

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisunla 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține donanemab 350 mg în 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC).

Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 20 ml conține 11,5 mg de sodiu și 4 mg de polisorbato 80.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluția este transparentă până la opalescentă, incoloră sau ușor gălbuie până la ușor maronie, cu un pH de 5,5 – 6,5 și osmolalitate de aproximativ 300 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Donanemab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu diagnostic clinic de tulburare cognitivă ușoară și demență ușoară datorată bolii Alzheimer (boala Alzheimer simptomatică precoce), care sunt purtători heterozigoți ai apolipoproteinei E ε4 (ApoE ε4) sau care nu sunt purtători de apolipoproteină E ε4 (ApoE ε4), cu patologie amiloidă confirmată (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea bolii Alzheimer (BA) cu acces în timp util la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Donanemab trebuie administrat sub supravegherea unei echipe multidisciplinare instruite în detectarea, monitorizarea și gestionarea anomaliilor imagistice legate de amiloid (*amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA) și cu experiență în detectarea și gestionarea reacțiilor legate de perfuzie (IRR).

Pacienților tratați cu donanemab trebuie să li se înmâneze cardul de pacient și să fie informați cu privire la riscurile pe care le prezintă donanemab (vezi și prospectul).

Testarea ApoE ε4

Genotipul ApoE ε4 trebuie evaluat printr-un diagnostic *in vitro* (IVD) marcat CE cu scopul propus corespunzător. Dacă IVD cu marcat CE nu este disponibil, trebuie utilizat un test alternativ validat (vezi pct. 5.1).

Testarea statusului ApoE ε4 trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu donanemab pentru a evalua riscul de apariție a ARIA (vezi pct. 4.1 și 4.4). Înainte de testare, pacienții trebuie să fie consiliați și să-și acorde consimțământul corespunzător în conformitate cu reglementările naționale sau locale, după caz.

Doze

Prezența amiloidului beta sugestivă pentru BA trebuie confirmată printr-un test validat (de exemplu scanare tomografie cu emisie de pozitroni (PET), lichid cefalorahidian (LCR) sau alt test adecvat).

Donanemab trebuie administrat la fiecare 4 săptămâni. Doza recomandată de donanemab este de 350 mg pentru prima doză, 700 mg pentru a doua doză, 1050 mg pentru a treia doză, urmate de doze de 1400 mg la intervale de 4 săptămâni. Tratamentul trebuie menținut până la eliminarea plăcilor de amiloid (de exemplu la 6 sau 12 luni, vezi pct. 5.1) confirmată printr-o metodă validată. Durata maximă a tratamentului este de 18 luni și nu trebuie depășită chiar dacă nu este confirmată eliminarea plăcilor de amiloid.

Balanța beneficiu-risc al tratamentului trebuie reevaluată la intervale regulate, în mod individual și luând în considerare rata de progresie a bolii.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului înainte de sfârșitul tratamentului de maximum 18 luni dacă pacienții progresează la BA moderată.

Doză omisă

Dacă se omite o perfuzie, administrarea trebuie reluată la fiecare 4 săptămâni cu aceeași doză cât mai curând posibil.

Monitorizarea, întreruperea dozării și întreruperea tratamentului pentru anomalii imagistice legate de amiloid

Donanemab poate provoca ARIA, caracterizate ca ARIA cu edem (ARIA-E), care pot fi observate la IRM ca edem cerebral sau ca efuziuni sulcale și ARIA cu depunere de hemosiderină (ARIA-H), care includ microhemoragie și sideroză superficială. În plus față de ARIA, au apărut hemoragii intracerebrale cu diametrul mai mare de 1 cm la pacienții tratați donanemab.

Un IRM cerebral recent (în ultimele 6 luni) trebuie să fie disponibil înainte de inițierea tratamentului cu donanemab pentru a evalua ARIA preexistentă IRM. Se va efectua un IRM înainte de administrarea celei de-a doua doze (la 1 lună), înainte de administrarea celei de-a treia doze (la 2 luni), înainte de administrarea celei de-a patra doze (la 3 luni) și înainte de administrarea dozei a șaptea (la 6 luni). Trebuie efectuat un IRM suplimentar după un an de tratament (înainte de a douăsprezecea doză) la pacienții cu factori de risc ARIA, cum ar fi heterozigoții ApoE ε4, și/sau la pacienții cu evenimente anterioare ARIA, apărute în timpul tratamentului. Dacă un pacient prezintă simptome sugestive pentru ARIA în orice moment în timpul tratamentului, trebuie efectuată o evaluare clinică care include un IRM (vezi pct. 4.4).

Recomandările privind întreruperea dozării inițiale sau întreruperea tratamentului la pacienții cu ARIA-E și ARIA-H sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru pacienții cu ARIA-E și ARIA H

Simptome clinice	Severitatea ^a ARIA-E și ARIA-H pe IRM		
	Forme ușoare	Forme moderate	Forme severe
Pacient asimptomatic	Se va lua în considerare întreruperea administrării	Se întrerupe administrarea	Se oprește administrarea
Pacient simptomatic	Se întrerupe administrarea	Se întrerupe administrarea	Se oprește administrarea

^aVezi Tabelul 2 pentru criteriile de clasificare a severității radiografice IRM ARIA

În caz de ARIA ușoare asimptomatice, luați în considerare întreruperea administrării dozei pe baza caracteristicilor radiologice ale ARIA, a numărului de episoade de ARIA și a stării clinice.

În caz de ARIA asimptomatice moderate și ARIA simptomatice ușoare/moderate, întrerupeți administrarea dozei până când IRM-ul arată rezoluție radiografică (ARIA E) sau stabilizare (ARIA H) și simptomele, dacă sunt prezente, se rezolvă. Un IRM de monitorizare pentru a evalua rezoluția (ARIA E) sau stabilizarea (ARIA H) trebuie efectuat la 2 până la 4 luni de la identificarea inițială. Reluarea administrării sau întreruperea permanentă a dozei după rezoluția ARIA-E și stabilizarea ARIA-H trebuie să fie ghidate de raționamentul clinic, inclusiv de reevaluarea factorilor de risc (vezi pct. 4.4). Tratamentul standard de susținere, inclusiv corticosteroizi, poate fi luat în considerare în cazul ARIA E (vezi pct. 4.8).

În caz de ARIA-E sau ARIA-H radiografice sau simptomatice severe, tratamentul cu donanemab trebuie întrerupt definitiv.

Donanemab trebuie, de asemenea, întrerupt definitiv după ARIA-E grave, ARIA-H grave sau hemoragie intracerebrală mai mare de 1 cm.

Trebuie utilizată judecata clinică atunci când analizați dacă să continuați administrarea dozei la pacienții cu ARIA recurentă. Tratamentul cu donanemab trebuie întrerupt după evenimente ARIA simptomatice sau radiografice moderate sau severe recurente.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală/insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a donanemab la copii și adolescenți pentru tratamentul bolii Alzheimer.

Mod de administrare

Donanemab este destinat doar administrării în perfuzie intravenoasă. Fiecare flacon este de unică folosință. Soluția diluată trebuie administrată în decurs de cel puțin 30 de minute. Pacienții trebuie ținuti sub observație timp de minimum 30 de minute după administrarea perfuziei. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Constatări pe IRM inițiale de hemoragie intracerebrală anterioară, mai mult de 4 microhemoragii, sideroză superficială sau edem vasogenic (ARIA-E) sau alte constatări, care sunt sugestive pentru angiopatie amiloidă cerebrală (CAA) (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu tulburări de sângerare care nu sunt controlate adecvat.
- Inițiere la pacienții care primesc terapie anticoagulantă continuă (vezi pct. 4.4).
- Afectare severă a substanței albe (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu hipertensiune arterială slab controlată.
- Afectiuni care nu permit o evaluare IRM, inclusiv claustrofobie sau prezența implanturilor metalice (feromagnetice)/stimulator cardiac.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Program de acces controlat

Pentru a promova utilizarea sigură și eficace a donanemab, inițierea tratamentului la toți pacienții ar trebui să se facă printr-un sistem central de înregistrare implementat ca parte a unui program de acces controlat.

Materiale educaționale

Medicii prescriptori trebuie să fie familiarizați cu materialul educațional pregătit pentru detectarea și gestionarea ARIA și să discute beneficiile și riscurile terapiei cu donanemab cu pacientul/îngrijitorul. Scanările IRM și semnele sau simptomele reacțiilor adverse și momentul la care se impune solicitarea asistenței unui profesionist din domeniul sănătății trebuie, de asemenea, discutate cu pacientul. Pacientului i se va furniza cardul de pacient și va fi instruit să poarte cardul în orice moment.

Patologia amiloidului beta

Prezența patologiei amiloidului beta trebuie confirmată printr-un test adecvat înainte de inițierea tratamentului.

Anomalii imagistice legate de prezența amiloidului (ARIA)

ARIA-H apare în general în asociere cu o apariție a ARIA-E.

În studiile clinice cu donanemab au fost observate foarte frecvent cazuri de ARIA. ARIA apar de obicei în perioada de început a tratamentului și sunt de regulă asimptomatice. Atunci când sunt prezente, simptomele raportate asociate cu ARIA pot include cefalee, confuzie, greață, vărsături, instabilitate, amețeli, tremor, tulburări vizuale, tulburări de vorbire, deteriorarea funcției cognitive, alterarea conștiinței și convulsii. Simptomele asociate cu ARIA se rezolvă de obicei în timp (vezi pct. 4.8). După un eveniment de ARIA inițial, rata de recurență la reluarea tratamentului cu donanemab este foarte frecventă: 24,3 % la cei cu ARIA-E și 35,9 % la cei cu ARIA-H (vezi pct. 4.8). Au fost observate cazuri grave de ARIA, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Simptomele asociate cu ARIA se remit de obicei în timp (vezi pct. 4.8). Evenimentele ARIA pot fi detectate de IRM și în timp ce ARIA-E se rezolvă de obicei la imagistică, ARIA-H poate persista și se poate stabiliza.

