

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisunla 350 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 350 mg donanemabu w 20 ml roztworu (17,5 mg/ml).

Donanemab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 11,5 mg sodu i 4 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór jest klarowny do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego lub lekko brązowego o pH 5,5 – 6,5 i osmolalności około 300 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Donanemab jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z klinicznym rozpoznaniem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych i łagodnego otępienia spowodowanego chorobą Alzheimera (wczesna objawowa postać choroby Alzheimera), którzy są heterozygotycznymi nosicielami allelu genu apolipoproteiny E $\epsilon 4$ (*ApoE $\epsilon 4$*) lub nie są jego nosicielami, z potwierdzoną obecnością patologicznych zmian amyloidu (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu choroby Alzheimera (ChA) oraz dysponujący we właściwym czasie dostępem do badań obrazowych wykonywanych metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Donanemab należy podawać pod nadzorem wielodyscyplinarnego zespołu przeszkolonego w zakresie wykrywania, monitorowania i leczenia związanych z amyloidem nieprawidłowości widocznych w obrazowaniu (ang. amyloid-related imaging abnormalities – ARIA) oraz mającego doświadczenie w wykrywaniu i leczeniu reakcji na infuzję (ang. infusion related reactions (IRR)).

Pacjenci leczeni donanemabem muszą otrzymać kartę pacjenta i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem donanemabu (patrz także ulotka informacyjna dołączona do opakowania).

Badania na obecność allelu *ApoE ε4*

Genotyp *ApoE ε4* powinien być oceniany za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* (IVD) mającego certyfikat CE przewidziany do tego zastosowania. Jeśli test do diagnostyki *in vitro* z certyfikatem CE nie jest dostępny, należy zastosować jego zatwierdzony zamiennik (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia donanemabem należy wykonać badania statusu *ApoE ε4*, aby określić ryzyko wystąpienia zmian ARIA (patrz punkty 4.1 i 4.4). Przed badaniem należy przekazać pacjentom stosowne porady i pozyskać od nich zgodę zgodnie z krajowymi lub lokalnymi wytycznymi, w stosownych przypadkach.

Dawkowanie

Należy potwierdzić obecność amyloidu wskazującego na chorobę Alzheimera na podstawie wyniku zatwierdzonego testu (np. badania obrazowego metodą pozytonowej tomografii emisyjnej [PET], analizy płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) lub innego stosownego badania).

Donanemab należy podawać co 4 tygodnie. Zalecana dawka donanemabu wynosi 350 mg w pierwszej dawce, 700 mg w drugiej dawce, 1050 mg w trzeciej dawce, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu usunięcia blaszek amyloidu (np. po 6 lub 12 miesiącach, patrz punkt 5.1) potwierdzonego z zastosowaniem zatwierdzonej metody. Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 18 miesięcy i nie należy go przekraczać, nawet jeśli usunięcie blaszek amyloidu nie zostanie potwierdzone.

Korzyści i ryzyko związane z leczeniem należy oceniać w regularnych odstępach czasu, zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta i z uwzględnieniem szybkości postępowania choroby.

Należy rozważyć przerwanie leczenia przed końcem terapii trwającej maksymalnie 18 miesięcy, jeśli u pacjenta rozwinie się umiarkowanie ciężka postać choroby Alzheimera.

Pominięcie dawki leku

W razie pominięcia infuzji, należy jak najszybciej wznowić podawanie leku co 4 tygodnie w tej samej dawce.

Monitorowanie, przerwanie dawkowania oraz zakończenie leczenia w przypadku stwierdzenia zmian neuroobrazowych związanych z amyloidem

Donanemab może powodować wystąpienie zmian ARIA, opisywanych jako ARIA z towarzyszącym obrzękiem (ARIA-E), co można zaobserwować w badaniach MRI jako obrzęk mózgu lub wysięki w okolicy bruzd mózgu, oraz ARIA z nagromadzeniem hemosyderyny (ARIA-H), co obejmuje mikrokrewotoki mózgowe i powierzchowną syderozę. U pacjentów leczonych donanemabem oprócz zmian ARIA występowały krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm.

Przed rozpoczęciem leczenia donanemabem powinien być dostępny aktualny (z okresu ostatnich 6 miesięcy) wynik rezonansu magnetycznego mózgu w celu oceny wcześniejszych zmian ARIA. Badanie MRI należy wykonać też przed podaniem drugiej dawki (po 1 miesiącu), przed podaniem trzeciej dawki (po 2 miesiącach), przed podaniem czwartej dawki (po 3 miesiącach) i przed podaniem siódmej dawki (po 6 miesiącach). Należy wykonać dodatkowy rezonans magnetyczny po upływie jednego roku leczenia (przed podaniem dwunastej dawki) u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian ARIA, takimi jak heterozygotyczne nosicielstwo allelu *ApoE ε4* i (lub) wystąpienie w przeszłości zdarzeń ARIA we wcześniejszej fazie leczenia. Jeśli w dowolnym momencie w trakcie leczenia u pacjenta wystąpią objawy świadczące o obecności zmian ARIA, należy przeprowadzić ocenę kliniczną włącznie z badaniem MRI (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące przerw w dawkowaniu lub zakończenia leczenia u pacjentów ze zmianami ARIA-E i ARIA-H przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów ze zmianami ARIA-E i ARIA-H

Objaw kliniczny	Nasilenie zmian ARIA-E i ARIA-H ^a w badaniach MRI		
	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Bezobjawowe	Należy rozważyć wstrzymanie podawania	Należy wstrzymać podawanie	Należy zakończyć podawanie
Objawowe	Należy wstrzymać podawanie	Należy wstrzymać podawanie	Należy zakończyć podawanie

^aKryteria klasyfikacji stopnia ciężkości zmian radiologicznych ARIA w badaniach MRI – patrz tabela 2

W przypadku bezobjawowych łagodnych zmian ARIA należy rozważyć wstrzymanie podawania w zależności od radiologicznych cech ARIA, liczby epizodów ARIA oraz stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku bezobjawowych umiarkowanych zmian ARIA oraz objawowych łagodnych/umiarkowanych zmian ARIA należy wstrzymać podawanie leku do czasu, kiedy badania MRI wykażą ustąpienie (ARIA-E) lub stabilizację (ARIA-H) zmian radiologicznych oraz ustąpienie objawów, jeśli występowały. Kontrolne badanie MRI mające na celu ocenę pod kątem ustąpienia (ARIA-E) lub stabilizacji (ARIA-H) zmian należy wykonać 2 do 4 miesięcy po ich pierwszym rozpoznaniu. Wznowienie dawkowania lub definitywne przerwanie leczenia po ustąpieniu zmian ARIA-E i ustabilizowaniu zmian ARIA-H powinno być uzależnione od oceny klinicznej, włącznie z ponowną oceną czynników ryzyka (patrz punkt 4.4). W przypadku zmian ARIA-E można rozważyć zastosowanie standardowego leczenia objawowego, w tym podanie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia radiologicznych lub objawowych ciężkich zmian ARIA-E lub ARIA-H, należy definitywnie zakończyć leczenie donanemabem.

Należy również definitywnie przerwać stosowanie donanemabu po wystąpieniu klinicznie ciężkich zmian ARIA-E, ciężkich zmian ARIA-H lub krwotoku śródmózgowego o średnicy większej niż 1 cm.

Rozważając kontynuację dawkowania u pacjentów z nawracającymi zmianami ARIA, należy kierować się oceną kliniczną. Leczenie donanemabem należy definitywnie zakończyć po wystąpieniu nawracających objawowych lub radiologicznych umiarkowanych albo ciężkich zdarzeń ARIA.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie donanemabu u dzieci i młodzieży nie ma uzasadnienia.

Sposób podawania

Donanemab jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Każda fiolka jest przeznaczona tylko do jednorazowego użycia. Rozcieńczony roztwór należy podawać przez co najmniej 30 minut. Pacjentów należy obserwować po infuzji nie krócej niż przez 30 minut. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zmiany w postaci wcześniejszego krwotoku śródmózgowego, więcej niż 4 mikrokrwotoków, powierzchownej syderozy lub obrzęku naczyniopochodnego (ARIA-E) w wyjściowym badaniu MRI, albo inne zmiany stwierdzone w wyjściowym badaniu MRI, które świadczą o mózgowej angiopatii amyloidowej (ang. cerebral amyloid angiopathy, CAA) (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z zaburzeniami krwawienia, które nie są odpowiednio kontrolowane.
- Rozpoczynanie leczenia u pacjentów otrzymujących aktualnie leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4).
- Ciężka choroba istoty białej (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci ze słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.
- Stany, w przypadku których nie można przeprowadzić oceny z zastosowaniem metody MRI, w tym klaustrofobia lub obecność metalowych implantów (o właściwościach ferromagnetycznych) i (lub) stymulatora serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Program kontrolowanego dostępu

Aby wspomagać bezpieczne i skuteczne stosowanie donanemabu, u wszystkich pacjentów należy rozpoczynać leczenie za pośrednictwem centralnego systemu rejestracji wdrożonego w ramach programu kontrolowanego dostępu.

Materiały edukacyjne

Lekarze przepisujący lek powinni zapoznać się z przygotowanymi materiałami edukacyjnymi dotyczącymi wykrywania i leczenia zmian ARIA. Powinni także omówić z pacjentem (opiekunem) korzyści i zagrożenia związane z terapią donanemabem. Należy również omówić z pacjentem wyniki badań MRI oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy działań niepożądanych, a także pouczyć go, kiedy powinien zwrócić się po pomoc do fachowego personelu medycznego. Pacjent otrzyma kartę pacjenta i zostanie poinstruowany, aby zawsze miał ją przy sobie.

Zmiany patologiczne dotyczące beta-amyloidu

Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić obecność zmian patologicznych dotyczących beta-amyloidu za pomocą odpowiednich badań.

Zmiany neuroobrazowe związane z obecnością amyloidu (ARIA)

Zmiany ARIA-H zazwyczaj występują w połączeniu ze zmianami ARIA-E.

Zmiany ARIA obserwowano bardzo często w badaniach klinicznych donanemabu. Zmiany ARIA występują zazwyczaj we wczesnym okresie leczenia i są na ogół bezobjawowe. Zgłaszane objawy związane ze zmianami ARIA, jeśli są obecne, mogą obejmować bóle głowy, dezorientację, nudności, wymioty, chwiejność, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia widzenia, zaburzenia mowy, pogorszenie funkcji poznawczych, zmiany świadomości i drgawki. Objawy związane ze zmianami ARIA zwykle ustępują z upływem czasu (patrz punkt 4.8). Po pierwszym wystąpieniu zmian ARIA nawroty, w razie wznowienia leczenia donanemabem, są bardzo częste; częstość ich występowania wynosi 24,3% u osób z ARIA-E oraz 35,9% u osób z ARIA-H (patrz punkt 4.8). Zaobserwowano ciężkie przypadki zmian ARIA, a niektóre były śmiertelne (patrz punkt 4.8). Zmiany ARIA można wykryć w badaniach metodą rezonansu magnetycznego, przy czym zmiany ARIA-E zazwyczaj ustępują w badaniach obrazowych, zmiany ARIA-H natomiast mogą się utrzymywać i ustabilizować.

