsperson.</b></p> <p><b>Viktig kontaktinformasjon</b></p> <p><b>Navnet ditt:</b></p> <hr/> <p><b>Legens navn (som foreskrev Kisunla):</b></p> <hr/> <p><b>Legens telefonnummer:</b></p> <hr/> <p><b>Navn på familiemedlem eller omsorgsperson (for nødtilfeller):</b></p> <hr/> <p><b>Telefonnummer til familiemedlem eller omsorgsperson:</b></p> <hr/> | <p><b>Kisunla og risiko for hevelse og blødning i hjernen (ARIA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kisunla kan forårsake en bivirkning som kalles amyloid-relaterte bildeabnormiteter (ARIA).</li> <li>• Symptomer på ARIA kan omfatte: <ul style="list-style-type: none"> <li>– hodepine</li> <li>– forvirring</li> <li>– svimmelhet</li> <li>– synsforandringer</li> <li>– kvalme</li> <li>– talevansker</li> <li>– svakhet</li> <li>– kramper (anfall)</li> </ul> </li> <li>• Legen din vil planlegge magnetisk resonanstomografi (MR) undersøkelse innen 6 måneder før oppstart av behandlingen, før din 2. dose, før din 3. dose, før din 4. dose og før din 7. dose med donanemab. En MR før den 12. dosen bør utføres hvis du bærer en kopi av ApoE ε4-genet eller du har hatt ARIA under behandlingen. Dette er rutinemessig sikkerhetsovervåking for å sjekke om du har ARIA, så vennligst møt opp på MR-avtalene dine. Ytterligere undersøkelser kan utføres på andre tidspunkter under behandlingen hvis legen mener du trenger det.</li> </ul> <p><b>Hvis du opplever noen av de ovennevnte symptomene eller nye neurologiske symptomer (som svakhet, nummenhet, plutselig personlighetsendring, dårlig koordinasjon eller problemer med tale og språk) etter behandling, søk øyeblikkelig legehjelp og ikke forsøk å håndtere symptomene selv.</b></p> <p><b>For leger som er involvert i behandlingen din</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARIA (påvist ved MR) kan forårsake fokale neurologiske utfall som ligner på de som er observert ved et iskemisk hjerneslag.</li> <li>• ARIA forekommer oftere i de første 6 månedene av behandling med donanemab, klinikere som behandler iskemisk hjerneslag bør vurdere om slike symptomer kan skyldes ARIA før trombolytisk behandling gis til pasienten som behandles med Kisunla (For ytterligere detaljer se preparatomtalen til Kisunla).</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|