Majoritatea evenimentelor ARIA au fost observate în primele 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului. Cele mai multe evenimente ARIA grave au survenit în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului. Pe perioada tratamentului cu donanemab trebuie asigurat accesul la IRM. Având în vedere factorii de risc preexistenți, pacienții eligibili pentru terapii ce vizează depozitele de

amiloid au, de asemenea, risc de apariție spontană a ARIA. ARIA trebuie luate în considerare ca etiologie posibilă pentru simptomele neurologice.

Atunci când se decide inițierea tratamentului cu donanemab trebuie luat în considerare beneficiul acestuia pentru BA și riscul potențial de reacții adverse grave asociate cu ARIA (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea prin IRM pentru ARIA

Se recomandă IRM cerebral inițial și monitorizare periodică cu IRM (vezi pct. 4.2). Se recomandă o vigilență clinică sporită pentru ARIA în primele 24 de săptămâni de tratament cu donanemab.

Dacă un pacient prezintă simptome sugestive pentru ARIA (vezi pct. 4.8), trebuie efectuată o evaluare clinică, inclusiv teste IRM suplimentare (vezi pct. 4.2 și 4.4 "Anomalii imagistice legate de amiloid - ARIA").

Recomandări privind întreruperea administrării dozelor și întreruperea tratamentului la pacienți cu ARIA

Dacă apar simptome de ARIA-H, acestea survin adesea pe fondul ARIA-E și trebuie gestionate ca cele pentru ARIA-E.

Recomandările privind întreruperea administrării dozelor și întreruperea tratamentului pentru pacienții cu ARIA-E și ARIA-H sunt furnizate în tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Administrarea donanemab trebuie întreruptă în cazurile de evenimente grave ARIA-E, ARIA-H, hemoragie intracerebrală ce depășește 1 cm sau evenimente ARIA recurente simptomatice sau radiografice moderate sau severe.

Severitatea radiologică

Severitatea modificărilor radiologice ARIA asociate cu donanemab a fost clasificată pe baza criteriilor prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Criterii IRM de clasificare a severității ARIA

Tipul ARIA	Severitate radiologică		
	Ușoară	Moderată	Severă
ARIA-E	Hipersemnal FLAIR limitat la nivelul șanțului și/sau cortexului/substanței albe subcorticale într-o singură zonă cu dimensiunea < 5 cm.	Hipersemnal FLAIR cu dimensiunea maximă de 5 -10 cm într-un singur loc sau mai multe zone de implicare, fiecare cu dimensiunea < 10 cm.	Hipersemnal FLAIR > 10 cm asociat cu edemațiere girală și ștergerea șanțurilor intergirale. Se pot observa una sau mai multe zone separate/independente de implicare.
ARIA-H microhemoragie	≤ 4 microhemoragii nou apărute	5 - 9 microhemoragii nou apărute	≥ 10 microhemoragii nou apărute
ARIA-H sideroză superficială	1 nouă zonă focală sau creșterea zonei focale de sideroză superficială	2 noi zone focale sau creșterea zonelor focale de sideroză superficială	> 2 noi zone focale sau creșterea zonelor focale de sideroză superficială

Abrevieri: FLAIR = inversiune-recuperare atenuată cu lichid (*fluid-attenuated inversion recovery*); ARIA-E = anomalii imagistice legate de prezența amiloidului - edeme/revărsate (*amyloid-related imaging abnormalities-oedema/effusions*); ARIA-H = anomalii imagistice legate de prezența amiloidului - hemoragii/depozite de hemosiderină (*amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage/hemosiderin deposition*)

Statusul purtătorilor de ApoE ε4 și riscul de ARIA

Purtătorii alelei Apo ε4 prezintă o frecvență mai mare (cei homozigoți mai mult decât cei heterozigoți) a ARIA-E și ARIA-H, inclusiv ARIA gravă și simptomatică, comparativ cu persoanele nepurtătoare. Tratamentul cu donanemab nu este indicat la pacienții care sunt purtători APOE ε4 homozigoți (vezi cpt. 4.1). Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie testați pentru a se verifica dacă sunt purtători APOE ε4 în vederea stabilirii riscului de apariție a ARIA (vezi cpt. 4.2). Înainte de efectuarea

testării, medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscul de ARIA al diferitelor genotipuri.

Risc crescut de hemoragie intracerebrală

Se recomandă prudență atunci când se ia în considerare utilizarea donanemab la pacienții cu factori care indică un risc crescut de hemoragie intracerebrală.

La pacienții tratați cu donanemab au fost înregistrate hemoragii intracerebrale cu diametrul mai mare de 1 cm, inclusiv evenimente letale (vezi pct. 4.8).

Tratamentul antitrombotic concomitent

Utilizarea inițială a medicamentelor antitrombotice (aspirină, alte antiplachetare sau anticoagulante) a fost permisă în studiile clinice cu donanemab. Expunerile la medicamente antitrombotice au constat, în majoritate, în expuneri la acid acetilsalicilic.

Pacienții tratați cu donanemab și un medicament antitrombotic (acid acetilsalicilic, alte antiagregante plachetare sau anticoagulante) nu au prezentat o creștere a frecvenței ARIA. Numărul evenimentelor și expunerea limitată la alte medicamente antitrombotice decât acid acetilsalicilic nu permit formularea unor concluzii definitive cu privire la riscul de ARIA sau hemoragie intracerebrală la pacienții care administrează medicamente antitrombotice.

Deoarece la pacienții tratați cu donanemab și la cei cărora li s-a administrat un agent trombolitic în timpul tratamentului cu donanemab au fost observate hemoragii intracerebrale mai mari de 1 cm în diametru, se recomandă prudență suplimentară atunci când se ia în considerare administrarea de antitrombotice sau a unui agent trombolitic (de exemplu un activator tisular al plasminogenului) la un pacient care este deja tratat cu donanemab.

- Dacă trebuie inițiat tratament anticoagulant în timpul tratamentului cu donanemab (de exemplu tromboze arteriale incidente, embolie pulmonară acută sau alte indicații care pun viața în pericol), atunci donanemab trebuie întrerupt. Tratamentul cu donanemab poate fi reluat dacă administrarea de anticoagulant nu mai este indicată din punct de vedere medical. Este permisă utilizarea concomitentă a aspirinei și a altor tratamente antiplachetare.
- Deși a existat doar o expunere limitată la agenți trombolitici în studiile clinice, există un risc plauzibil de hemoragie intracraniană severă în cazul utilizării concomitente cu medicamente antitrombotice. Utilizarea medicamentelor antitrombotice trebuie evitată, cu excepția indicațiilor care pun imediat viața în pericol imediat fără tratament alternativ (de exemplu, embolie pulmonară cu compromis hemodinamic), când beneficiile ar putea depăși riscurile. Beneficiile și riscurile tratamentului trebuie reevaluate în mod individual de medicul specialist și de pacient.

ARIA pot cauza deficite neurologice focale similare celor observate în accidentul vascular cerebral ischemic. Înainte de a administra o terapie trombolitică pentru accident vascular cerebral ischemic unui pacient tratat cu donanemab, clinicienii trebuie să ia în considerare posibilitatea ca simptomele să fie cauzate de ARIA. Examinarea IRM sau depistarea ocluziei vasculare pot fi utile în confirmarea etiologiei de AVC ischemic, în loc de ARIA și pot orienta decizia de utilizare a tromboliticelor sau efectuare a trombectomiei, în cazurile adecvate.

Tratamentul cu donanemab nu trebuie inițiat la pacienții cărora li se administrează terapie anticoagulantă continuă (vezi pct. 4.3).

Alți factori de risc pentru ARIA și hemoragie intracerebrală

În studiile clinice cu donanemab, siguranța donanemab nu a fost stabilită la pacienții cu IRM pre-tratament care prezintă ARIA-E, mai mult de 4 microhemoragii, mai mult de 1 zonă de sideroză superficială, boală severă a materiei albe sau hemoragie intracerebrală mai mare de 1 cm (vezi pct. 4.3).

O frecvență mai mare a ARIA a fost observată la pacienții cu microhemoragie cerebrală înainte de tratament și/sau sideroză superficială. Tratamentul cu donanemab este contraindicat la pacienții cu sideroză superficială inițială și la pacienții cu > 4 microhemoragii la momentul inițial (vezi pct. 4.3).

Prezența unei alele ApoE ε4 este asociată cu CAA, care are un risc crescut de hemoragie intracerebrală.

Raportul individual risc-beneficiu pe baza modificărilor patologice ale proteinei tau

Raportul risc-beneficiu poate fi dependent de nivelul inițial al proteinei tau. La pacienții cu niveluri scăzute și medii de proteină tau, eficacitatea tratamentului a fost superioară numeric celei observate la pacienții cu niveluri crescute de proteină tau (vezi pct. 5.1). Eficacitatea clinică la pacienții cu absență sau niveluri foarte scăzute ale proteinei tau nu a fost stabilită. Rezultatele analizei anatomo-patologice pentru proteina tau, dacă s-a efectuat, trebuie luate în considerare în cadrul discuțiilor individuale cu pacientul privind riscurile și beneficiile tratamentului.

Reacții adverse legate de perfuzie

Reacții adverse legate de perfuzie au fost observate frecvent la administrarea de donanemab (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot fi mai puțin frecvente sau pot pune viața în pericol și/sau includ anafilaxie și apar de obicei în timpul perfuziei sau în decurs de 30 de minute după perfuzie. Semnele și simptomele reacțiilor legate de perfuzie pot include eritem, frisoane, greață, vărsături, transpirație, cefalee, senzație de apăsare în piept, dispnee și modificări ale tensiunii arteriale.

Administrarea donanemab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat în caz de reacții grave legate de perfuzie sau conform indicațiilor clinice.

Imunogenitate

În cadrul studiilor clinice placebo-controlate, 88,1 % dintre pacienții tratați cu donanemab au dezvoltat anticorpi anti-medicament (*anti-drug antibodies*, ADA) și toți pacienții cu ADA au prezentat anticorpi neutralizanți. Toți pacienții care au raportat reacții adverse legate de perfuzie au prezentat ADA. Titrurile mai mari de ADA s-au asociat cu o incidență crescută a reacțiilor legate de perfuzie/evenimentelor de hipersensibilitate imediată.