W większości przypadków zdarzenia ARIA zaobserwowano po raz pierwszy w ciągu 24 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Większość ciężkich zdarzeń ARIA wystąpiła w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Podczas leczenia donanemabem należy zapewnić dostęp do badań MRI. Ze względu na istniejące wcześniej czynniki ryzyka, u pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem leków przeciwyrodninowych istnieje również zagrożenie samoistnego wystąpienia zmian ARIA. Zawsze należy brać pod uwagę zmiany ARIA jako możliwą etiologię objawów neurologicznych.

Podjmując decyzję o rozpoczęciu leczenia donanemabem, należy rozważyć korzyści wynikające ze stosowania donanemabu w leczeniu choroby Alzheimera i ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z ARIA (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie zmian ARIA w badaniach MRI

Zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu przed rozpoczęciem leczenia i okresowe kontrolne badania MRI (patrz punkt 4.2). W ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia donanemabem zalecana jest wzmożona czujność wobec klinicznych objawów ARIA.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące zmiany ARIA (patrz punkt 4.8), należy przeprowadzić ocenę kliniczną włącznie z dodatkowym badaniem MRI (patrz punkty 4.2 i 4.4 „Zmiany neuroobrazowe związane z amyloidem – ARIA”).

Zalecenia dotyczące przerw w dawkowaniu i zakończenia leczenia u pacjentów z ARIA

Jeśli wystąpią objawy ARIA-H, często obecne są także zmiany ARIA-E i postępowanie jest takie samo, jak w przypadku zmian ARIA-E.

Zalecenia dotyczące przerw w dawkowaniu i zakończenia leczenia u pacjentów z ARIA-E i ARIA-H podano w tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Należy definitywnie przerwać stosowanie donanemabu w razie wystąpienia ciężkich zmian ARIA-E, ciężkich zmian ARIA-H, krwotoku śródmózgowego o średnicy większej niż 1 cm lub nawracających objawowych, lub radiologicznie umiarkowanych, lub poważnych incydentów typu ARIA.

Stopień ciężkości zmian radiologicznych

Stopień ciężkości zmian ARIA związanych ze stosowaniem donanemabu w obrazie radiologicznym sklasyfikowano według kryteriów przedstawionych w tabeli 2.

Tabela 2: Kryteria klasyfikacji zmian ARIA w badaniach MRI

Typ ARIA	Stopień ciężkości zmian radiologicznych		
	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
ARIA-E	Hiperintensywność sygnału w sekwencji FLAIR ograniczona do bruzdy i/lub kory/istoty białej podkorowej w jednej lokalizacji <5 cm.	Hiperintensywność sygnału w sekwencji FLAIR w obszarze o średnicy od 5 do 10 cm w pojedynczym największym wymiarze lub więcej niż 1 ognisko zmian, każde o wielkości <10 cm.	Hiperintensywność sygnału w sekwencji FLAIR w obszarze o średnicy >10 cm z towarzyszącym obrzękiem zakrętów mózgowych i zatarciem bruzd. Można zauważyć jedno lub więcej oddzielnych/niezależnych ognisk zmian.
Mikrokrwotok związany z ARIA-H	≤4 nowe incydenty mikrokrwotoków	5–9 nowych incydentów mikrokrwotoków	≥10 nowych incydentów mikrokrwotoków
Powierzchnowa syderoza ARIA-H	1 nowe lub powiększone ognisko powierzchniowej syderozy	2 nowe lub powiększone ogniska powierzchniowej syderozy	>2 nowe lub powiększone ogniska powierzchniowej syderozy

Objaśnienie skrótów: FLAIR (ang. fluid-attenuated inversion recovery) = sekwencja, w której dodatkowy impuls inwersji tłumi sygnał z przestrzeni zawierających płyn mózgowo-rdzeniowy; ARIA-E (ang. amyloid-related imaging abnormalities-oedema/effusions) = zmiany neuroobrazowe związane z obecnością amyloidu –

obrzęk/wysięk; ARIA-H (ang. amyloid-related imaging abnormalities-haemorrhage/hemosiderin deposition) = zmiany neuroobrazowe związane z obecnością amyloidu – krwotok/nagromadzenie hemosyderyny.

Nosicielstwo allelu ApoE ε4 a ryzyko wystąpienia zmian ARIA

U nosicieli allelu *ApoE ε4* częstość występowania zmian ARIA-E i ARIA-H, w tym ciężkich i objawowych zmian ARIA, jest wyższa (w większym stopniu u homozygot niż u heterozygot) w porównaniu z osobami, które nie są nosicielami. Donanemab nie jest wskazany u pacjentów będących homozygotycznymi nosicielami allelu *ApoE ε4* (patrz punkt 4.1). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania na nosicielstwo allelu *ApoE ε4*, aby poznać ryzyko wystąpienia zmian ARIA (patrz punkt 4.2). Przed wykonaniem badań lekarze przepisujący lek powinni omówić z pacjentami ryzyko wystąpienia zmian ARIA w zależności od genotypu.

Zwiększone ryzyko krwotoku śródmózgowego

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie donanemabu u pacjentów z czynnikami wskazującymi na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku śródmózgowego.

U pacjentów leczonych donanemabem występowały krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm, w tym incydenty śmiertelne (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne leczenie przeciwzakrzepowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem donanemabu dozwolone było stosowanie podczas oceny wyjściowej produktów leczniczych o działaniu przeciwzakrzepowym (kwasu acetylosalicylowego, innych leków przeciwplatek lub leków przeciwzakrzepowych). W większości przypadków osoby przyjmujące leki przeciwzakrzepowe otrzymywały kwas acetylosalicylowy.

Pacjenci, którzy otrzymywali donanemab i lek przeciwzakrzepowy (kwas acetylosalicylowy, inne leki przeciwplatekowe lub przeciwkrzepliwe), nie wykazywali zwiększonej częstości występowania zmian ARIA. Liczba zdarzeń oraz niewielka ekspozycja na leki przeciwzakrzepowe inne niż kwas acetylosalicylowy ograniczają możliwość wysunięcia jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka wystąpienia zmian ARIA lub krwotoku śródmózgowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe.

Ponieważ u pacjentów przyjmujących donanemab oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w trakcie leczenia donanemabem obserwowano występowanie krwotoków śródmózgowych o średnicy większej niż 1 cm, należy zachować dodatkową ostrożność rozważając podanie leków przeciwzakrzepowych lub trombolitycznych (np. tkankowego aktywatora plazminogenu) pacjentowi, który już jest leczony donanemabem:

- Jeśli w trakcie leczenia donanemabem konieczne jest włączenie leków przeciwzakrzepowych (na przykład w przypadku stwierdzenia zakrzepów tętniczych, ostrego zatoru płucnego lub innych wskazań stanowiących zagrożenie życia), należy wstrzymać podawanie donanemabu. Podawanie donanemabu można wznowić, gdy już nie będzie wskazań medycznych do stosowania leków przeciwzakrzepowych. Dozwolone jest jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz innych leków przeciwplatekowych.
- Chociaż w badaniach klinicznych zastosowanie leków trombolitycznych było ograniczone, istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku wewnątrzczaszkowego wynikające z jednoczesnego stosowania leków trombolitycznych. Należy unikać stosowania leków trombolitycznych, z wyjątkiem wskazań dotyczących bezpośredniego zagrożenia życia, w przypadku których nie ma alternatywnych metod leczenia (np. zator płucny z niestabilnością hemodynamiczną), gdy korzyści mogą przewyższać ryzyko. Lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Zmiany ARIA mogą powodować ogniskowe deficyty neurologiczne podobne do obserwowanych w udarze niedokrwiennym. Lekarze klinicyści leczący udar niedokrwienny mózgu powinni zastanowić się, czy przyczyną występujących objawów nie są zmiany ARIA, zanim podadzą leki trombolityczne pacjentowi otrzymującemu donanemab. Badanie MRI lub rozpoznanie niedrożności naczynia mogą pomóc ustalić, że źródłem objawów jest raczej udar niedokrwienny niż ARIA, i ułatwić podjęcie

świadomej decyzji o zastosowaniu leków trombolitycznych lub wykonaniu zabiegu trombektomii w stosowanych przypadkach.

Leczenia donanemabem nie można rozpoczynać u pacjentów poddanych przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.3).

Inne czynniki ryzyka wystąpienia zmian ARIA i krwotoku śródmózgowego

W badaniach klinicznych donanemabu nie określono bezpieczeństwa stosowania donanemabu u pacjentów, u których przed leczeniem w badaniach MRI wykazano obecność zmian ARIA-E, więcej niż 4 mikrokrwotoków, więcej niż 1 obszaru powierzchniowej syderozy, ciężką chorobę istoty białej lub krwotok śródmózgowy o średnicy większej niż 1 cm (patrz punkt 4.3). Większą częstość występowania zmian ARIA zaobserwowano u pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzono mikrokrwotoki w mózgu i (lub) powierzchnią syderozę. Leczenie donanemabem jest przeciwwskazane u pacjentów z powierzchnią syderozą stwierdzoną podczas oceny wyjściowej oraz u pacjentów z >4 mikrokrwotokami wykrytymi podczas oceny wyjściowej (patrz punkt 4.3). Obecność allelu *ApoE ε4* jest związana z amyloidową angiopatią mózgową (CAA), która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwotoku śródmózgowego.

Indywidualny stosunek korzyści do ryzyka w zależności od patologii białka tau

Stosunek korzyści do ryzyka może zależeć od stopnia wyjściowej patologii białka tau. Odnotowano wyraźną liczbowo wyższą skuteczność u pacjentów z patologią białka tau niskiego/średniego stopnia w porównaniu z patologią białka tau wysokiego stopnia (patrz punkt 5.1). Nie określono skuteczności klinicznej u pacjentów bez patologii białka tau lub z patologią bardzo niskiego stopnia. W przypadku rozważania stosunku korzyści do ryzyka u poszczególnych pacjentów należy uwzględnić wyniki badań patologii białka tau, jeśli takie badania wykonano.

Reakcje na infuzję

Podczas podawania donanemabu często obserwowano reakcje na infuzję (patrz punkt 4.8). Reakcje te niezbyt często mogą być ciężkie albo zagrażające życiu i (lub) obejmować anafilaksję. Zazwyczaj występują podczas infuzji lub w ciągu 30 minut po niej. Podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji na infuzję mogą obejmować rumień, dreszcze, nudności, wymioty, poty, ból głowy, ucisk w klatce piersiowej, duszność i zmiany ciśnienia krwi.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji na infuzję lub w razie wskazań klinicznych należy natychmiast przerwać podawanie donanemabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z grupą kontrolą otrzymującą placebo u 88,1% pacjentów leczonych donanemabem doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwciekowych (ADA) i u wszystkich pacjentów z ADA były to przeciwciała neutralizujące. ADA występowały u wszystkich pacjentów zgłaszających reakcje na infuzję. Wyższe miano ADA wiązało się ze zwiększoną częstością występowania reakcji na infuzję/reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego.