Pacienții excluși din studiile clinice (vezi și pct. 5.1)

Pacienții cu sindrom Down pot fi asociați cu o rată mai mare de evenimente CAA și ARIA. Pacienții cu sindrom Down nu au fost studiați în studiile clinice cu donanemab. Siguranța și eficacitatea donanemab la acești pacienți nu sunt cunoscute.

Sodiu

Acest medicament conține 46 mg de sodiu per doză de 1400 mg, echivalent cu 2 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

La prepararea cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), cantitatea de sodiu furnizată de diluantul clorură de sodiu va varia de la 53 mg (în cazul dozei de 350 mg diluate până la o concentrație de 10 mg/ml) la 956 mg (în cazul dozei de 1400 mg diluate până la o concentrație de 4 mg/ml), ceea ce echivalează cu 3 % - 48 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS. Această cantitate se adaugă celei din compoziția medicamentului.

Polisorbat 80

Acest medicament conține 16 mg de polisorbat 80 per doză de medicament de 1400 mg, echivalent cu aproximativ 0,23 mg/kg. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase farmacocinetice pe baza caracteristicilor donanemab.

ARIA H și hemoragii intracerebrale cu diametrul mai mare de 1 cm au fost observate la pacienții tratați cu donanemab. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se ia în considerare administrarea antitromboticelor, deoarece riscul de hemoragii intracerebrale asociate cu donanemab poate fi crescut (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea donanemab la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Evaluarea tuturor datelor cu ponderarea dovezilor nu indică efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite însă utilizarea donanemab în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă donanemab se excretă în laptele matern la om. Se cunoaște faptul că imunoglobulina G (IgG) umană este prezentă în laptele matern în primele zile după naștere, ajungând în scurt timp la concentrații scăzute; prin urmare, nu se poate exclude un anumit risc pentru sugarul alăptat pe parcursul acestei perioade scurte. După această perioadă, utilizarea donanemab în perioada de alăptare poate fi luată în considerare, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul donanemab asupra fertilității la om. Nu s-au efectuat studii la animale pentru testarea donanemab din punct de vedere al unei potențiale afectări a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Donanemab are efecte majore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în cazul apariției deficitelor neurologice, cum ar fi tulburările de vedere, alterarea stării de conștiință și convulsiile (pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unui studiu pivot controlat cu placebo care a inclus pacienți cu tulburare cognitivă ușoară și demență ușoară datorată bolii Alzheimer (vezi pct.5.1), 853 de subiecți adulți, în total, au primit cel puțin o doză de donanemab. Dintre aceștia, 710 participanți făceau partea din populația cu indicație (nepurtători heterozigoți de ApoE ε4).

Din punct de vedere al statusului de purtător APOE ε4 al pacienților tratați cu donanemab, 29,9 % (255/853) erau nepurtători, 53 % (452/853) erau purtători heterozigoți și 16,8 % (143/853) erau purtători homozigoți. Cu excepția evenimentelor de ARIA, profilul de siguranță a fost similar indiferent de genotip.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) și cefaleea (14,6 %). Cele mai importante reacții adverse grave au fost: ARIA-E grave (1,3 %), ARIA-H grave

(0,3 %) și reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv reacții legate de perfuzie (0,4 %). Reacția anafilactică a fost mai puțin frecvent raportată (0,4 %) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice cu donanemab (tabelul 3) sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții se bazează pe convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 3. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Microhemoragie Sideroză superficială Cefalee	Hemoragie intracraniană ^c	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Vărsături	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacții legate de perfuzie ^d Hipersensibilitate	Reacție anafilactică

^a Conform evaluării prin IRM.

^b Simptomele pot include cefalee, confuzie, greață, vărsături, instabilitate, amețeală, tremor, tulburări vizuale, tulburări de vorbire, deteriorarea funcției cognitive, stare de conștiență alterată și convulsii.

^c Include hematom subdural, hemoragie subarahnoidă, hemoragie cerebrală, accident vascular cerebral hemoragic și accident vascular cerebral.

^d Semnele și simptomele reacțiilor legate de perfuzie și reacției de hipersensibilitate pot include eritem, frisoane, greață, vărsături, transpirații, cefalee, constricție toracică, dispnee și modificări ale tensiunii arteriale.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anomalii imagistice legate de prezența amiloidului la populația cu indicație de tratament

În studiul pivot controlat cu placebo, în cazul în care donanemab a fost administrat în regim de dozare de 700 mg la fiecare 4 săptămâni pentru primele 3 doze și apoi 1400 mg la fiecare 4 săptămâni, ARIA (ARIA-E sau ARIA-H) au fost observate la 33 % (234/710) dintre pacienții heterozigoți nepurtători de ApoE ε4 tratați cu donanemab, comparativ cu 13,5 % (98/728) dintre pacienții heterozigoți nepurtători cărora li s-a administrat placebo. Evenimente ARIA grave au fost raportate la 1,4 % (10/710) dintre pacienții tratați cu donanemab. Cazurile letale de ARIA induse de donanemab au fost înregistrate mai puțin frecvent în cadrul studiului pivot (0,4 %, trei pacienți). Simptomele clinice asociate cu ARIA-E s-au remis la aproximativ 80 % dintre pacienți. Simptomele ARIA-E pot include cefalee, confuzie, greață, vărsături, instabilitate, amețeală, tremor, tulburări vizuale, tulburări de vorbire, deteriorarea funcției cognitive, stare de conștiență alterată și convulsii.

ARIA-E au fost observate la 20,6 % (146/710) dintre pacienții ApoE ε4 heterozigoți și nepurtători tratați cu donanemab comparativ cu 1,8 % (13/728) dintre pacienții pe placebo. Severitatea maximă a modificărilor radiologice pentru ARIA-E a fost ușoară la 6,2 % (44/710) dintre pacienți, moderată la 12,7 % (90/710) dintre pacienți și severă la 1,4 % (10/710) dintre pacienți. Cazuri simptomatice de ARIA-E au fost raportate la 5,6 % (40/710) dintre pacienții tratați cu donanemab în cadrul studiului pivot. Durata mediană până la rezoluția ARIA-E a fost de aproximativ 8,3 săptămâni. Dintre pacienții

tratați cu donanemab care au prezentat ARIA-E, aproximativ 24,3 % (35/144) au avut mai multe episoade de ARIA-E.

ARIA-H au fost observate la 27,6 % (196/710) dintre pacienții ApoE ε4 heterozigoți și nepurtători tratați cu donanemab comparativ cu 12,2 % (89/728) dintre pacienții pe placebo. Severitatea maximă a modificărilor radiologice pentru ARIA-H a fost ușoară la 14,4 % (102/710) dintre pacienți, moderată la 5,5 % (39/710) dintre pacienți și severă la 7,6 % (54/710) dintre pacienți. Cazuri simptomatice de ARIA-H au fost raportate la 1,1 % (8/710) dintre pacienții tratați cu donanemab comparativ cu 0,3 % (2/728) dintre pacienții pe placebo. Au fost înregistrate cazuri izolate de ARIA-H (de exemplu, ARIA-H la pacienți care nu au manifestat și ARIA-E) la 12,4 % (88/710) dintre pacienții tratați cu donanemab comparativ cu 11,5 % (84/728) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre pacienții tratați cu donanemab care au manifestat ARIA-H, aproximativ 35,9 % (70/195) au prezentat mai multe episoade de ARIA-H.

Cele mai multe dintre primele evenimente ARIA evidențiate radiologic în studiile controlate cu placebo au apărut în perioada de început a tratamentului (în primele 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului), deși ARIA pot surveni în orice moment, iar pacienții pot prezenta mai mult de un episod.

În cazul apariției ARIA-E, se poate lua în considerare tratamentul de susținere standard, inclusiv administrarea de corticosteroizi; cu toate acestea, eficacitatea tratamentului nu a fost stabilită.

Hemoragia intracraniană la populația indicată

Hemoragia intracraniană a fost raportată la 1,4 % (10/710) dintre pacienți ApoE ε4 heterozigoți și nepurtători după tratamentul cu donanemab comparativ cu 0,8 % (6/728) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Dintre aceștia, hemoragie intracerebrală mai mare de 1 cm a fost observată la 0,4% (3/710) dintre pacienții tratați cu donanemab și la 0,3% (2/728) la pacienții tratați cu placebo. În plus, la un participant cu sideroză superficială inițială tratat cu donanemab în studiul pivot, au fost raportate ARIA-H letale simultan cu hemoragie intracerebrală.

Statutul purtătorului ApoE ε4 și riscul de ARIA

Într-un studiu pivot, incidența globală a ARIA a fost mai mică la nepurtători (24,7 % donanemab față de 12,0 % placebo) decât la purtători heterozigoți (37,6 % donanemab față de 14,1 % placebo) și purtători homozigoți (55,9% donanemab față de 21,9 % placebo). În rândul pacienților tratați cu donanemab, ARIA-E a apărut la 15,7 % dintre nepurtători, comparativ cu 23,2% dintre purtători heterozigoți și 41,3% dintre purtători homozigoți. ARIA-E simptomatic a apărut la 3,9 % dintre cei nepurtători, comparativ cu 6,6 % dintre purtători heterozigoți și 8,4 % dintre purtători homozigoți. ARIA-H a apărut la 18,8 % dintre cei care nu sunt purtători, comparativ cu 32,5 % dintre purtători heterozigoți și 50,3 % dintre purtători homozigoți. ARIA-H simptomatic a apărut la 0,4 % dintre nepurtători, comparativ cu 1,5 % dintre heterozigoți și 1,4 % dintre purtători homozigoți. ARIA gravă a apărut la 0,8 % dintre nepurtători, comparativ cu 1,8 % dintre purtători heterozigoți și 2,8 % dintre purtători homozigoți.

Reacții legate de perfuzie la populația indicată

Reacțiile legate de perfuzie au fost observate la 8,3 % dintre pacienții tratați cu donanemab comparativ cu 0,4 % dintre pacienții pe placebo. Reacția anafilactică a fost raportată mai puțin frecvent (0,4 %). Reacții grave de hipersensibilitate sau asociate cu administrarea în perfuzie au fost observate la 0,4 % dintre pacienții tratați cu donanemab comparativ cu 0,1 % dintre pacienții pe placebo.

Toți pacienții care au raportat reacții legate de perfuzie au prezentat ADA. Titrurile mai mari de ADA au fost asociate cu o incidență crescută a reacțiilor legate de perfuzie/evenimentelor de hipersensibilitate imediată.

Majoritatea reacțiilor legate de perfuzie sau reacțiilor de hipersensibilitate au survenit în perioada administrării primelor 4 doze de donanemab, deși acestea pot apărea în orice moment. Cauzele întreruperii tratamentului la pacienții tratați cu donanemab au inclus IRR (3,5 %), hipersensibilitate

(0,6 %) și reacție anafilactică (0,4 %), iar niciuna dintre aceste întreruperi din cauza evenimentelor adverse nu a fost înregistrată în grupul cu placebo.

Readministrarea după întreruperea dozelor a determinat evenimente de IRR/hipersensibilitate la circa 46,9 % dintre pacienți, severitate și tipul simptomelor fiind de obicei similare cu ale evenimentelor inițiale.

Administrare de medicamente profilactice anterior perfuziilor ulterioare nu a prevenit reapariția IRR.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V*.

4.9 Supradozaj

Au fost administrate doze unice de până la 40 mg/kg (aproximativ 2800 mg la o persoană cu greutatea de 70 kg).

ARIA-E a apărut la 2 din 4 pacienți care au administrat această doză și s-a remis. În caz de supradozaj, se va iniția tratament de susținere după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente psihoanaleptice, anti-demență, cod ATC: N06DX05

Mecanism de acțiune

Donanemab este un anticorp monoclonal tip imunoglobulina gama 1 (IgG1) cu grad înalt de afinitate pentru forma trunchiată N-terminal, modificată, de amiloid beta (N3pE Aβ). N3pE Aβ este prezentă în proporție redusă în plăcile de amiloid de la nivel cerebral și nu este detectabilă în plasmă sau LCR. Donanemab se leagă de N3pE Aβ și facilitează eliminarea plăcii prin fagocitoză mediată de celulele microgliale.

Efecte farmacodinamice

Proporția pacienților tratați cu donanemab la care s-a obținut eliminarea plăcii de amiloid (mai exact, placă sub 24,1 centiloizi în cadrul studiului TRAILBLAZER-ALZ 2 a fost de 32,5 % în săptămâna 24, 69,5 % în săptămâna 52 și 80,8 % în săptămâna 76 în populația indicată .

În studiul TRAILBLAZER ALZ 2, diferența dintre donanemab și placebo în ceea ce privește modificarea față de nivelul inițial de amiloid în săptămâna 76 a fost semnificativă statistic în populația indicată (- 89,24 centiloizi).

În studiul TRAILBLAZER-ALZ 6, s-a observat o reducere similară a plăcii de amiloid în săptămâna 24 pentru schema de dozare de 350/700/1050 mg, apoi ulterior 1400 mg la fiecare 4 săptămâni, comparativ cu schema de dozare de 700 mg pentru primele trei perfuzii, apoi ulterior 1400 mg la fiecare 4 săptămâni, studiată în studiul pivot.

Expunerea la donanemab a scăzut odată cu creșterea titrului de ADA. Reducerea amiloidului beta a fost constatată indiferent de titrul ADA. Nu s-a observat nicio corelație între prezența ADA și rezultatele pe scalele iADRS și CDR-SB (vezi și pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Eficacitatea și siguranța clinică

Studiul de fază III TRAILBLAZER-ALZ 2

Siguranța și eficacitatea donanemab au fost evaluate într-un studiu de fază III (TRAILBLAZER-ALZ 2). Acesta a fost un studiu cu design dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, derulat la pacienți vârstă de 60 până la 85 de ani, cu BA simptomatică în fază incipientă (afectare cognitivă ușoară (ACU) sau demență ușoară cauzată de BA, scor MMSE de 20 până la 28, inclusiv) și dovezi de modificări patologice ale -amiloidului beta confirmate prin scanare PET pentru amiloid. Participanții prezentau, de asemenea, depozite patologice ale proteinei tau evidențiate de scanarea PET cu flortaucipir.

În cadrul acestui studiu, 1736 pacienți au fost randomizați în raport de 1 la 1 pentru a li se administra 700 mg de donanemab la fiecare 4 săptămâni până la un total de 3 doze și ulterior 1400 mg la intervale de 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă (N = 860), sau pentru a li se administra placebo (N = 876), pe o perioadă totală de maximum 72 de săptămâni. 1447 (83,4 %) pacienți din populația indicată au fost randomizați. Administrarea a continuat până la finalizarea studiului sau eliminarea plăcii de amiloid, definită printr-un nivel al plăcii sub 25 centiloizi, evidențiat la două scanări consecutive PET pentru amiloid sau un nivel al plăcii sub 11 centiloizi la o singură scanare PET. În plus, a fost permisă întreruperea administrării dozelor în cazul apariției ARIA pe durata tratamentului. Dacă pacienții urmau deja un tratament simptomatic (inhibitori de acetilcolinesterază (inhibitori AChE) și/sau inhibitorul de N-metil-D-aspartat, memantină) la intrarea în studiu, aceste tratamente au putut fi continuate. În timpul tratamentului au putut fi adăugate tratamente simptomatice sau acestea au putut fi modificate, la decizia investigatorului. Din studiu au fost excluși pacienți cu ARIA-E preexistente, cu mai mult de 4 microhemoragii, mai mult de 1 zonă de sideroză superficială, cu orice hemoragie intracerebrală > 1 cm sau cu afectare severă a substanței albe.

La momentul inițial, vârsta medie (DS) a fost de 73 (6,2) ani pe un interval de la 59 la 86 ani, greutatea medie inițială (DS) a fost de 71,7 kg (15,7), pacienții prezentau o modificare graduală și progresivă a funcției memoriei de cel puțin 6 luni și un scor mediu (DS) de 22,29 (3,88) la mini-testul pentru examinarea stării mintale (*Mini-Mental State Examination*, MMSE). La momentul inițial, 59,4 % aveau un scor MMSE < 24, o proporție de 57,4 % erau de sex feminin, 91,5 % erau de rasă caucaziană, 5,7 % erau de etnie hispanică sau latino, 6,0 % erau asiatici și 2,3 % erau de rasă negroidă. Din totalitatea pacienților randomizați, 29 % nu erau purtători ApoE ε4, 54 % erau purtători heterozigoți și 17 % erau purtători homozigoți. O proporție de 55,6 % dintre pacienți urmau tratament cu inhibitori AChE, iar 20,3 % cu memantină. 61 % dintre pacienți utilizau fie inhibitori AChE, fie memantină. Nivelul mediu (DS) al plăcii de amiloid la momentul inițial a fost de 102,5 (34,5) centiloizi. 68,2 % și 31,8 % dintre pacienți se încadrau în categoriile cu nivel al proteinei tau scăzut-mediu și, respectiv, nivel înalt. În total, 24,7 % dintre pacienți au întrerupt tratamentul în cadrul studiului. Dintre aceștia, 29,3 % erau pacienți din brațul de tratament cu donanemab și 20,1 % dintre pacienți erau în brațul pe placebo.

Au existat două populații pentru analiza primară pe baza examenului imagistic PET cu flortaucipir pentru proteina tau la screening. 1) populația cu nivel tau scăzut și mediu și 2) populația combinată (populație cu nivel tau scăzut-mediu și cu nivel înalt).

Obiectivul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea funcției cognitive și a celei funcționale, măsurate pe baza scorului pe Scala integrată de evaluare a bolii Alzheimer (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*, iADRS) de la momentul inițial la 76 săptămâni. iADRS este o evaluare integrată a funcției cognitive și a capacității funcționale zilnice, care reunește itemi din Scala de evaluare a bolii Alzheimer - subscala privind cogniția (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*, ADAS-Cog₁₃: interval de scor 0-85) și din scala Studiul Cooperativ privind Boala Alzheimer - Activități instrumentale ale vieții zilnice (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living*, ADCS-iADL: interval de scor 0-59), care măsoară domenii esențiale din spectrul clinic al BA. Scorul total variază de la 0 la 144, scorurile mai mici reflectând o performanță cognitivă și funcțională inferioară. Alte criterii de evaluare a eficacității au

inclus Scala de evaluare clinică a demenței - suma domeniilor (*Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes*, CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Constatările importante ale studiului pentru populația într-o analiză post hoc folosind o metodă conservatoare pentru gestionarea datelor lipsă sunt prezentate în tabelul 4 de mai jos.

Pentru populația totală, folosind aceeași metodă conservatoare, diferențele dintre donanemab și placebo în modificarea față de valoarea inițială a iADRS au fost de 2,38 (Î 95% 0,985, 3,782), iar în CDR-SB a fost de -0,61 (Î 95% -0,850, -0,366). Efectul a fost similar în populația totală și în populația restricționată indicată.

Tabelul 4: Rezultatele analizei eficacității din cadrul studiului cu donanemab TRAILBLAZER-ALZ 2 în săptămâna 76, la nivelul populației cu indicație (nepurtători ApoE ε4 heterozigoți) cu utilizarea metodei conservatoare pentru tratarea datelor lipsă^a

Criteriu de evaluare clinică	Nepurtători ApoE ε4 heterozigoți	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Valoare medie de bază (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Modificarea față de inițial (SE)	-10,82	-13,47
Diferența față de placebo (Î 95 %)	2,65 (-1,04, 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Valoare medie de bază (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Modificarea față de inițial	1,73	2,42
Diferența față de placebo (Î 95 %)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Valoare medie de bază (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Modificarea față de inițial	5,67	7,03
Diferența față de placebo (Î 95 %)	-1,35 (-2,19, -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Valoare medie de bază (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Modificarea față de inițial	-4,91	-6,37
Diferența față de placebo (Î 95 %)	1,46 (0,50, 2,42)	

Abrevieri: ApoE ε4 = alela subtip 4 a genei care codifică apolipoproteina din Clasa E; CDR-SB = Scala de evaluare clinică a demenței - suma domeniilor (*Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes*); Î = interval de încredere; Dona=donanemab; iADRS = Scala de evaluare integrată a bolii Alzheimer (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*); MMRM = model mixt pentru măsurători repetate (*mixed model for repeated measures*); N = număr de participanți; SD = deviație standard.