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych (patrz także punkt 5.1)

U pacjentów z zespołem Downa odsetek przypadków mózkowej angiopatii amyloidowej (CAA) i incydentów typu ARIA może być większy. Pacjenci z zespołem Downa nie byli oceniani w badaniach klinicznych z zastosowaniem donanemabu. Nie wiadomo, jakie jest bezpieczeństwo stosowania i skuteczność donanemabu u tych pacjentów.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 46 mg sodu w dawce 1400 mg, co odpowiada 2% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

W przypadku rozcieńczenia produktu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) ilość sodu dostarczonego przez rozcieńczalnik (chlorek sodu) będzie wynosić od 53 mg (dla dawki 350 mg rozcieńczonej do stężenia 10 mg/ml) do 956 mg (dla dawki 1400 mg rozcieńczonej do stężenia 4 mg/ml), co odpowiada 3% – 48% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia. Jest to dodatkowa ilość sodu do jego ilości zawartej w produkcie leczniczym.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 16 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 1400 mg produktu leczniczego, co odpowiada około 0,23 mg/kg. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie cech charakterystycznych donanemabu nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych z innymi produktami leczniczymi.

U pacjentów przyjmujących donanemab obserwowano zmiany ARIA-H i krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm (patrz punkt 4.4). W związku z tym należy zachować ostrożność, rozważając podanie leków przeciwzakrzepowych, ponieważ ryzyko krwotoków śródmózgowych może być zwiększone w przypadku stosowania donanemabu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania donanemabu u kobiet w ciąży. Podejście oparte na analizie wagi dowodów nie wykazało bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania donanemabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy donanemab jest wydzielany do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzka immunoglobulina G (IgG) jest wydzielana do mleka ludzkiego przez kilka pierwszych dni po porodzie, ale wkrótce po tym jej wydzielanie się zmniejsza, a stężenie pozostaje niskie; ostatecznie nie można jednak wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych wówczas piersią. Po tym czasie dopuszcza się rozważenie stosowania donanemabu w okresie karmienia piersią tylko, gdy jest to wymagane ze względów klinicznych.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu donanemabu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny możliwości osłabienia płodności przez donanemab.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Donanemab wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli wystąpią deficyty neurologiczne, na przykład zaburzenia widzenia, zmiany świadomości i drgawki (punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanym placebo podstawowym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera lub z łagodną postacią choroby Alzheimera (patrz punkt 5.1), 853 dorosłych uczestników łącznie otrzymało co najmniej jedną dawkę donanemabu. Z tej grupy 710 osób stanowiło populację określoną we wskazaniach do stosowania (heterozygotyczni nosiciele allelu *ApoE ε4* i osoby niebędące nosicielami).

Jeśli chodzi o status nosiciela allelu *ApoE ε4*, 29,9% (255/853) pacjentów leczonych donanemabem nie było nosicielami, 53,0% (452/853) stanowili nosiciele heterozygotyczni, a 16,8% (143/853) nosiciele homozygotyczni. Z wyjątkiem incydentów ARIA, profil bezpieczeństwa był podobny w przypadku wszystkich genotypów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmiany ARIA-E (20,6%), zmiany ARIA-H (27,6%) i ból głowy (14,6%). Najważniejsze ciężkie działania niepożądane to: ciężkie zmiany ARIA-E (1,3%), ciężkie zmiany ARIA-H (0,3%) i ciężka nadwrażliwość, w tym reakcje na infuzję (0,4%). Reakcję anafilaktyczną zgłaszano niezbyt często (0,4%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niepożądane działania leku odnotowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem donanemabu (tabela 3) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. Ponadto odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego działania niepożądanego określono w następujący sposób: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia układu nerwowego	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikrokrwotok Powierzchnowa syderoza Ból głowy	Krwotok wewnątrzczaszkowy ^c	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Wymioty	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcje związane z infuzją ^d Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna

^a Według oceny na podstawie wyników badania MRI.

^b Objawy mogą obejmować bóle głowy, dezorientację, nudności, wymioty, chwiejność, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia widzenia, zaburzenia mowy, pogorszenie funkcji poznawczych, zmiany świadomości i drgawki.

^c Obejmuje krwiak podtwardówkowy, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok mózgowy, udar krwotoczny i incydent naczyniowo-mózgowy.

^d Podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji na infuzję oraz nadwrażliwości mogą obejmować rumień, dreszcze, nudności, wymioty, poty, ból głowy, ucisk w klatce piersiowej, duszność i zmiany ciśnienia krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany neuroobrazowe związane z obecnością amyloidu w populacji określonej we wskazaniach do stosowania

W kluczowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym donanemab podawano według następującego schematu dawkowania: pierwsze trzy dawki po 700 mg podawane co 4 tygodnie, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie, zmiany ARIA (ARIA-E lub ARIA-H) obserwowano u 33% (234/710) pacjentów będących heterozygotycznymi nosicielami i niebędących nosicielami allelu *ApoE ε4* leczonych donanemabem, w porównaniu z 13,5% (98/728) pacjentów będących heterozygotycznymi nosicielami i niebędących nosicielami allelu *ApoE ε4* otrzymujących placebo. Ciężkie zmiany ARIA zgłoszono u 1,4% (10/710) pacjentów leczonych donanemabem. W badaniu tym zgony na skutek zmian ARIA spowodowanych stosowaniem donanemabu występowały niezbyt często (0,4%, trzech pacjentów). Objawy kliniczne związane ze zmianami ARIA-E ustąpiły u około 80% pacjentów. Objawy zmian ARIA-E mogą obejmować bóle głowy, dezorientację, nudności, wymioty, chwiejność, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia widzenia, zaburzenia mowy, pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia świadomości i drgawki.

Zmiany ARIA-E zaobserwowano u 20,6% (146/710) pacjentów leczonych donanemabem będących heterozygotycznymi nosicielami i niebędących nosicielami allelu *ApoE ε4*, w porównaniu z 1,8% (13/728) pacjentów otrzymujących placebo. Maksymalne nasilenie zmian ARIA-E w badaniach radiologicznych było łagodne u 6,2% (44/710) pacjentów, umiarkowane u 12,7% (90/710) pacjentów i ciężkie u 1,4% (10/710) pacjentów. Objawowe zmiany ARIA-E zgłoszono u 5,6% (40/710) pacjentów leczonych donanemabem w badaniu podstawowym. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu ustąpienia zmian ARIA-E, wynosiła około 8,3 tygodnia. W grupie pacjentów leczonych donanemabem ze zmianami ARIA-E u około 24,3% (35/144) wystąpiły wielokrotne epizody ARIA-E.

Zmiany ARIA-H zaobserwowano u 27,6% (196/710) leczonych donanemabem pacjentów będących heterozygotycznymi nosicielami i niebędących nosicielami allelu *ApoE ε4*, w porównaniu z 12,2% (89/728) pacjentów otrzymujących placebo. Maksymalne nasilenie zmian ARIA-H w badaniach radiologicznych było łagodne u 14,4% (102/710) pacjentów, umiarkowane u 5,5% (39/710) pacjentów i ciężkie u 7,6% (54/710) pacjentów. Objawowe zmiany ARIA-H zgłoszono u 1,1% (8/710) pacjentów leczonych donanemabem, w porównaniu z 0,3% (2/728) pacjentów otrzymujących placebo. Izolowane zmiany ARIA-H (tj. ARIA-H u pacjentów, u których nie wystąpiły jednocześnie zmiany ARIA-E) obserwowano u 12,4% (88/710) pacjentów leczonych donanemabem w porównaniu z 11,5% (84/728) pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów leczonych donanemabem ze zmianami ARIA-H u około 35,9% (70/195) występowały wielokrotne epizody ARIA-H.

Większość pierwszych radiologicznych zdarzeń ARIA w badaniach kontrolowanych placebo wystąpiła we wczesnym okresie leczenia (w ciągu 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia), chociaż zmiany ARIA mogą wystąpić w dowolnym momencie, a u pacjentów może pojawić się więcej niż jeden epizod.

W przypadku zmian ARIA-E można rozważyć zastosowanie standardowego leczenia objawowego, w tym podanie kortykosteroidów, jednak skuteczność terapii nie została ustalona.

Krwotok wewnątrzczaszkowy w populacji określonej we wskazaniach do stosowania

Krwotoki wewnątrzczaszkowe zgłoszono u 1,4% (10/710) pacjentów będących heterozygotycznymi nosicielami i niebędących nosicielami allelu *ApoE ε4* po leczeniu donanemabem w porównaniu z 0,8% (6/728) pacjentów otrzymujących placebo. W tej grupie krwotok śródmózgowy o średnicy większej niż 1 cm zaobserwowano u 0,4% (3/710) pacjentów leczonych donanemabem, w porównaniu z 0,3% (2/728) pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo, u uczestnika z powierzchowną syderozą stwierdzoną podczas oceny wyjściowej, który otrzymywał donanemab w badaniu podstawowym stwierdzono krwotok śródmózgowy współwystępujący ze zmianami ARIA-H ze skutkiem śmiertelnym.

Nosicielstwo allelu ApoE ε4 a ryzyko wystąpienia zmian ARIA

W badaniu podstawowym całkowita częstość występowania zmian ARIA była niższa u osób niebędących nosicielami (24,7% pacjentów otrzymujących donanemab w por. z 12,0% pacjentów otrzymujących placebo) i heterozygotycznych nosicieli (37,6% pacjentów otrzymujących donanemab w por. z 14,1% pacjentów otrzymujących placebo) niż u homozygotycznych nosicieli (55,9% pacjentów otrzymujących donanemab w por. z 21,9% pacjentów otrzymujących placebo). W grupie pacjentów otrzymujących donanemab, zmiany ARIA-E wystąpiły u 15,7% osób niebędących nosicielami oraz u 23,2% heterozygotycznych nosicieli w porównaniu z 41,3% homozygotycznych nosicieli. Objawowe zmiany ARIA-E wystąpiły u 3,9% osób niebędących nosicielami oraz u 6,6% heterozygotycznych nosicieli w porównaniu z 8,4% homozygotycznych nosicieli. Zmiany ARIA-E wystąpiły u 18,8% osób niebędących nosicielami oraz u 32,5% heterozygotycznych nosicieli w porównaniu z 50,3% homozygotycznych nosicieli. Objawowe zmiany ARIA-H wystąpiły u 0,4% osób niebędących nosicielami, u 1,5% heterozygotycznych nosicieli i u 1,4% homozygotycznych nosicieli. Ciężkie zmiany ARIA wystąpiły u 0,8% osób niebędących nosicielami oraz u 1,8% heterozygotycznych nosicieli w porównaniu z 2,8% homozygotycznych nosicieli.