^a Analize efectuate la nivelul populației mITT (intenție de tratament) care a inclus toți participanții randomizați; analize post hoc de sensibilitate folosind metode conservatoare pentru tratarea datelor lipsă (imputare multiplă cu salt la referință și copiere incrementată în referință).

Populația cu nivel tau scăzut-mediu

În cadrul populației cu nivel tau scăzut-mediu (588 pacienți tratați cu donanemab și 594 la care s-a administrat placebo), folosind o metodă conservatoare pentru gestionarea datelor lipsă, diferența

medie LS între donanemab și placebo a fost de 3,15 (32,2 %) (Î 95 %, 1,738, 4,557) pe iADRS și - 0,61 (32,0 %) (Î 95%, -0,891, -0,330) pe CDR-SB în săptămâna 76.

Populația cu nivel tau înalt

Într-o analiză post-hoc la populația cu nivel tau înalt (271 pacienți tratați cu donanemab față de 281 pacienți tratați cu placebo), utilizând o metodă conservatoare pentru gestionarea datelor lipsă, diferența medie LS între donanemab și placebo a fost de 0,41 (2,1 %) (Î 95%, -2,518, 3,338) la iADRS și de -0,54 % (16,0 %) (Î 95 %, -1,014, 0,066) la CDR-SB în săptămâna 76.

Studiul de fază III TRAILBLAZER-ALZ 6

Schema de administrare a donanemab de 350/700/1050 mg, urmată de 1400 mg la fiecare 4 săptămâni a fost evaluată într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, de fază IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) la adulți cu BA în fază incipientă (MCI datorată AD sau demență AD ușoară, scor MMSE 20 până la 28 inclusiv) și dovezi de patologie beta amiloid confirmate prin scanare PET amiloid.

843 de pacienți au fost randomizați în proporție de 1:1:1:1 în patru scheme de dozare de donanemab timp de 72 de săptămâni: 700 mg pentru primele trei perfuzii, apoi 1400 mg la fiecare 4 săptămâni (n=207) sau una dintre cele trei scheme de dozare alternative de donanemab (inclusiv schema de dozare: 350/700/1050 mg, urmată de 1400 mg la fiecare 4 săptămâni; n=212); cu același medicament total administrat în toate schemele de dozare.

Obiectivul principal al studiului a fost proporția de participanți cu orice apariție a ARIA-E până în săptămâna 24. Rezultatele au arătat că 14 % dintre pacienții cărora li s-a administrat 350/700/1050 mg, urmat de 1 400 mg la fiecare 4 săptămâni, comparativ cu 24% care au primit 700/700/700 mg, urmat de 1 400 mg la interval de 4 săptămâni, au prezentat ARIA-E până în săptămâna 24, un risc relativ cu 41% mai mic. Reduceri similare ale plăcii amiloide au fost observate la 24 de săptămâni în toate schemele de dozare.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu donanemab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul bolii Alzheimer (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Donanemab este destinat doar administrării pe cale intravenoasă.

Distribuție

După administrarea pe cale intravenoasă, donanemab trece printr-un proces de eliminare bifazică. Volumul de distribuție în compartimentul central este de 3,36 l, cu o variabilitate interindividuală de 18,7 %. Volumul de distribuție în compartimentul periferic este de 4,83 l, cu o variabilitate interindividuală de 93,9 %. În cadrul unui studiu de farmacologie clinică, s-a observat un raport al concentrațiilor din lichidul cefalorahidian și ser de aproximativ 0,2 %.

Metabolizare

Donanemab este un anticorp monoclonal și se așteaptă ca acesta să fie descompus în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi prin mecanisme catabolice, în același mod ca IgG de tip endogen, prin urmare nu există niciun fel de inhibiție metabolică sau inducție a căilor enzimatice. Nu se așteaptă ca donanemab să fie metabolizat de către familiile citocromului P450, enzimele de metabolizare a medicamentelor care sunt responsabile de metabolizarea și eliminarea moleculelor mici și, prin urmare, donanemab nu va produce metaboliți activi.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al donanemab este de aproximativ 12,1 zile. Clearance-ul donanemab a fost de 0,0255 l/oră (variabilitate interindividuală de 24,9 %).

Liniaritate/neliniaritate

Donanemab a demonstrat creșteri proporționale cu doza și liniaritate a concentrațiilor serice în timp în intervalul dozelor administrate de 350 mg până la 1400 mg.

Alți factori intrinseci

Farmacocinetica (FC) donanemab nu a fost influențată de vârstă (54-88), sex (55,0 % de sex feminin) sau rasă (89,9 % de rasă caucaziană, 6,3 % asiatici, 2,9 % de rasă negroidă și 0,3 % amerindieni sau alte rase), pe baza unei analize FC populaționale. Deși s-a constatat că greutatea corporală (interval de la 39 la 157 kg, medie de 74 kg) influențează atât clearance-ul plasmatic, cât și volumul de distribuție, modificările rezultate nu sugerează necesitatea unei ajustări a dozei.

Immunogenitate

Clearance-ul donanemab a crescut liniar cu logaritmul (titrul de ADA). Această creștere a clearance-ului odată cu titrul a determinat o scădere de 17 % a valorilor $ASC_{\tau,ss}$ și o scădere de 31 % a concentrației medicamentului înainte de momentul administrării dozei următoare ($C_{trough,ss}$) (vezi pct. 4.4 și 5.1). Deși expunerea la donanemab a scăzut odată cu creșterea titrului de ADA, apariția ADA nu s-a corelat cu pierderea eficacității clinice a donanemab.

Insuficiență renală și hepatică

Insuficiența renală și hepatică nu au afectat FC donanemab pe baza analizei FC populaționale. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Analizele de modelare a relației expunere-răspuns au demonstrat faptul că tratamentul cu donanemab se asociază cu o reducere a declinului clinic, măsurat pe scalele iADRS și CDR-SB. De asemenea, s-a observat, o asociere între reducerea plăcilor de amiloid față de nivelul inițial și declinul clinic conform scorurilor iADRS și CDR-SB.

În plus, a fost demonstrată o corelație bazată pe model între tratamentul cu donanemab și ARIA-E și au fost identificați factori de risc precum genotipul ApoE ε4, numărul de microhemoragii inițiale și prezența siderozei superficiale la momentul inițial.

Pe parcursul unei perioade de întrerupere a tratamentului, nivelurile de amiloid cuantificate prin PET au început să crească cu o rată mediană de 2,80 centiloizi/an.

În doze unice de la 350 la 2800 mg (de aproximativ 2 ori doza de 1400 mg pentru 70 kg greutate corporală studiată în studiul pivot) și în doze multiple de 350 până la 1400 mg, expunerile (C_{max} și ASC) au crescut proporțional. O expunere similară a fost observată pentru schema de dozare cu donanemab de 350/700/1050 mg, apoi 1400 mg la fiecare 4 săptămâni după aceea, comparativ cu schema de dozare de 700 mg pentru primele trei perfuzii, apoi de 1400 mg la fiecare 4 săptămâni ulterior, care a stabilit eficacitatea clinică în studiul pivot.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate. Nu s-au efectuat studii la animale pentru testarea donanemab din punct de vedere al potențialului carcinogen, genotoxic, al efectelor toxice asupra funcției de reproducere sau al potențialului de afectare a fertilității.

O evaluare a tuturor datelor cu ponderarea dovezilor, inclusiv evaluarea structurii biologice țintă (prezentă exclusiv în plăcile de beta-amiloid), a naturii produsului (gradul înalt de specificitate a moleculei de anticorp monoclonal pentru structura țintă și compoziția aminoacizilor și monozaharidelor din natură), mecanismul de acțiune (eliminarea prin fagocitoză a plăcii de amiloid din SNC) și absența efectelor din studiile de toxicologie sugerează un potențial carcinogen scăzut și un risc redus de efecte toxice asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric (E 330)
Polisorbat 80 (E 433)
Citrato de sodiu (E 331)
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Kisunla conține polisorbat 80. Este cunoscut faptul că polisorbații cresc rata de migrare a moleculelor de di-(2-etilhexil) ftalat (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Materialele utilizate pentru prepararea și administrarea soluției de donanemab nu trebuie să conțină DEHP.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C) până în momentul utilizării.
Poate fi păstrat afară din frigider timp de cel mult 3 zile la temperatura camerei (de maximum 25 °C).
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela sau agita.

Soluția diluată pentru perfuzie

Soluția de administrare preparată trebuie utilizată imediat.
Dacă nu se utilizează imediat, soluția de donanemab pentru administrare se va păstra la frigider (temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C) timp de până la 72 ore la sau timp de până la 12 ore la temperatura camerei (maximum 25 °C), în condițiile în care diluarea s-a efectuat utilizând tehnici aseptice.
Timpii de păstrare includ durata administrării perfuziei.
A nu se congela soluția de donanemab destinată administrării.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Kisunla este furnizat în flacoane unidoză de 20 ml din sticlă transparentă de tip I, cu dop din elastomer clorobutilic și sigiliu din aluminiu cu capac din polipropilenă, ambalate individuale în cutii.

Ambalaje cu 1 flacon sau ambalaje multiple conținând 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Kisunla conține polisorbit 80; din acest motiv, trebuie folosite materiale adecvate pentru preparare și administrare (vezi pct. 6.2). Soluția perfuzabilă de donanemab trebuie preparată și administrată de un cadru medical calificat utilizându-se o tehnică aseptică:

Înainte de preparare, se va lăsa donanemab să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute.

Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual, atunci când soluția sau recipientul o permit, pentru depistarea eventualelor particule și modificări de culoare. Donanemab nu trebuie utilizat dacă este tulbure sau conține particule vizibile.

După diluare și preparare în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi tabelul 5), donanemab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Tabelul 5: Prepararea donanemab

Doza (mg) de Kisunla	Volumul (ml) de Kisunla	Volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (ml)	Volumul final al soluției diluate care urmează a fi perfuzat (ml)	Concentrația finală a soluției diluate (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml până la 67,5 ml	35 ml până la 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) până la 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml până la 135 ml	70 ml până la 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) până la 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050mg	40 ml ^c	45 ml până la 202,5 ml	105 ml până la 262,5 ml	1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) până la 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1400mg	80 ml ^d	60 ml până la 270 ml	140 ml până la 350 ml	1400 mg/350 ml (4 mg/ml) până la 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a concentrație finală de 4 mg/ml până la 10 mg/ml

^b 2 flacoane de Kisunla

^c 3 flacoane de Kisunla

^d 4 flacoane de Kisunla

Se răsuțește ușor punga de perfuzie pentru a omogeniza soluția.

Se administrează soluția diluată pe parcursul unei perioade de cel puțin 30 de minute. Se administrează întreaga soluție perfuzabilă.

La finalul perfuziei se clătește linia de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După administrarea perfuziei se menține pacientul sub observație timp de minimum 30 de minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor**

Anterior lansării pe piață a Kisunla în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va conveni cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și programului educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare media, modalităților de diseminare și asupra altor aspecte ale programului. De asemenea, DAPP trebuie să agreeze detaliile programului de acces controlat (CAP).

Programul de acces controlat are ca scop promovarea utilizării eficiente și în condiții de siguranță a donanemab prin confirmarea selecției corecte a pacienților pe baza indicației sau diagnosticului relevant, a profilului genetic și a IRM-ului disponibil. Toți pacienții vor fi înregistrați în sistemul de înregistrare CAP înainte de inițierea tratamentului cu donanemab.

Materialele educaționale au ca scop informarea profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților/îngrijitorilor cu privire la potențialul și factorii de risc pentru apariția ARIA (-E/-H), inclusiv cu privire la semnele, simptomele și modul de gestionare a acestor evenimente.

DAPP se va asigura că în fiecare Stat Membru în care este comercializat Kisunla, toți profesioniștii din domeniul sănătății care vor prescrie Kisunla, precum și toți pacienții/îngrijitorii care vor primi Kisunla, vor avea acces la/li se vor furniza, înainte și după lansare, următoarele materiale educaționale:

- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul pacientului

Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS):

Materialele educaționale pentru medicii prescriptori și medicii radiologi vor include un ghid pentru PDS și o listă de verificare pentru medicul prescriptor, care conține următoarele elemente esențiale:

Ghidul pentru PDS:

- Informații despre condițiile programului de acces controlat la donanemab. Tratamentul cu donanemab trebuie administrat sub supravegherea unei echipe multidisciplinare instruite în monitorizarea și gestionarea ARIA, cu experiență în recunoașterea și gestionarea reacțiilor legate de perfuzie pentru a asigura managementul corespunzător al pacienților tratați cu donanemab.
- Administrarea donanemab poate cauza apariția ARIA (-E or -H), de aceea pacienții trebuie instruiți să solicite imediat sfatul medicului dacă apar semne sau simptome sugestive pentru ARIA.
- Simptomele ARIA pot include, dar nu se limitează la cefalee, vărsături, instabilitate, amețeală, tremor, confuzie, tulburări vizuale, tulburări de vorbire, deteriorarea funcției cognitive, conștiență alterată și convulsii și pot fi similare simptomelor de accident vascular cerebral.
- ARIA -E și -H pot fi clasificate ca ușoare, moderate sau severe, pe baza modificărilor evidențiate de IRM, și ca simptomatice sau asimptomatice pe baza simptomelor clinice. Reacțiile cele mai grave asociate cu ARIA au survenit în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului. În cazul apariției ARIA-E se poate lua în considerare tratamentul de susținere, inclusiv administrarea de corticosteroizi.
- Factorii de risc pentru ARIA -E sau -H includ prezenta microhemoragiilor cerebrale și a siderozei superficiale anterior tratamentului, precum și statusul de purtător ApoE ε4 (purtătorii homozigoți mai mult decât cei heterozigoți) comparativ cu cel de nepurtător. Donanemab este indicat doar pentru pacienții care nu sunt purtători ApoE ε4.
- Testarea pentru statusul de purtător ApoE ε4 este obligatorie înainte de inițierea tratamentului cu donanemab pentru ca pacienții să fie avertizați cu privire la riscul de a dezvolta ARIA.
- Tratamentul cu donanemab trebuie inițiat sau continuat conform indicațiilor sau contraindicațiilor specificate la punctele 4.1 și, respectiv, 4.3 din RCP.
- Trebuie respectate recomandările privind dozele și întreruperea tratamentului pentru pacienții cu ARIA-E și ARIA-H menționate la pct. 4.2 din RCP.
- La pacienții tratați cu donanemab au fost raportate evenimente de ARIA-H și hemoragii intracerebrale cu diametrul mai mare de 1 cm. Se recomandă prudență atunci când se ia în considerare administrarea de antitrombotice sau a unui agent trombolitic la un pacient tratat cu donanemab, deoarece acest lucru poate crește riscul de hemoragie intracraniană așa cum este descris la pct.4.4 din RCP.
- Tratamentul cu donanemab nu trebuie inițiat la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant în curs.

- ARIA trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al pacienților care se prezintă la medic cu simptome similare accidentului vascular cerebral.
- ARIA poate cauza deficite neurologice similare celor observate în accidentul vascular cerebral ischemic. Clinicienii care gestionează accidentul vascular cerebral trebuie să ia în considerare că simptomele respective ar putea fi cauzate de ARIA înainte de a iniția terapia trombolitică la un pacient în tratament cu donanemab. Examinarea IRM sau depistarea ocluziei vasculare pot ajuta la diferențierea accidentului vascular cerebral de ARIA ca factor etiologic și ghida decizia de utiliza trombolitice sau efectua o trombectomie în cazurile adecvate.
- Scopul și importanța utilizării cardului pacientului, inclusiv informarea pacienților că este esențial să poarte permanent asupra lor acest card și să îl prezinte PDS în situațiile de urgență.

Lista de verificare pentru medicul prescriptor:

Înainte de inițierea tratamentului cu donanemab:

- Inițierea tratamentului cu donanemab trebuie să fie înregistrată la toți pacienții prin intermediul unui sistem central de înregistrare “EU CAP Registration System” implementat ca parte a unui program de acces controlat.
- Testarea pentru statusul de purtător ApoE ε4 este obligatorie pentru a fi informați despre riscul de apariție a ARIA. Utilizarea donanemab la purtătorii homozigoți de APOE ε4 nu este indicată (vezi pct. 4.1 din RCP).
- Pacienților tratați cu donanemab trebuie să li se furnizeze cardul pacientului și să li se comunice riscurile asociate cu acest medicament.
- Prezența patologiei amiloidului beta și diagnosticul clinic de tulburare cognitivă ușoară sau demență ușoară indusă de BA trebuie confirmat înainte de inițierea tratamentului cu donanemab.
- Trebuie efectuat IRM de referință (în interval de 6 luni față de inițierea tratamentului) în vederea depistării factorilor de risc pentru ARIA, inclusiv prezența microhemoragiilor cerebrale și a siderozei superficiale. Administrarea donanemab la pacienți cu > 4 microhemoragii sau sideroză superficială este contraindicată.
- Tratamentul cu donanemab nu trebuie inițiat în prezența contraindicațiilor descrise la punctul 4.3 din RCP.

Monitorizarea pe parcursul tratamentului:

- Tratamentul trebuie menținut până la eliminarea plăcilor de amiloid (de exemplu, la 6 sau 12 luni, vezi pct. 5.1 din RCP), confirmată prin utilizarea unei metode validate. Durata maximă a tratamentului este de 18 luni, care nu trebuie depășită chiar dacă eliminarea plăcii nu este confirmată..
- Se va efectua un IRM înainte de administrarea celei de-a doua doze, înainte de a treia doză, înainte de a patra doză și înaintea celei de-a șaptea doză. Trebuie efectuat un IRM suplimentar la un an de tratament (înainte de a douăsprezecea doză) la pacienții cu factori de risc ARIA, cum sunt heterozigoții ApoE ε4, și la pacienții cu evenimente anterioare de ARIA mai devreme în tratament.
- În cazul apariției ARIA, se vor urma recomandările cu privire la întreruperea dozelor de la pct. 4.2 din RCP. În caz de reapariție a simptomelor de ARIA, este indicată efectuarea unui IRM suplimentar. Un IRM de urmărire pentru a evalua rezoluția (ARIA-E) sau stabilizarea (ARIA-H) trebuie efectuat la 2 până la 4 luni de la identificarea inițială.
- Tratamentul standard de susținere, inclusiv corticosteroizi, poate fi luat în considerare în cazul ARIA E.
- Reluarea administrării sau întreruperea permanentă a dozei după rezoluția ARIA-E și stabilizarea ARIA-H trebuie să fie ghidate de raționamentul clinic, inclusiv de reevaluarea factorilor de risc.
- Tratamentul cu donanemab trebuie întrerupt definitiv după ARIA-E grave, ARIA-H grave, hemoragii intracerebrale care depășesc 1 cm sau evenimente ARIA severe recurente, simptomatice sau radiologice.

Cardul pacientului:

Aspecte esențiale pentru pacient/îngrijitor:

- Cardului pacientului trebuie purtat în permanență de pacient/îngrijitor asupra sa și trebuie prezentat altor cadre medicale implicate în tratamentul pacientului în situații de urgență.
- Tratamentul cu donanemab poate cauza anomalii imagistice legate de amiloid (ARIA).
- Simptomele de ARIA pot include cefalee, confuzie, amețeală, tulburări de vedere, greață, afazie, slăbiciune sau convulsii.
- Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală sau sfatul medicului dacă apar simptome de ARIA.
- Datele de contact ale unui membru al familiei sau ale îngrijitorului, pentru situații de urgență.
- Datele de contact ale medicului prescriptor.

Aspecte esențiale pentru PDS implicați în tratamentul pacientului:

- ARIA (detectate prin IRM) pot cauza deficite neurologice similare celor observate în accidentul vascular cerebral ischemic. Deoarece ARIA apare mai frecvent în primele 6 luni de tratament cu donanemab, clinicienii care gestionează un accident vascular cerebral ischemic trebuie să ia în considerare că astfel de simptome ar putea fi cauzate de ARIA înainte de a iniția terapia trombolitică la un pacient aflat în tratament cu donanemab (pentru detalii suplimentare, se va consulta pct. 4.4 din RCP Kisunla despre ARIA și Tratamentul antitrombotic concomitent).