Reakcje związane z infuzją w populacji określonej we wskazaniach do stosowania

W kluczowym badaniu kontrolowanym placebo reakcje na infuzję zaobserwowano u 8,3% pacjentów leczonych donanemabem, w porównaniu z 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Reakcje anafilaktyczne zgłaszano niezbyt często (0,4%). Ciężkie reakcje na infuzję lub reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 0,4% pacjentów leczonych donanemabem, w porównaniu z 0,1% pacjentów otrzymujących placebo.

ADA występowały u wszystkich pacjentów zgłaszających reakcje na infuzję. Wyższe miano ADA wiązało się ze zwiększoną częstością występowania reakcji na infuzję/reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego.

Większość reakcji na infuzję i reakcji nadwrażliwości wystąpiła podczas podawania pierwszych 4 dawek donanemabu, chociaż mogą one wystąpić w dowolnym momencie. Do powodów przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących donanemab należały: reakcje na infuzję (3,5%), nadwrażliwość (0,6%) i reakcja anafilaktyczna (0,4%), przy czym w grupie placebo nie było żadnych przypadków przerwania leczenia z powodu tych zdarzeń.

Ponowne podanie leku doprowadziło do wystąpienia kolejnych zdarzeń w postaci reakcji na infuzję/nadwrażliwości u około 46,9% pacjentów, przy czym nasilenie i rodzaj objawów były zwykle podobne, jak w przypadku pierwszych zdarzeń.

Profilaktyczne podanie leków przed kolejnymi infuzjami nie zapobiegało nawrotom reakcji na infuzję.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podawano pojedyncze dawki dochodzące do 40 mg/kg (około 2800 mg u osoby o masie ciała 70 kg). Zmiany ARIA-E wystąpiły u 2 z 4 pacjentów, którym podano tę dawkę, i ustąpiły. W razie przedawkowania, można rozpocząć monitorowanie MRI i leczenie objawowe, gdy potrzeba.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psychoanaleptyczne, leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX05

Mechanizm działania

Donanemab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy immunoglobuliny gamma 1 (IgG1) o wysokim powinowactwie do zmodyfikowanej formy beta-amyloidu z odciętym N-końcem (N3pE Aβ). Forma N3pE Aβ jest obecna w małych ilościach w blaszkach amyloidowych w mózgu i nie jest wykrywana w osoczu ani w płynie mózgowo-rdzeniowym. Donanemab wiąże się z N3pE Aβ i wspomaga usuwanie blaszek w procesie fagocytozy przez komórki mikrogleju.

Działanie farmakodynamiczne

Odsetek pacjentów leczonych donanemabem, u których uzyskano usunięcie amyloidu (tj. poniżej 24,1 centyloidu) w badaniu TRAILBLAZER-ALZ 2 wyniósł 32,5% w tygodniu 24., 69,5% w tygodniu 52. i 80,8% w tygodniu 76. w populacji określonej we wskazaniach do stosowania.

W badaniu TRAILBLAZER-ALZ 2 różnica między donanemabem a placebo w odniesieniu do zmiany poziomu amyloidu w 76. tygodniu w porównaniu z poziomem wyjściowym była statystycznie istotna w populacji pacjentów określonej we wskazaniach do stosowania (-89,24 centyloidu).

W badaniu TRAILBLAZER-ALZ 6 zaobserwowano podobne zmniejszenie ilości blaszek amyloidu w 24. tygodniu w przypadku stosowania schematu dawkowania 350/700/1050 mg, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie, w porównaniu z ocenianym w badaniu kluczowym schematem dawkowania 700 mg w pierwszych trzech infuzjach dożylnych, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie.

Ekspozycja ustrojowa na donanemab zmniejszała się w miarę wzrastania miana przeciwciał przeciwelekowych. Stwierdzono zmniejszenie ilości beta-amyloidu niezależnie od miana przeciwciał przeciwelekowych.

Nie zaobserwowano związku między obecnością przeciwciał przeciwelekowych a wynikami oceny w skalach iADRS i CDR-SB (patrz także punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie III fazy TRAILBLAZER-ALZ 2

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność donanemabu oceniano w badaniu III fazy (TRAILBLAZER-ALZ 2). Było to podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone w grupach równoległych u pacjentów w wieku od 60 do 85 lat z wczesną, objawową postacią choroby Alzheimera (łagodne zaburzenia poznawcze związane z chorobą Alzheimera lub łagodne otępienie w przebiegu choroby Alzheimera, wynik oceny w kwestionariuszu MMSE wynoszący od 20 do 28 punktów włącznie) oraz cechami zmian patologicznych dotyczących beta-amyloidu potwierdzonymi wynikiem oznaczenia amyloidu w badaniach PET. U uczestników badania stwierdzono również patologiczne złoży białka tau w badaniach PET z zastosowaniem flortaucypiru.

W tym badaniu 1736 pacjentów przydzielono drogą randomizacji w stosunku 1:1 do grupy, w której podawano 3 dawki donanemabu po 700 mg co 4 tygodnie, a następnie dawkę 1400 mg co 4 tygodnie w infuzji dożylniej (N = 860), lub do grupy otrzymującej placebo (N = 876), łącznie przez maksymalnie 72 tygodnie. Randomizacji poddano 1447 (83,4%) pacjentów z populacji określonej we wskazaniach do stosowania. Dawkowanie kontynuowano do czasu zakończenia badania lub usunięcia blaszek amyloidu, co zdefiniowano jako wykazanie ilości blaszek amyloidu mniejszej niż na poziomie 25 centyloidu w dwóch kolejnych oznaczeniach amyloidu w badaniach PET lub pojedynczy wynik badania PET wykazujący ilość blaszek amyloidu mniejszą niż na poziomie 11 centyloidu. Dodatkowo,

dozwolone było wstrzymanie podawania leku w razie wystąpienia zmian ARIA związanych z leczeniem. Jeśli pacjenci byli już leczeni objawowo (inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChEI) i/lub inhibitorem N-metylo-D-asparaginianu, memantyną) w momencie włączenia do badania, to leczenie to można było kontynuować. Leczenie objawowe mogło zostać dodane lub zmienione w trakcie badania, według uznania badacza. Z badania wykluczono pacjentów z istniejącymi wcześniej zmianami ARIA-E, więcej niż 4 mikrokrwotokami, z więcej niż 1 obszarem powierzchniowej syderozy, jakimkolwiek krwotokiem śródmózgowym o średnicy >1 cm lub z ciężką chorobą istoty białej.

W punkcie wyjścia badania średni (SD) wiek pacjentów wynosił 73 (6,2) lata (w przedziale od 59 do 86 lat), średnia (SD) masa ciała wynosiła 71,7 kg (15,7) oraz stwierdzono stopniowe i postępujące zmiany funkcji pamięci trwające od co najmniej 6 miesięcy ze średnim (SD) wynikiem oceny w kwestionariuszu Mini-Mental State Examination (MMSE) wynoszącym 22,29 (3,88). W punkcie wyjścia badania u 59,4% pacjentów wynik oceny w kwestionariuszu MMSE wynosił <24. 57,4% uczestników stanowiły kobiety, 91,5% stanowiły osoby rasy białej, 5,7% osoby pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego, 6,0% osoby rasy żółtej, a 2,3% osoby rasy czarnej. Spośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów, 29% osób nie było nosicielami allelu *ApoE ε4*, 54% było heterozygotycznymi nosicielami, a 17% było homozygotycznymi nosicielami. 55,6% pacjentów przyjmowało AChEI, a 20,3% memantynę. 61,0% pacjentów stosowało AChEI lub memantynę. Średnia (SD) ilość amyloidu w centyloidach na początku badania wynosiła 102,5 (34,5). 68,2% i 31,8% pacjentów wykazywało patologię białka tau odpowiednio niskiego/pośredniego lub wysokiego stopnia. W tym badaniu leczenie przerwało łącznie 24,7% pacjentów. 29,3% z nich stanowili pacjenci z grupy otrzymującej donanemab, a 20,1% pacjenci z grupy otrzymującej placebo.

Wyodrębniono dwie populacje do analizy pierwszorzędowej na podstawie wyników oznaczania białka tau w badaniach PET z zastosowaniem flortaucypiru do oceny przesiewowej: 1) populację z patologią białka tau niskiego/pośredniego stopnia oraz 2) populację ogólną (populacja z patologią białka tau niskiego/pośredniego i wysokiego stopnia).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana w zakresie zdolności poznawczych i funkcjonowania mierzona za pomocą zintegrowanej skali oceny choroby Alzheimera (ang. integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS) w okresie od punktu wyjścia do 76. tygodnia. iADRS to zintegrowana skala oceny zdolności poznawczych i codziennego funkcjonowania, obejmująca elementy cząstkowej skali Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog₁₃: zakres skali 0-85) oraz skali Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living (ADCS-iADL: zakres skali 0-59), służącej do oceny podstawowych domen w kontinuum klinicznym choroby Alzheimera. Wynik całkowity mieści się w przedziale od 0 do 144 punktów, przy czym niższy wynik wskazuje na gorsze zdolności poznawcze i funkcjonowanie. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały skalę klinicznej oceny stopnia otępienia (ang. Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes, CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Ważne spostrzeżenia z tego badania dotyczące populacji określonej we wskazaniach do stosowania w analizie post hoc przeprowadzonej z zastosowaniem zachowawczej metody postępowania z brakującymi danymi przedstawiono w tabeli 4 poniżej.

Dla populacji ogólnej, w przypadku zastosowania tej samej zachowawczej metody, różnica między donanemabem a placebo w odniesieniu do zmiany wyniku w skali iADRS w porównaniu z wynikiem wyjściowym wyniosła 2,38 (95% CI 0,985; 3,782), a w odniesieniu do zmiany wyniku w skali CDR-SB w porównaniu z wynikiem wyjściowym wyniosła -0,61 (95% CI -0,850; -0,366). Efekt był podobny w populacji ogólnej i w ograniczonej populacji określonej we wskazaniach do stosowania.

Tabela 4: Wyniki analizy skuteczności w tygodniu 76. w badaniu donanemabu TRAILBLAZER-ALZ 2 w populacji określonej we wskazaniach do stosowania (heterozygotyczni nosiciele i osoby niebędące nosicielami allelu *ApoE ε4*) uzyskane z zastosowaniem zachowawczej metody postępowania z brakującymi danymi^a

Kliniczny punkt końcowy	Heterozygotyczni nosiciele i osoby niebędące nosicielami allelu <i>ApoE ε4</i>	
	Donanemab N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Średnia zmiana LS względem wartości wyjściowej	-10,82	-13,47
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Średnia zmiana LS względem wartości wyjściowej	1,73	2,42
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Średnia zmiana LS względem wartości wyjściowej	5,67	7,03
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Średnia zmiana LS względem wartości wyjściowej	-4,91	-6,37
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Objaśnienie skrótów: *ApoE ε4* = allel podtypu 4 genu kodującego apolipoproteinę klasy E; CDR-SB (ang. Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes) = skala klinicznej oceny stopnia otępienia; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; iADRS (ang. integrated Alzheimer’s Disease Rating Scale) = zintegrowana skala oceny choroby Alzheimera; LS (ang. least squares) = metoda najmniejszych kwadratów ; MMRM (ang. mixed model for repeated measures) = model mieszany dla powtarzanych pomiarów; N = liczba uczestników badania; SD (ang. standard deviation) = odchylenie standardowe.