Programul de acces controlat

DAPP va agreea detaliile unui Program de Acces Controlat cu fiecare autoritate națională competentă și trebuie să implementeze un astfel de program la nivel național pentru a se asigura că un program de acces controlat (PAC) promovează utilizarea sigură și eficientă a donanemabului.

Programul privind accesul controlat include următoarele principii-cheie care vor fi integrate în fiecare sistem din toate statele membre. Acestea sunt:

- (1) restricționarea accesului donanemab la centrele preselecate și
- (2) punerea în aplicare a unui sistem de înregistrare pentru a sprijini personalul din domeniul sănătății în
 - i. evaluarea eligibilității pacienților,
 - ii. furnizarea de referințe rapide la materialele educaționale și
 - iii. confirmarea aderenței la materiale.

PAC permite preselecția centrelor care corespund criteriilor stabilite, medicilor care prescriu medicamente capabili să evalueze eligibilitatea pentru donanemab, accesul la o metodă validată pentru a evalua patologia amiloidului cerebral, accesul la perfuzii intravenoase, accesul la IRM [programat și neprogramat] pentru a monitoriza ARIA și accesul la testele ApoE ε4). Aceasta va fi urmată de distribuția medicamentelor către farmaciile acestor centre selectate, cu medici afiliați, care au primit materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind tratamentul cu donanemab. Înainte ca un pacient să primească donanemab, medicii care prescriu medicamente vor utiliza sistemul de înregistrare pentru a

- atesta că primește și înțelege ghidul educațional necesar pentru profesioniștii din domeniul sănătății,
- confirma că pacientul (anonimizat) îndeplinește criteriile de eligibilitate cerute pe etichetă,
- verifica dacă pacientul a fost consiliat cu privire la riscurile de donanemab și a furnizat cardul de pacient.

- **Obligații specifice pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în termenul stabilit, măsurile de mai jos:

Descrierea	Data de finalizare
Registru de siguranță pentru caracterizarea ARIA la pacienții tratați cu donanemab DAPP trebuie să facă un studiu observațional de registru pentru a furniza date privind siguranța donanemab în practica de rutină, cu accent pe caracterizarea incidenței și severității ARIA simptomatice (obiectiv principal) și ARIA asimptomatică (obiectiv secundar). Pacienții cu evenimente ARIA vor fi urmăriți pentru a evalua intervențiile și termenele de rezoluție (ARIA-E) sau stabilizare (ARIA-H), precum și rezultatele cognitive pe termen lung și impactul asupra progresiei bolii. În plus, va fi descrisă incidența reacțiilor de hipersensibilitate și a hemoragiei intracraniene. Hemoragia intracraniană va fi, de asemenea, evaluată în subgrupul de pacienți care primesc concomitent terapie antitrombotică sau trombolitică.	Raport final: 31 decembrie 2031
Studiu secundar de bază de date pentru caracterizarea pacienților tratați cu donanemab DAM trebuie să facă un studiu de cohortă observațional folosind baze de date secundare menite să furnizeze date despre donanemab în practica de rutină. Acest studiu se concentrează pe caracterizarea incidenței evenimentelor de hipersensibilitate și a evenimentelor de hemoragie intracraniană, descrierea utilizării donanemab și evaluarea măsurilor precum efectuarea IRM, populația de pacienți tratați și paradigmele de dozare pentru a sprijini evaluarea eficacității măsurilor de minimizare a riscului.	Raport final: 31 decembrie 2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ - FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisunla 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
donanemab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 350 mg de donanemab în 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric (E 330); polisorbat 80 (E 433); citrat de sodiu (E 331); sucroză; apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
350 mg/20 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare intravenoasă după diluare.
Exclusiv de unică folosință.
Nu agitați.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1926/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJELE MULTIPLE (cu casetă albastră)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisunla 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
donanemab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 350 mg de donanemab în 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric (E 330); polisorbat 80 (E 433); citrat de sodiu (E 331); sucroză; apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

350 mg/20 ml

Ambalaj multiplu: 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare intravenoasă după diluare.

Exclusiv de unică folosință.

Nu agitați.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1926/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (fără casetă albastră)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisunla 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
donanemab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 350 mg de donanemab în 20 ml (17,5 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric (E 330); polisorbat 80 (E 433); citrat de sodiu (E 331); sucroză; apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon de 20 ml. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare intravenoasă după diluare.

Exclusiv de unică folosință.

Nu agitați.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1926/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

Kisunla 350 mg concentrat steril
donanemab
Utilizare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

350 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Kisunla 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă donanemab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kisunla și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Kisunla
3. Cum se administrează Kisunla
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kisunla
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kisunla și pentru ce se utilizează

Kisunla conține substanța activă donanemab și face parte dintr-un grup de medicamente denumite medicamente anti-demență. Donanemab este un anticorp monoclonal, care acționează la fel ca o proteină produsă în mod natural de organism. Donanemab recunoaște și se leagă specific de o proteină denumită amiloid beta, care este implicată în apariția bolii Alzheimer. Prin legarea de proteinele amiloid beta, acesta stimulează sistemul imunitar al organismului pentru a le elimina.

Kisunla este utilizat pentru încetinirea evoluției bolii Alzheimer la adulți care prezintă o acumulare anormală de proteine amiloid beta în creier, care au tulburare cognitivă ușoară (dificultate de gândire, probleme de memorie și în a lua decizii) sau demență ușoară (pierderea funcției intelectuale) cauzată de boala Alzheimer și care nu sunt purtători de copii ale unei gene denumite apolipoproteina E4, sau ApoE ε4. Medicul dumneavoastră vă va efectua un test pentru a se asigura că medicamentul Kisunla este potrivit pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Kisunla

Nu utilizați Kisunla

- dacă sunteți alergic la donanemab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați avut anterior vreo sângerare la nivelul creierului sau dacă examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) indică mici zone de sângerare sau lichid la nivelul creierului.
- dacă aveți o problemă de sângerare necontrolată.
- dacă vi se administrează medicamente (anticoagulante) pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge

- dacă aveți modificări sau alterări ale substanței albe a creierului, țesutul pal care conține fibre nervoase (structuri asemănătoare unor fire)
- dacă aveți tensiune arterială crescută necontrolată
- dacă nu puteți efectua un IRM pentru că trăiți cu o frică de spații închise (claustrofobie), aveți implanturi metalice sau vi s-a implantat un dispozitiv metalic de gestionare a ritmului cardiac (stimulator cardiac).

Atenționări și precauții

Consultați medicul, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Kisunla.

Reacții legate de perfuzie

Anunțați imediat medicul care vă administrează tratamentul cu Kisunla dacă aveți o reacție alergică în timpul perfuziei (picurare în venă) sau la scurt timp după administrarea acesteia. Aceste simptome includ roșeață, frisoane, senzație de rău, vărsături, transpirații, durere de cap, senzație de apăsare în piept, scurtarea respirației și modificări ale tensiunii arteriale (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Anomalii imagistice legate de prezența amiloidului (ARIA)

Kisunla poate cauza o reacție adversă care poartă denumirea de „anomalii imagistice legate de amiloid” (ARIA). Există două tipuri de ARIA:

- Acumulare de lichid într-una sau mai multe regiuni ale creierului (ARIA-E)
- Mici puncte de sângerare în interiorul sau la suprafața creierului (ARIA-H)

ARIA este o reacție adversă care apare de obicei în perioada de început a tratamentului, în mod normal în primele 24 de săptămâni de tratament. Cele mai multe persoane nu prezintă simptome. Cu toate acestea, au existat cazuri de ARIA care au provocat simptome severe în timpul tratamentului cu Kisunla, unele dintre acestea letale. Aceste cazuri au fost de regulă înregistrate în primele 12 săptămâni de tratament.

Simptomele de ARIA includ durere de cap, confuzie, senzație de rău, vărsături, pierderea echilibrului, amețală, tremurături, modificări de vedere, tulburări de vorbire, convulsii (crize).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome care ar putea indica ARIA.

ARIA sunt vizibile numai pe IRM. Medicul dumneavoastră vă va programa pentru scanări IRM în interval de 6 luni înainte de începerea tratamentului, înainte de administrarea dozei a doua, înainte de administrarea dozei a treia, înainte de administrarea dozei a patra și înainte de doza a șaptea. Un IRM înainte de a douăsprezecea doză (la un an de tratament) trebuie efectuat dacă purtați o copie a genei ApoE ε4 sau dacă ați avut ARIA în timpul tratamentului. Vi se pot efectua scanări suplimentare în orice moment pe parcursul tratamentului dacă prezentați simptome de ARIA.

În funcție de rezultatele examinării IRM, medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul cu Kisunla. Această întrerupere poate fi temporară sau definitivă.

Factori genetici de risc pentru ARIA

Unele persoane sunt purtătoare ale unei anumite gene, denumită apolipoproteina E4 (ApoE ε4). Aceste persoane pot avea un risc mai mare de apariție a ARIA. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a afla dacă sunteți purtător al genei ApoE ε4 înainte de a începe tratamentul cu Kisunla.

Alți factori de risc pentru ARIA

Persoanele care au avut o sângerare anterioară la nivelul creierului pot fi expuse unui risc crescut de apariție a ARIA. Medicul dumneavoastră vă va efectua un IRM pentru a verifica acest aspect înainte ca tratamentul cu Kisunla să poată fi inițiat.

Testarea pentru proteina tau

Medicul dumneavoastră vă poate efectua un test pentru determinarea nivelurilor tau, dacă acesta îl consideră necesar. Tau este un tip de proteină din creier implicată, de asemenea, în boala Alzheimer, și de la un anumit nivel al acestei proteine, Kisunla ar putea acționa mai bine.

Copii și adolescenți

Kisunla nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa nu a fost investigată la acest grup de vârstă.

Sindromul Down

Kisunla nu a fost utilizat la pacienți cu sindrom Down asociat bolii Alzheimer. Utilizarea sa nu a fost investigată la această categorie de pacienți.