^a Analizy przeprowadzone w populacji ITT (intent-to-treat), która obejmowała wszystkich uczestników poddanych randomizacji; analizy czułości post hoc z zastosowaniem zachowawczych metod postępowania z brakującymi danymi (metoda wielokrotnych imputacji z przejściem do imputacji danych z grup referencyjnych [Jump to Reference, J2R] oraz metoda imputacji z założeniem, że po zaprzestaniu leczenia wyniki będą podlegały takim samym zmianom, jak w grupie referencyjnej [Copy Increments in Reference, CIR]).

Populacja z patologią białka tau niskiego/średniego stopnia

W populacji z patologią białka tau niskiego/średniego stopnia (588 pacjentów otrzymujących donanemab i 594 pacjentów otrzymujących placebo), w przypadku zastosowania zachowawczej metody postępowania z brakującymi danymi, średnia różnica LS między donanemabem a placebo wyniosła 3,15 (32,2%) (95% CI, 1,738; 4,557) w skali iADRS oraz -0,61 (32,0%) (95% CI, -0,891; -0,330) w skali CDR-SB w tygodniu 76.

Populacja z patologią białka tau wysokiego stopnia

W populacji z patologią białka tau wysokiego stopnia (271 pacjentów otrzymujących donanemab i 281 pacjentów otrzymujących placebo), z zastosowaniem zachowawczej metody postępowania z

brakującymi danymi, średnia różnica LS między donanemabem a placebo wyniosła 0,41 (2,1%) (95% CI, -2,518; 3,338) w skali iADRS oraz -0,54 (16,0%) (95% CI, -1,014; -0,066) w skali CDR-SB w tygodniu 76.

Badanie III fazy TRAILBLAZER-ALZ 6

Schemat dawkowania donanemabu 350/700/1050 mg, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) u dorosłych osób z wczesną objawową postacią choroby Alzheimera (łagodne zaburzenia poznawcze związane z chorobą Alzheimera lub łagodne otępienie w przebiegu choroby Alzheimera, wynik oceny w kwestionariuszu MMSE wynoszący od 20 do 28 punktów włącznie) oraz cechami zmian patologicznych dotyczących beta-amyloidu potwierdzonymi oznaczeniami amyloidu w badaniach PET.

843 pacjentów przydzielono drogą randomizacji w stosunku 1:1:1:1 do czterech schematów dawkowania donanemabu stosowanych łącznie przez 72 tygodnie: dawka 700 mg podawana w pierwszych trzech infuzjach dożylnych, a następnie dawka 1400 mg podawana co 4 tygodnie (n=207) lub jeden z trzech alternatywnych schematów dawkowania donanemabu (w tym schemat dawkowania: 350/700/1050 mg, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie; n=212) z taką samą całkowitą dawką leku podaną we wszystkich schematach.

Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania był odsetek uczestników, u których przed upływem 24 tygodni wystąpiły jakiekolwiek zmiany ARIA-E. Wyniki wykazały, że zmiany ARIA-E wystąpiły przed upływem 24 tygodni u 14% pacjentów otrzymujących lek wg schematu 350/700/1050 mg, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie, w porównaniu z 24% pacjentów otrzymujących lek wg schematu 700/700/700 mg, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie, co oznacza ryzyko względne niższe o 41%. Dla każdego schematu dawkowania zaobserwowano podobne zmniejszenie ilości blaszek amyloidowych po 24 tygodniach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań donanemabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Alzheimera (stosowanie u dzieci i młodzieży — patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Donanemab jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym donanemab jest eliminowany dwufazowo. Centralna objętość dystrybucji wynosi 3,36 l ze zmiennością międzysobniczą 18,7%. Obwodowa objętość dystrybucji wynosi 4,83 l ze zmiennością międzysobniczą 93,9%. W badaniu farmakologii klinicznej stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w surowicy wynosił około 0,2%.

Metabolizm

Donanemab jest przeciwciałem monoklonalnym i przewiduje się, że będzie rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w ten sam sposób co endogenna IgG, w związku z tym nie dochodzi do metabolicznego hamowania ani indukcji szlaków enzymatycznych. Oczekuje się, że donanemab nie będzie metabolizowany przez enzymy metabolizujące leki należące do rodziny cytochromu P450 odpowiedzialne za metabolizm i eliminację związków drobnocząsteczkowych, a zatem nie powstaną żadne aktywne metabolity.

Eliminacja

Okres półtrwania donanemabu wynosi około 12,1 dnia. Klirens donanemabu wynosił 0,0255 l/h (zmienność międzyosobnicza 24,9%).

Liniowość lub nieliniowość

Wykazano proporcjonalny do dawki wzrost i liniowość czasu ekspozycji donanemabu w surowicy w przedziale dawek od 350 mg do 1400 mg.

Inne czynniki wewnętrzne

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że na farmakokinetykę donanemabu nie miały wpływu wiek (54-88 lat), płeć (55,0% kobiet) ani rasa (89,9% rasy białej, 6,3% rasy żółtej, 2,9% rasy czarnej i 0,3% rdzennych Amerykanów lub osób o innej przynależności rasowej). Chociaż stwierdzono, że masa ciała (w przedziale od 39 do 157 kg, średnia 74 kg) wpływa zarówno na klirens, jak i objętość dystrybucji, wynikające z tego zmiany nie wskazują na konieczność dostosowania dawki.

Immunogenność

Klirens donanemabu zwiększał się liniowo z logarytmem (miana ADA). Ten wzrost klirensu wraz z mianem skutkowało spadkiem $AUC_{t,ss}$ o 17% i spadkiem stężenia leku o 31% przed podaniem następnej dawki ($C_{trough,ss}$) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Chociaż ekspozycja na donanemab zmniejszała się wraz ze wzrostem miana ADA, wytworzenie się ADA nie było związane z utratą skuteczności klinicznej donanemabu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że zaburzenia czynności nerek i wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę donanemabu. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Analizy zależności odpowiedzi od ekspozycji oparte na modelowaniu wykazały, że leczenie donanemabem wiązało się ze zmniejszeniem pogorszenia stanu klinicznego wg oceny w skalach iADRS i CDR-SB. Zaobserwowano również związek między zmniejszeniem ilości blaszek beta-amyloidu w porównaniu ze stanem wyjściowym a pogorszeniem stanu klinicznego wg oceny w skalach iADRS i CDR-SB.

Ponadto wykazano oparty na modelowaniu związek między leczeniem donanemabem a występowaniem zmian ARIA-E i zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak genotyp *ApoE ε4*, liczba mikrókrwotoków w punkcie wyjścia i obecność powierzchownej syderozy w punkcie wyjścia.

W okresie bez leczenia wartości oznaczania amyloidu w badaniach PET zaczęły rosnąć, przy czym mediana tempa zmian wynosiła 2,80 centyloidu/rok.

Ekspozycja (C_{max} i AUC) ustrojowa zwiększała się proporcjonalnie w przypadku podawania pojedynczych dawek od 350 do 2800 mg (około 2-krotnie wyższych niż dawka 1400 mg na 70 kg masy ciała oceniana w badaniu kluczowym) oraz dawek wielokrotnych od 350 do 1400 mg. Stwierdzono podobną ekspozycję na donanemab w przypadku stosowania schematu dawkowania 350/700/1050 mg, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie, jak schematu dawkowania 700 mg w pierwszych trzech infuzjach dożylnych, a następnie 1400 mg co 4 tygodnie, na podstawie którego określono skuteczność kliniczną w badaniu kluczowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego donanemabu, genotoksyczności ani toksycznego wpływu na rozród lub osłabienia płodności.

Ocena ciężaru dowodów z wszystkich danych, włącznie z oceną biologii docelowego miejsca wychwytu (obecność tylko w złogach Aβ), charakteru produktu (wysoka swoistość cząsteczki przeciwciała monoklonalnego wobec celu oraz budowa z naturalnie występujących aminokwasów i monosacharydów), mechanizmu działania (usuwanie blaszek amyloidu w OUN w procesie fagocytozy) oraz brak objawów zatrucia w badaniach toksykologicznych, wskazuje na niewielką możliwość zagrożenia toksycznym wpływem na rozród lub działaniem rakotwórczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy (E 330)
Polisorbat 80 (E 433)
Sodu cytrynian (E 331)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Kisunla zawiera polisorbat 80. Wiadomo, że polisorбаты zwiększają szybkość ekstrakcji ftalanu di(2-etyloheksylu) (DEHP) z polichlorku winylu (PVC). Materiały używane do przygotowywania i podawania roztworu z dawką donanemabu nie powinny zawierać DEHP.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C) do czasu użycia.

Produkt może być przechowywany poza lodówką nie dłużej niż przez 3 dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać ani nie wstrząsać.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Przygotowany roztwór do podawania należy zużyć niezwłocznie.

Jeśli roztwór donanemabu przygotowany do podawania nie zostanie niezwłocznie zużyty, należy go przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C) nie dłużej niż przez 72 godziny lub w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 12 godzin, przy założeniu, że roztwór rozcieńczony był zgodnie z zasadami aseptyki.

Do czasu przechowywania należy wliczyć czas trwania infuzji.

Nie zamrażać roztworu donanemabu do podania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Kisunla jest dostarczany w jednodawkowych fiolkach z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml z korkiem z elastomeru chlorobutyłowego i aluminiowym kapsłem uszczelniającym z kapturkiem z polipropylenu, pakowanych pojedynczo w pudełka tekturowe. Opakowania zawierające 1 fiolkę i opakowania zbiorcze zawierające 2 fiołki (2 opakowania po 1 sztuce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Kisunla zawiera polisorbat 80, dlatego do jego przygotowywania i podawania należy używać odpowiednich materiałów (patrz punkt 6.2). Roztwór donanemabu do infuzji musi być przygotowywany i podawany przez wykwalifikowanego przedstawiciela fachowego personelu medycznego zgodnie z zasadami aseptyki.

Przed przystąpieniem do przygotowywania należy pozostawić donanemab do ogrzania w temperaturze pokojowej przez około 30 minut.

Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy zawsze, gdy pozwala na to rodzaj roztworu i pojemnika, przed podaniem obejrzeć, sprawdzając czy nie zawierają nierozpuszczonych cząstek i czy nie zmieniły zabarwienia. Nie należy stosować donanemabu, jeśli roztwór jest mętny lub widoczne są w nim cząstki stałe.

Po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (patrz tabela 5) i przygotowaniu donanemab jest podawany w infuzji dożylniej.

Tabela 5: Przygotowanie donanemabu

Dawka produktu Kisunla (mg)	Objętość produktu Kisunla (ml)	Objętość roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (ml)	Końcowa objętość rozcieńczonego roztworu do podania w infuzji (ml)	Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml do 67,5 ml	35 ml do 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) do 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml do 135 ml	70 ml do 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) do 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^c	45 ml do 202,5 ml	105 ml do 262,5 ml	1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) do 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1400 mg	80 ml ^d	60 ml do 270 ml	140 ml do 350 ml	1400 mg/350 ml (4 mg/ml) do 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a końcowe stężenie od 4 mg/ml do 10 mg/ml

^b 2 fiołki produktu Kisunla

^c 3 fiołki produktu Kisunla

^d 4 fiołki produktu Kisunla

Delikatnie odwrócić worek infuzyjny w celu wymieszania zawartości.

Rozcieńczony roztwór należy podawać przez co najmniej 30 minut. Należy podać cały roztwór do infuzji.

Na zakończenie infuzji linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Pacjenta należy obserwować po infuzji przez co najmniej 30 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego Kisunla w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) musi uzgodnić z właściwymi władzami krajowymi treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe

zagadnienia. Podmiot odpowiedzialny uzgodni również szczegóły programu kontrolowanego dostępu (ang. controlled access programme, CAP).

Program kontrolowanego dostępu ma na celu wspieranie i promowanie bezpiecznego i skutecznego stosowania donanemabu poprzez potwierdzenie prawidłowego doboru pacjentów na podstawie stosownego wskazania lub rozpoznania, profilu genetycznego i dostępnego badania MRI. Przed rozpoczęciem leczenia donanemabem wszyscy pacjenci zostaną zarejestrowani w systemie rejestracji CAP.

Materiały edukacyjne mają na celu edukację przedstawicieli fachowego personelu medycznego oraz pacjentów (opiekunów) odnośnie czynników ryzyka rozwoju zmian ARIA (-E/-H), w tym objawów przedmiotowych i podmiotowych, a także sposobu postępowania.

W każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Kisunla znajduje się w obrocie, przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wszystkim przedstawicielom fachowego personelu medycznego oraz pacjentom (opiekunom), którzy prawdopodobnie będą przepisywać albo otrzymywać produkt leczniczy Kisunla, dostęp do następujących materiałów edukacyjnych:

- Materiały edukacyjne dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego
- Karta pacjenta

Materiały edukacyjne dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego:

Materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących lek i radiologów powinny zawierać instrukcje dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego oraz listę kontrolną dla lekarzy przepisujących lek, w tym następujące kluczowe informacje:

Instrukcje dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego:

- Informacje o warunkach programu kontrolowanego dostępu do donanemabu. Leczenie donanemabem powinno być podawane pod nadzorem wielodyscyplinarnego zespołu przeszkolonego w wykrywaniu i leczeniu zmian ARIA oraz mającego doświadczenie w wykrywaniu i leczeniu reakcji na infuzję, aby zapewnić właściwe postępowanie z pacjentami leczonymi donanemabem.
- Stosowanie donanemabu może prowadzić do wystąpienia zmian ARIA (-E lub -H) i należy pouczyć pacjentów, aby w razie pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na obecność zmian ARIA niezwłocznie zgłosili się po poradę do lekarza.
- Objawy zmian ARIA mogą obejmować między innymi ból głowy, wymioty, chwiejność, zawroty głowy, drżenie, dezorientację, zaburzenia widzenia, zaburzenia mowy, pogorszenie funkcji poznawczych, zmiany świadomości i drgawki i mogą naśladować, czyli mieć objawy podobne do udaru.
- Zmiany ARIA-E i -H można sklasyfikować jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie na podstawie obrazu MRI oraz jako objawowe lub bezobjawowe na podstawie objawów klinicznych. Większość ciężkich reakcji ARIA wystąpiła w ciągu 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zmian ARIA-E można rozważyć zastosowanie standardowego leczenia objawowego, w tym podanie kortykosteroidów.
- Czynniki ryzyka wystąpienia zmian ARIA-E lub -H obejmują wystąpienie przed leczeniem mikrokrwotoku mózgowego, powierzchownej syderozy i status nosiciela allelu *ApoE ε4* (ryzyko większe dla pacjentów homozygotycznych niż heterozygotycznych). Donanemab jest wskazany do stosowania u pacjentów, którzy są heterozygotycznymi nosicielami lub którzy nie są nosicielami allelu *ApoE ε4*.
- Przed rozpoczęciem leczenia donanemabem należy obowiązkowo wykonać badania na nosicielstwo allelu *ApoE ε4*, aby poznać ryzyko wystąpienia zmian ARIA.
- Leczenie donanemabem należy rozpoczynać lub kontynuować zgodnie ze wskazaniami i przeciwwskazaniami opisanymi odpowiednio w punktach 4.1 i 4.3 ChPL.

- Należy przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania i zakończenia leczenia u pacjentów ze zmianami ARIA-E i ARIA-H opisanych w punkcie 4.2 ChPL.
- U pacjentów leczonych donanemabem zgłaszano występowanie zmian ARIA-H i krwotoku śródmózgowego o średnicy większej niż 1 cm. Należy zachować ostrożność rozważając podanie leków przeciwzakrzepowych lub trombolitycznych pacjentowi przyjmującemu donanemab, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia w mózgu, jak opisano w punkcie 4.4 ChPL.
- Nie należy rozpoczynać leczenia donanemabem u pacjentów otrzymujących aktualnie leki przeciwzakrzepowe.
- U pacjentów zgłaszających się z objawami podobnymi do udaru w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zmiany ARIA.
- Zmiany ARIA mogą powodować ogniskowe deficyty neurologiczne podobne do obserwowanych w udarze niedokrwiennym. Lekarze klinicyści leczący udar niedokrwienny mózgu powinni zastanowić się, czy przyczyną występujących objawów nie są zmiany ARIA, zanim podadzą leki trombolityczne pacjentowi otrzymującemu donanemab. Badanie MRI lub rozpoznanie niedrożności naczynia mogą pomóc ustalić, że źródłem objawów jest raczej udar niedokrwienny niż ARIA, i ułatwić podjęcie świadomej decyzji o zastosowaniu leków trombolitycznych lub wykonaniu zabiegu trombektomii w stosowanych przypadkach.
- Cel i zastosowanie karty pacjenta, w tym znaczenie noszenia karty zawsze przy sobie i okazywania jej przedstawicielom fachowego personelu medycznego w sytuacjach wymagających pilnej interwencji.

Lista kontrolna dla lekarzy przepisujących lek:

Przed rozpoczęciem leczenia:

- Rozpoczęcie leczenia donanemabem u każdego pacjenta należy zarejestrować w „Systemie rejestracji CAP UE” wdrożonym w ramach programu kontrolowanego dostępu.
- Należy obowiązkowo wykonać badania na nosicielstwo allelu *ApoE ε4*, aby poznać ryzyko wystąpienia zmian ARIA. Stosowanie donanemabu nie jest wskazane u pacjentów będących homozygotycznymi nosicielami allelu *ApoE ε4* (patrz punkt 4.1 ChPL).
- Pacjenci leczeni donanemabem muszą otrzymać kartę pacjenta i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem tego produktu leczniczego.
- Przed rozpoczęciem leczenia donanemabem należy potwierdzić obecność patologicznych zmian dotyczących beta-amyloidu i kliniczne rozpoznanie łagodnych zaburzeń poznawczych związanych z chorobą Alzheimera lub łagodnego otępienia w przebiegu choroby Alzheimera.
- Na początku (w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia) należy wykonać badanie MRI, aby sprawdzić obecność czynników ryzyka wystąpienia zmian ARIA, w tym mikrokrwotoku mózgowego i powierzchownej syderozy. Stosowanie donanemabu u pacjentów z >4 mikrokrwotokami lub powierzchowną syderozą jest przeciwwskazane.
- Nie należy rozpoczynać leczenia donanemabem w sytuacjach opisanych w przeciwwskazaniach w punkcie 4.3 ChPL.

Monitorowanie podczas leczenia:

- Leczenie powinno być kontynuowane do czasu usunięcia blaszek amyloidu (np. po 6 lub 12 miesiącach, patrz punkt 5.1 ChPL) potwierdzonego z zastosowaniem zatwierdzonej metody. Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 18 miesięcy i nie należy go przekraczać, nawet jeśli usunięcie blaszek amyloidu nie zostanie potwierdzone.
- Badanie MRI należy wykonać przed podaniem drugiej, trzeciej, czwartej i siódmej dawki. Należy wykonać dodatkowy rezonans magnetyczny po upływie jednego roku leczenia (przed podaniem dwunastej dawki) u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian ARIA, takimi jak heterozygotyczne nosicielstwo allelu *ApoE ε4* i wystąpienie zdarzeń ARIA we wcześniejszej fazie leczenia.
- W razie pojawienia się zmian ARIA należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przerwania dawkowania opisanymi w punkcie 4.2 ChPL. Jeśli wystąpią objawy zmian ARIA, wskazane jest wykonanie dodatkowego badania MRI. Kontrolne badanie MRI mające na celu

ocenę pod kątem ustąpienia (ARIA-E) lub stabilizacji (ARIA-H) zmian należy wykonać od 2 do 4 miesięcy po ich pierwszym rozpoznaniu.

- W przypadku zmian ARIA-E można rozważyć zastosowanie standardowego leczenia objawowego, w tym podanie kortykosteroidów.
- Wznowienie dawkowania lub definitywne przerwanie leczenia po ustąpieniu zmian ARIA-E i ustabilizowaniu zmian ARIA-H powinno być uzależnione od oceny klinicznej, włącznie z ponowną oceną czynników ryzyka.
- Należy definitywnie przerwać stosowanie donanemabu po wystąpieniu ciężkich zmian ARIA-E, ciężkich zmian ARIA-H, krwotoku śródmózgowego o średnicy większej niż 1 cm lub nawracających objawowych albo radiologicznych umiarkowanych, lub poważnych incydentów typu ARIA.

Karta pacjenta:

Kluczowe informacje dla pacjenta/opiekuna:

- Pacjent/opiekun powinien zawsze nosić przy sobie kartę pacjenta i okazywać ją innym przedstawicielom fachowego personelu medycznego zaangażowanym w proces leczenia pacjenta, w tym także w sytuacjach wymagających pilnej interwencji.
- Leczenie donanemabem może spowodować zmiany neuroobrazowe związane z amyloidem (ARIA).
- Objawy zmian ARIA mogą obejmować ból głowy, dezorientację, zawroty głowy, zmiany widzenia, nudności, afazję, osłabienie lub drgawki.
- W razie wystąpienia objawów zmian ARIA pacjenci powinni zwrócić się po pomoc lub poradę do lekarza.
- Dane kontaktowe członka rodziny lub opiekuna w nagłych wypadkach.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek.

Kluczowe informacje dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego uczestniczących w leczeniu pacjenta:

- Zmiany ARIA (wykryte w badaniu MRI) mogą powodować ogniskowe deficyty neurologiczne podobne do obserwowanych w udarze niedokrwiennym. Ze względu na to, że objawy ARIA występują częściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia donanemabem, lekarze klinicyści leczący udar niedokrwienny mózgu powinni zastanowić się, czy przyczyną występujących objawów nie są zmiany ARIA, zanim podadzą leki trombolityczne pacjentowi otrzymującemu donanemab (dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4 „ARIA i jednoczesne leczenie przeciwzakrzepowe” ChPL produktu leczniczego Kisunla).