Kisunla împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau este posibil să utilizați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului sau farmacistului înainte de administrarea Kisunla dacă luați medicamente (denumite anticoagulante) pentru prevenirea procesului de formare a cheagurilor de sânge. Kisunla nu trebuie administrată împreună cu aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu se cunosc efectele Kisunla la femeile gravide. Utilizarea Kisunla în timpul sarcinii ar trebui evitată.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele reacții adverse provocate de Kisunla, cum ar fi simptomele de ARIA (spre exemplu tulburări de vedere, modificări ale stării de conștiință și convulsii) pot afecta capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Kisunla conține sodiu

Acest medicament conține 46 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare doză de 1400 mg. Aceasta echivalează cu 2 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Înainte de a vi se administra Kisunla, acesta este amestecat cu o soluție care poate conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

Kisunla conține polisorbate 80

Acest medicament conține 16 mg de polisorbate 80 în fiecare doză de 1400 mg de medicament, echivalentul a aproximativ 0,23 mg/kg. Polisorbatiile pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

Cardul pacientului

Medicul dumneavoastră vă va înmâna un card al pacientului care conține informații importante privind siguranța. Este important să aveți permanent acest card la dumneavoastră și să îl arătați partenerului/partenerei sau persoanei care vă îngrijește. Cardul pacientului trebuie prezentat altor cadre medicale implicate în tratamentul dumneavoastră, inclusiv în situații de urgență.

3. Cum se administrează Kisunla

Kisunla vi se va administra sub supravegherea unui cadru medical. Anterior începerii tratamentului cu Kisunla, trebuie să vi se fi efectuat o scanare IRM a creierului în ultimele 6 luni și veți fi testat pentru a se afla dacă sunteți purtător ApoE ε4 (vezi pct. 2 Atenționări și precauții).

Doze

Atunci când începeți tratamentul cu Kisunla, vi se vor administra o doză de 350 mg la prima perfuzie, o doză de 700 mg la a doua perfuzie și o doză de 1050 mg la a treia perfuzie, o dată la fiecare 4 săptămâni. Doza este apoi crescută la 1400 mg și este administrată la fiecare patru săptămâni. Kisunla se administrează prin picurare într-o venă a brațului (perfuzie intravenoasă) pe parcursul a 30 de minute. După fiecare perfuzie veți fi monitorizat pentru eventuale reacții alergice timp de minimum 30 de minute.

Când trebuie încetată administrarea Kinsula

Medicul dumneavoastră va decide cât de mult timp veți fi tratat cu Kisunla; cu toate acestea, durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 18 luni.

Dacă vi se administrează mai mult Kisunla decât trebuie

Acest medicament vi se administrează de către un cadru medical. Dacă credeți că vi s-a administrat din greșală prea mult Kisunla, trebuie să îl contactați pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați sau omiteți o doză de Kisunla

Dacă ați uitat sau omis o programare pentru administrarea Kisunla, stabiliți o altă programare cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți următoarele reacții adverse:

Mai mult de 1 din 10 persoane pot prezenta următoarea reacție adversă:

ARIA determinând simptome grave, unele dintre cazuri fiind letale. Simptomele includ cefalee, confuzie, senzație de rău, vărsături, pierderea echilibrului, amețeală, tremurături, tulburări de vedere, tulburări de vorbire, senzație de leșin, modificări ale stării de conștiență, convulsii.

Până la 1 din 100 de persoane pot prezenta următoarea reacție adversă:

O reacție alergică în timpul administrării sau la scurt timp după administrarea acestui medicament. Simptomele includ congestie cutanată, frisoane, senzație de rău, transpirații, durere de cap, senzație de apăsare în piept, dificultăți de respirație, dureri musculare, modificări ale tensiunii arteriale.

Dacă oricare dintre aceste simptome apar în timpul perfuziei, aceasta trebuie oprită imediat.

Reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Inflamare sau acumulare de lichid în creier (ARIA-E)
- Sângerare sau acumulare de fier în creier (ARIA-H)
- Durere de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare la nivelul creierului
- Greață
- Vărsături
- Reacții alergice și alte reacții legate de perfuzie.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Reacție alergică severă, apărută brusc, manifestată prin dificultăți de respirație, tumefiere, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii, transpirații și pierderea conștienței (reacție anafilactică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kisunla

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela sau agita.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Kisunla poate fi păstrat afară din frigider timp de cel mult 3 zile la o temperatură a camerei de cel mult 25 °C.

Acest medicament nu trebuie utilizat dacă soluția este tulbure sau conține particule vizibile.

Kisunla nu trebuie eliminat pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Medicul este responsabil de eliminarea corespunzătoare a oricărei cantități neutilizate de medicament. Această măsură va ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kisunla

- Substanța activă este donanemab.
- Fiecare flacon conține donanemab 350 mg în 20 ml de soluție (17,5 mg/ml)
- Celelalte componente sunt: acid citric (E 330); polisorbit 80 (E 433); citrat de sodiu (E 331); sucroză; apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Kisunla și conținutul ambalajului

Kisunla concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție în flacon din sticlă transparentă. Culoarea acestuia poate varia de la incolor la ușor gălbui până la ușor maroniu. Ambalaje cu 1 flacon sau ambalaje multiple de 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eli Lilly Nederland B.V
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Țările de Jos

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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.

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Sími + 354 540 8000

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

Acest prospect fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Diluarea înainte de perfuzarea intravenoasă

1. Preparați soluția perfuzabilă utilizând o tehnică aseptică pentru a asigura sterilitatea soluției preparate.
2. Înainte de preparare, se va lăsa donanemab să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute.
3. Inspectați conținutul flaconului. Concentratul trebuie să fie limpede, incolor până la ușor gălbui sau ușor maroniu și să nu conțină particule vizibile. În caz contrar, trebuie aruncat.
4. Extrageți volumul de donanemab necesar cu ajutorul unui ac de dimensiuni adecvate și transferați-l în punga de perfuzie.
 - Pentru 350 mg de donanemab: 20 ml
 - Pentru 700 mg de donanemab: 40 ml
 - Pentru 1 400 mg de donanemab: 60 ml
 - Pentru 1 400 mg de donanemab: 80 ml

Concentratul trebuie diluat numai în pungi de perfuzie ce conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Concentrația finală după diluare este de aproximativ 4 mg/ml până la aproximativ 10 mg/ml. Pentru diluare se va utiliza numai soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

5. Răsuciți ușor punga de perfuzie pentru a omogeniza soluția.

Administrarea soluției diluate

6. Se conectează setul de administrare intravenoasă (linia de perfuzie) la punga cu soluție intravenoasă preparată și se purjează linia. Soluția perfuzabilă trebuie administrată în decurs de cel puțin 30 de minute.
7. La sfârșitul perfuziei, pentru a vă asigura că ați administrat întreaga doză, linia de perfuzie trebuie clătită cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Soluția de clătire trebuie

- administrată la aceeași viteză de perfuzare utilizată pentru Kisunla. Timpul necesar pentru clătirea liniei de perfuzie de soluția Kisunla este suplimentar duratei minime de 30 minute a perfuziei.
8. După administrarea perfuziei se menține pacientul sub observație timp de minimum 30 de minute.

Vă rugăm să scoateți această parte din prospect și să o păstrați la dumneavoastră.

CARD PENTRU PACIENT KISUNLA (donanemab) 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Informații importante privind siguranța Anomalii imagistice legate de amiloid (ARIA) Vă rugăm să păstrați tot timpul acest card cu dumneavoastră Acest document conține informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte, în timpul și după oprirea tratamentului cu Kisunla. • Păstrați acest card pentru pacient cu dumneavoastră, tot timpul, și partajați-l cu alți furnizori de asistență medicală implicați în îngrijirea sau tratamentul dumneavoastră medical, inclusiv în situații de urgență. • Spuneți oricărui medic care vă tratează că ați fost tratat cu Kisunla (donanemab). Medicul dumneavoastră ar fi trebuit să vă înmâneze prospectul cu informații pentru pacient (PIL). Dacă nu, vă rugăm să solicitați acest lucru. Vă rugăm să citiți cu atenție PIL, să îl păstrați pentru referințe viitoare și să-l arătați familiei/îngrijitorului dumneavoastră. Informații importante de contact Numele dumneavoastră: _____ Numele medicului (care a prescris Kisunla): _____ Numărul de telefon al medicului: _____	Kisunla și riscul de umflare și sângerare a creierului (ARIA) • Kisunla poate provoca o reacție adversă numită anomalii imagistice legate de amiloid (ARIA). • Simptomele ARIA pot include: - dureri de cap - confuzie - amețeli - modificări ale vederii - greață - dificultate de vorbire - slăbiciune - convulsii (convulsii) • Medicul dumneavoastră va programa scanări prin rezonanță magnetică (IRM) cu 6 luni înainte de începerea tratamentului, înainte de a 2-a doză, înainte de a 3-a doză, înainte de a 4-a doză și înaintea celei de-a 7-a doză de donanemab. Un IRM înainte de a 12-a doză trebuie efectuat dacă purtați o copie a genei ApoE ε4 sau dacă în timpul tratamentului ați avut ARIA. Aceasta este o monitorizare de rutină a siguranței pentru a verifica dacă aveți ARIA, așa că vă rugăm să participați la programările IRM. Scanări suplimentare pot fi efectuate în alte momente în timpul tratamentului, dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți nevoie de ele. Dacă aveți oricare dintre simptomele menționate mai sus sau simptome neurologice noi (cum ar fi slăbiciune, amorțeală, schimbare bruscă de personalitate, coordonare slabă sau probleme de vorbire și limbaj) după tratament, solicitați asistență medicală de urgență și nu încercați să gestionați singur simptomele. Pentru medicii implicați în tratamentul dumneavoastră • ARIA (detectat prin IRM) poate provoca deficit neurologic focal similar cu cel observat într-un accident vascular cerebral ischemic.
---	--

Numele unui membru al familiei sau al îngrijitorului (în caz de urgență): Numărul de telefon al membrului familiei sau al îngrijitorului:	• ARIA apare mai frecvent în primele 6 luni de tratament cu donanemab, clinicienii care tratează accidentul vascular cerebral ischemic ar trebui să ia în considerare dacă astfel de simptome s-ar putea datora ARIA, înainte de a administra tratament cu antitrombotice pacientului tratat cu Kisunla (pentru detalii suplimentare, vezi Kisunla Rezumatul Caracteristicilor Produsului).
---	---