Program kontrolowanego dostępu

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni szczegóły programu kontrolowanego dostępu z każdym właściwym organem krajowym i musi wdrożyć taki program na szczeblu krajowym, aby zapewnić, że program kontrolowanego dostępu (CAP) promuje bezpieczne i skuteczne stosowanie donanemabu.

Program kontrolowanego dostępu obejmuje następujące kluczowe zasady, które zostaną włączone do każdego systemu we wszystkich państwach członkowskich. Są to:

- (1) ograniczenie dostępu do donanemabu do wybranych ośrodków i
- (2) wdrożenie systemu rejestracji w celu ułatwienia przedstawicielom fachowego personelu medycznego
 - i. oceny możliwości zakwalifikowania pacjenta do leczenia,
 - ii. zapewnienia szybkiego dostępu do materiałów edukacyjnych oraz
 - iii. potwierdzenia przestrzegania zaleceń określonych w tych materiałach.

Program kontrolowanego dostępu umożliwia wstępny wybór ośrodków spełniających wymagane kryteria, lekarzy przepisujących lek, którzy są w stanie ocenić możliwość zakwalifikowania do leczenia donanemabem, dostęp do zatwierdzonej metody oceny patologicznych zmian amyloidu w mózgu, dostęp do infuzji dożylnych, dostęp do badań MRI [planowych i nieplanowanych] w celu monitorowania zmian ARIA oraz dostęp do testów na nosicielstwo allelu *ApoE ε4*. Następnie lek zostanie rozdysponowany do aptek w tych wybranych ośrodkach, w których pracują lekarze przepisujący lek, którzy otrzymali materiały edukacyjne dotyczące leczenia donanemabem przeznaczone dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego. Przed podaniem donanemabu pacjentowi, lekarze przepisujący lek w tych ośrodkach muszą skorzystać z systemu rejestracji, aby

- zaświadczyć, że otrzymali wymagany informator edukacyjny dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego i zrozumieli zawarte w nim instrukcje;
 - potwierdzić, że dany pacjent (zanonimizowany) spełnia wymagane kryteria kwalifikacji do leczenia zgodnie z oznakowaniem produktu;
 - oraz zapewnić, że dany pacjent został poinformowany o ryzyku związanym ze stosowaniem donanemabu i że otrzymał kartę pacjenta.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Rejestrowe badanie bezpieczeństwa mające na celu sporządzenie charakterystyki zmian ARIA u pacjentów leczonych donanemabem Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi obserwacyjne badanie rejestrowe w celu dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania donanemabu w codziennej praktyce, ze szczególnym uwzględnieniem określenia częstości występowania i nasilenia objawowych zmian ARIA (cel pierwszorzędowy) i bezobjawowych zmian ARIA (cel drugorzędowy). Pacjenci ze zdarzeniami ARIA będą obserwowani, aby można było ocenić podejmowane interwencje oraz czas do ustąpienia (ARIA-E) lub stabilizacji (ARIA-H) tych zdarzeń, a także długoterminowe wyniki dotyczące funkcji poznawczych i wpływ na postęp choroby. Ponadto opisana zostanie częstość występowania incydentów nadwrażliwości i krwotoków wewnątrzczaszkowych. Krwotok śródczaszkowy będzie również oceniany w podgrupie pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie przeciwpłytkowe lub trombolityczne.	Raport końcowy: 31 grudnia 2031 r.
Badanie bazy danych wtórnych mające na celu sporządzenia charakterystyki pacjentów leczonych donanemabem Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi obserwacyjne badanie kohortowe z wykorzystaniem baz danych wtórnych w celu uzyskania danych dotyczących stosowania donanemabu w codziennej praktyce. Przedmiotem tego badania jest określenie częstości występowania incydentów nadwrażliwości i krwotoków wewnątrzczaszkowych, opisanie wykorzystania donanemabu oraz ocena zastosowanych środków, takich jak wykonane badania MRI, leczona populacja pacjentów i schematy dawkowania, co pomoże w oszacowaniu skuteczności działań mających na celu minimalizację ryzyka.	Raport końcowy: 31 grudnia 2030 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – FIOŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kisunla 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
donanemab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 350 mg donanemabu w 20 ml roztworu (17,5 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy (E 330), polisorbat 80 (E 433), sodu cytrynian (E 331), sacharoza, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
350 mg/20 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1926/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (z Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kisunla 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
donanemab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 350 mg donanemabu w 20 ml roztworu (17,5 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy (E 330), polisorbat 80 (E 433), sodu cytrynian (E 331), sacharoza, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
350 mg/20 ml
Opakowanie zbiorcze: 2 fiolki (2 opakowania po 1 szt.)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1926/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (bez Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kisunla 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
donanemab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 350 mg donanemabu w 20 ml roztworu (17,5 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy (E 330), polisorbat 80 (E 433), sodu cytrynian (E 331), sacharoza, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka 20 ml. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nie wstrząsać.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1926/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kisunla 350 mg koncentrat jałowy
donanemab
Podanie *iv.* po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

350 mg/20 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kisunla 350 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji donanemab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kisunla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Kisunla
3. Jak podawany jest lek Kisunla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kisunla
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Kisunla i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Kisunla jest donanemab. Należy on do grupy leków zwanych lekami przeciw otępieniu. Donanemab jest przeciwciałem monoklonalnym, działającym jak białko wytwarzane w sposób naturalny przez organizm. Donanemab rozpoznaje białko zwane beta-amyloidem, które przyczynia się do rozwoju choroby Alzheimera, i łączy się z nim swoiście. Związanie z białkami beta-amyloidu pobudza układ odpornościowy organizmu i powoduje usunięcie tych białek.

Lek Kisunla jest stosowany w celu spowolnienia postępu choroby Alzheimera u osób dorosłych, u których doszło do nieprawidłowego nagromadzenia białka beta-amyloidu w mózgu i u których występują łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (trudności w myśleniu, zapamiętywaniu i podejmowaniu decyzji) lub łagodne otępienie (utrata funkcji intelektualnych) w przebiegu choroby Alzheimera i które mają jedną kopię genu apolipoproteiny E4, znanego również jako *ApoE ε4*, lub u dorosłych niebędących nosicielami tego genu. Lekarz wykona badania, aby upewnić się, że lek Kisunla jest odpowiedni dla danego pacjenta.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Kisunla

Kiedy nie stosować leku Kisunla

- jeśli pacjent ma uczulenie na donanemab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta wystąpiło wcześniej krwawienie w mózgu lub jeśli w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) wykazano niewielkie ogniska krwawienia lub obecność płynu w mózgu;
- jeśli u pacjenta występują niekontrolowane zaburzenia krwawienia;
- jeśli pacjent otrzymuje leki (przeciwwskrzepowe) zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi;
- jeśli u pacjenta występują zmiany oraz uszkodzenie istoty białej mózgu czyli jasnej tkanki zawierającej włókna nerwowe (struktury o wyglądzie podobnym do nici);
- jeśli pacjent ma źle kontrolowane wysokie ciśnienie krwi;

- jeśli u pacjenta nie można wykonać badania MRI, ponieważ odczuwa lęk przed zamkniętymi przestrzeniami (klaustrofobia), ma metalowe implanty lub wszczepiono mu metalowe urządzenie do kontrolowania rytmu serca (stymulator serca).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Kisunla należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Reakcje na infuzję

Jeśli w trakcie podawania leku Kisunla w infuzji dożylniej (kroplówce) lub po zakończeniu infuzji wystąpi reakcja alergiczna, należy natychmiast poinformować o tym przedstawiciela fachowego personelu medycznego podającego lek Kisunla. Do objawów takiej reakcji należą: zaczerwienienie, dreszcze, mdłości, wymioty, poty, ból głowy, ucisk w klatce piersiowej, duszność i zmiany ciśnienia krwi (patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Nieprawidłowości obrazowe związane z amyloidem (ARIA)

Lek Kisunla może spowodować wystąpienie działania niepożądanego określanego jako nieprawidłowości w obrazowaniu związane z amyloidem (ARIA). Rozróżnia się dwa rodzaje zmian ARIA:

- nagromadzenie płynu w jednym lub kilku obszarach mózgu (ARIA-E);
- ogniska krwawienia w mózgu lub na powierzchni mózgu (ARIA-H).

Zmiany ARIA to działanie niepożądane, które zwykle występuje we wczesnym okresie leczenia, najczęściej w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Większość chorych nie ma żadnych objawów. Jednak w trakcie leczenia lekiem Kisunla występowały przypadki zmian ARIA, którym towarzyszyły poważne objawy; niektóre z nich były śmiertelne. Przypadki te stwierdzano zwykle w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Objawy ARIA obejmują ból głowy, dezorientację, mdłości, wymioty, utratę równowagi, zawroty głowy, drżenie, zmiany widzenia, zaburzenia mowy, drgawki.

Należy natychmiast powiadomić lekarza w razie wystąpienia objawów, które mogą wskazywać na obecność zmian ARIA.

Zmiany ARIA są widoczne na obrazach mózgu uzyskanych podczas rezonansu magnetycznego. Lekarz prowadzący zleci wykonanie badania MRI w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, przed podaniem drugiej, trzeciej, czwartej dawki i przed podaniem siódmej dawki. Jeśli pacjent jest nosicielem jednej kopii genu *ApoE ε4* lub jeśli u pacjenta w trakcie leczenia wystąpią zmiany ARIA, należy wykonać badanie MRI przed podaniem dwunastej dawki (po upływie jednego roku leczenia). Dodatkowe badania można wykonać w dowolnym terminie w trakcie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią objawy typowe dla zmian ARIA.

Lekarz może przerwać leczenie lekiem Kisunla w zależności od wyników badania MRI. Leczenie można przerwać tylko na pewien czas lub definitywnie.

Genetyczne czynniki ryzyka wystąpienia zmian ARIA

Niektóre osoby są nosicielami pewnego genu zwanego genem apolipoproteiny E4 (*ApoE ε4*). U tych osób ryzyko wystąpienia zmian ARIA może być wyższe. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisunla lekarz sprawdzi, czy pacjent jest nosicielem genu *ApoE ε4*.

Inne czynniki ryzyka wystąpienia zmian ARIA

Ryzyko wystąpienia zmian ARIA może być wyższe u osób, u których stwierdzono wcześniej krwawienie w mózgu. Aby to sprawdzić, lekarz zleci badanie MRI przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisunla.

Badanie na obecność białka tau

Lekarz może wykonać oznaczenie białka tau, jeśli uzna to za konieczne. Białko tau to specyficzne białko występujące w mózgu, które także ma związek z chorobą Alzheimera. Lek Kisunla może działać skuteczniej, jeśli ilość tego białka przekracza określony poziom.

Dzieci i młodzież

Leku Kisunla nie należy stosować u dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Zespół Downa

Leku Kisunla nie należy stosować u pacjentów z zespołem Downa i towarzyszącą chorobą Alzheimera. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku u tych pacjentów.

Lek Kisunla a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności, przed przyjęciem leku Kisunla należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent otrzymuje leki które zapobiegają powstawaniu zakrzepów krwi (zwane lekami przeciwzakrzepowymi). Leku Kisunla nie wolno stosować razem z tymi lekami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed otrzymaniem tego leku. Nie są znane skutki działania leku Kisunla u kobiet w ciąży. Należy unikać stosowania leku Kisunla w czasie ciąży.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane leku Kisunla, takie jak objawy zmian ARIA (na przykład zmiany widzenia, zaburzenia świadomości i drgawki), mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Kisunla zawiera sól

Ten lek zawiera 46 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce 1400 mg. Odpowiada to 2% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej. Przed podaniem leku Kisunla miesza się go z roztworem, który może zawierać sól. Pacjenci przestrzegający diety o niskiej zawartości soli powinni skonsultować się z lekarzem.

Lek Kisunla zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 16 mg polisorbátu 80 w każdej dawce 1400 mg, co odpowiada około 0,23 mg/kg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta rozpoznano jakiegokolwiek uczulenia.

Karta pacjenta

Lekarz przekaze pacjentowi kartę pacjenta zawierającą istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa. Ważne, aby zawsze nosić przy sobie kartę pacjenta i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom. Kartę pacjenta należy okazywać innym przedstawicielom fachowego personelu medycznego zaangażowanym w proces leczenia pacjenta, w tym także w sytuacjach wymagających pilnej interwencji.

3. Jak podawany jest lek Kisunla

Lek Kisunla będzie podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego. W okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisunla u pacjenta należy wykonać badanie MRI mózgu. Należy także sprawdzić, czy pacjent nie jest nosicielem genu *ApoE ε4* (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Dawka

Leczenie lekiem Kisunla rozpoczyna się od podania dawki 350 mg w pierwszej infuzji dożylniej, 700 mg w drugiej infuzji dożylniej i 1050 mg w trzeciej infuzji dożylniej co cztery tygodnie. Ta dawka jest następnie zwiększana do 1400 mg podawanych co cztery tygodnie.

Lek Kisunla jest podawany we wlewie dożylnym do żyły ramienia (w infuzji) przez co najmniej 30 minut. Po każdej infuzji pacjent będzie obserwowany pod kątem występowania reakcji alergicznych przez co najmniej 30 minut.

Kiedy należy przerwać stosowanie leku Kisunla

Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent będzie leczony lekiem Kisunla; jednak całkowity czas trwania leczenia lekiem Kisunla nie powinien przekraczać 18 miesięcy.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Kisunla

Lek ten będzie podawany przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego. Jeśli pacjent uzna, że przypadkowo podano mu zbyt dużą dawkę leku Kisunla, powinien poinformować o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Kisunla

W razie pominięcia wizyty, podczas której ma być podany lek Kisunla, należy jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić lekarza w razie wystąpienia poniższych działań niepożądanych:

U więcej niż 1 na 10 osób mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Przypadki zmian ARIA, którym towarzyszą poważne objawy, niektóre z nich śmiertelne. Do objawów należą: ból głowy, splątanie (dezorientacja), nudności (mdłości), wymioty, utrata równowagi, zawroty głowy, drżenie, zmiany widzenia, zaburzenia mowy, uczucie zamroczenia, zaburzenia świadomości, drgawki.

Najwyżej u 1 na 10 osób mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Objawy reakcji alergicznej w czasie podawania leku Kisunla lub wkrótce po jego podaniu. Do objawów należą: nagłe zaczerwienienie skóry, dreszcze, nudności (mdłości), poty, ból głowy, ucisk w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, bóle mięśni, zmiany ciśnienia krwi.

Jeśli podczas infuzji wystąpi którykolwiek z tych objawów, infuzję należy natychmiast przerwać.

Działania niepożądane

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Obrzęk lub nagromadzenie płynu w mózgu (ARIA-E)
- Krwawienie lub odkładanie się żelaza w mózgu (ARIA-H)
- Ból głowy

Częste (mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 osób)

- Krwawienie w mózgu
- Nudności (mdłości)
- Wymioty
- Reakcje alergiczne i inne reakcje związane z infuzją.

Niezbýt częste (mogą wystąpić najwyżej u 1 na 100 osób)

- Nagła, ciężka reakcja alergiczna z towarzyszącą dusznością, obrzękiem, zamroczeniem, przyspieszeniem akcji serca, potami i utratą przytomności (reakcja anafilaktyczna).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kisunla

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać ani nie wstrząsać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek Kisunla może być przechowywany poza lodówką nie dłużej niż przez 3 dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że jest mętny lub zawiera widoczne cząsteczki.

Leku Kisunla nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Za prawidłowe usunięcie pozostałości niewykorzystanego produktu odpowiedzialny jest przedstawiciel fachowego personelu medycznego. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kisunla

- Substancją czynną jest leku donanemab.
Każda fiolka zawiera 350 mg donanemabu w 20 ml roztworu (17,5 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy (E 330); polisorbát 80 (E 433); sodu cytrynian (E 331); sacharoza; woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Kisunla i co zawiera opakowanie

Kisunla koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest roztworem w fiolce z przezroczystego szkła. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego przez lekko żółty do lekko brązowego. Opakowanie zawierające 1 fiolkę i opakowanie zbiorcze zawierające 2 fiołki (2 opakowania po 1 sztuce). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Lilly France
Zone Artisanale Centre de production
2 rue du Colonel Lilly

67640 Fegersheim
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Rozcieńczenie przed podaniem infuzji dożylniej

1. Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość przygotowanego roztworu.
2. Przed przystąpieniem do przygotowywania należy pozostawić donanemab do ogrzania w temperaturze pokojowej przez około 30 minut.
3. Sprawdzić zawartość fiolki. Koncentrat powinien być przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego lub lekko brązowego i nie powinien zawierać żadnych widocznych cząsteczek. W przeciwnym wypadku należy go wyrzucić.
4. Należy pobrać wymaganą objętość donanemabu za pomocą igły o odpowiednim rozmiarze i przenieść do worka infuzyjnego.
 - Dla dawki 350 mg donanemabu: 20 ml
 - Dla dawki 700 mg donanemabu: 40 ml
 - Dla dawki 1050 mg donanemabu: 60 ml
 - Dla dawki 1400 mg donanemabu: 80 ml

Koncentrat należy rozcieńczać wyłącznie w workach infuzyjnych zawierających roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Stężenie końcowe po rozcieńczeniu wynosi od około 4 mg/ml do około 10 mg/ml. Do rozcieńczania należy używać wyłącznie roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

5. Delikatnie odwrócić worek infuzyjny w celu wymieszania zawartości.

Podanie rozcieńczonego roztworu

6. Zestaw do podania dożylnego (linia infuzyjna) należy podłączyć do przygotowanego worka infuzyjnego i napełnić linię. Infuzję należy podawać przez co najmniej 30 minut.
7. Po zakończeniu infuzji, aby zagwarantować podanie pełnej dawki, należy przepłukać linię infuzyjną roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Płukanie należy wykonać z taką samą szybkością, jak podawanie produktu leczniczego Kisunla. Czas potrzebny do

wyplukania roztworu Kisunla z linii infuzyjnej należy dodać do czasu infuzji wynoszącego co najmniej 30 minut.

8. Pacjenta należy obserwować po infuzji przez co najmniej 30 minut.

Tę część ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania należy oderwać i nosić przy sobie.

KARTA PACJENTA KISUNLA (donanemab) 350 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa Zmiany w obrazowaniu związane z amyloidem (ARIA) Kartę tę należy zawsze mieć przy sobie Ten dokument zawiera ważne informacje, które pacjent powinien znać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisunla, podczas trwania leczenia i po jego zakończeniu. • Tę Kartę Pacjenta należy zawsze nosić przy sobie i okazywać ją innym przedstawicielom fachowego personelu medycznego zaangażowanym w opiekę medyczną lub proces leczenia pacjenta, w tym także w sytuacjach wymagających pilnej interwencji. • Każdego lekarza zajmującego się pacjentem należy poinformować, że pacjent jest leczony lekiem Kisunla (donanemabem). Lekarz prowadzący powinien udostępnić pacjentowi ulotkę informacyjną dla pacjenta. Jeśli tego nie zrobił, należy go o to poprosić. Należy uważnie przeczytać ulotkę informacyjną dla pacjenta i zachować ją, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać oraz pokazać ją członkom rodziny/opiekunowi. Ważne dane kontaktowe Imię i nazwisko pacjenta: _____ Imię i nazwisko lekarza (który przepisał lek Kisunla): _____	Lek Kisunla i ryzyko wystąpienia obrzęku mózgu oraz krwawienia (ARIA) • Lek Kisunla może spowodować wystąpienie działania niepożądanego określanego jako zmiany w obrazowaniu związane z amyloidem (ARIA). • Objawy ARIA mogą obejmować: – ból głowy – splątanie (dezorientację) – zawroty głowy – zaburzenia widzenia – nudności – trudności z mówieniem – osłabienie – drgawki (napady padaczkowe) • Lekarz zleci wykonanie rezonansu magnetycznego (MRI) w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przed podaniem drugiej, trzeciej, czwartej dawki i przed podaniem siódmej dawki donanemabu. Jeśli pacjent jest nosicielem jednej kopii genu <i>ApoE ε4</i> lub jeśli u pacjenta w trakcie leczenia wystąpią zmiany ARIA, należy wykonać badanie MRI przed podaniem dwunastej dawki. Jest to rutynowa kontrola bezpieczeństwa mająca na celu sprawdzenie, czy u pacjenta nie występują zmiany ARIA, dlatego prosimy o zgłaszanie się na umówione badania MRI. Dodatkowe badania można wykonać w innych terminach w trakcie leczenia, jeśli lekarz uzna to za konieczne. Jeśli po leczeniu wystąpi którykolwiek z wyżej wymienionych objawów lub pojawią się nowe objawy neurologiczne (takie jak osłabienie, drętwienie, nagła zmiana osobowości, słaba koordynacja lub problemy z mówieniem i wysławianiem się), należy pilnie zwrócić się po pomoc do lekarza i nie podejmować prób samodzielnego opanowania objawów.
--	---

Numer telefonu do lekarza: Imię i nazwisko członka rodziny lub opiekuna (na wypadek sytuacji wymagających pilnej interwencji): Numer telefonu członka rodziny lub opiekuna:	Informacja dla lekarzy prowadzących leczenie u pacjenta • Zmiany ARIA (wykryte w badaniu MRI) mogą powodować ogniskowe deficyty neurologiczne podobne do obserwowanych w udarze niedokrwiennym mózgu. • Objawy ARIA występują częściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia donanemabem. Dlatego lekarze klinicyści leczący udar niedokrwienny mózgu powinni zastanowić się, czy przyczyną występujących objawów nie mogą być zmiany ARIA, zanim podadzą leki trombolityczne pacjentowi otrzymującemu lek Kisunla (dodatkowe informacje, patrz „Charakterystyka produktu leczniczego Kisunla”).
---	--