

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kisunla 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 350 mg donanemaba v 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, izdelano v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena 20 ml viala vsebuje 11,5 mg natrija in 4 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena ali rahlo rjava, s pH med 5,5 in 6,5 in osmolarnostjo približno 300 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Donanemab je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s klinično diagnozo blagega poslabšanja kognitivne funkcije in blage demence zaradi Alzheimerjeve bolezni (zgodnja simptomatska Alzheimerjeva bolezen), ki so heterozigoti za alel za apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) ali niso njegovi nosilci in imajo potrjeno amiloidno patologijo (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem Alzheimerjeve bolezni (AB) ter ima pravočasen dostop do slikanja z magnetno resonanco (MRI – magnetic resonance imaging). Donanemab je treba dajati pod nadzorom multidisciplinarne ekipe, usposobljene za odkrivanje, spremljanje in obvladovanje z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA – amyloid-related imaging abnormalities), ter izkušnjami pri odkrivanju in obvladovanju reakcij, povezanih z infuzijo (IRR – infusion related reactions).

Bolnikom, zdravljenim z donanemabom, je treba dati kartico za bolnika in jih seznaniti s tveganji donanemaba (glejte tudi navodilo za uporabo).

Testiranje ApoE ε4

Genotip ApoE ε4 je treba oceniti z in vitro diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE, ki ustreza predvidenemu namenu. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drugo validirano preiskavo (glejte poglavje 5.1).

Da se pridobijo informacije o tveganju za pojav z amiloidom povezanih slikovnih nepravilnosti je treba testiranje stanja ApoE ε4 opraviti pred uvedbo zdravljenja z donanemabom (glejte poglavji 4.1 in 4.4). Pred testiranjem je treba bolnike ustrezno informirati in od njih pridobiti privolitev v skladu z nacionalnimi ali lokalnimi smernicami, kot je ustrezno.

Odmerjanje

Dokaze o prisotnosti amiloida beta, skladnega z AB, je treba potrditi z validirano preiskavo (npr. pozitronsko emisijsko tomografijo (PET - positron emission tomography), preiskavo cerebrospinalne tekočine (CSF - cerebrospinal fluid) oziroma drugo ustrezno preiskavo).

Donanemab je treba dajati vsake 4 tedne. Priporočeni odmerek donanemaba je 350 mg za prvi odmerek, 700 mg za drugi odmerek in 1050 mg za tretji odmerek, ki jim sledi 1400 mg vsake 4 tedne. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler amiloidni plaki ne izginejo (npr. 6 ali 12 mesecev, glejte poglavje 5.1), kar se potrdi z validirano metodo. Najdaljše trajanje zdravljenja je 18 mesecev, ki se ne sme preseči, tudi če očistek plakov ni potrjen.

Razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja je treba pri vsakem bolniku posebej ponovno ocenjevati v rednih presledkih, z upoštevanjem stopnje napredovanja bolezni.

Če bolnikova bolezen napreduje do zmerne AB, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja pred koncem najdaljšega obdobja zdravljenja, ki znaša 18 mesecev.

Izpuščeni odmerek

Ob izpuščeni infuziji je treba dajanje čim prej nadaljevati vsake 4 tedne v enakem odmerku.

Spremljanje, prekinitev odmerjanja in ukinitve zdravljenja v primeru z amiloidom povezanih slikovnih nepravilnosti

Donanemab lahko povzroči z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA), in sicer z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti z edemom (ARIA-E), ki jih je mogoče opaziti na MRI kot možganski edem ali izlive v sulkuse, ter z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti z odlaganjem hemosiderina (ARIA-H), ki vključujejo mikrokrvavitev in površinsko siderozo. Poleg ARIA je pri bolnikih, zdravljenih z donanemabom, prišlo do znotrajmožganskih krvavitev s premerom več kot 1 cm.

Pred uvedbo zdravljenja z donanemabom za oceno obstoječih ARIA mora biti na voljo nedavno (opravljeno v zadnjih 6 mesecih) slikanje možganov z MRI. MRI je treba opraviti pred drugim odmerkom (po 1 mesecu), pred tretjim odmerkom (po 2 mesecih), pred četrtim odmerkom (po 3 mesecih) in pred sedmim odmerkom (po 6 mesecih). Dodatni MRI je treba opraviti po enem letu zdravljenja (pred dvanajstim odmerkom) in pri bolnikih z dejavniki tveganja za ARIA, kot so heterozigoti za alel ApoE ε4, in/ali bolnikih s predhodnimi dogodki ARIA v zgodnejši fazi zdravljenja. Če se pri bolniku kadar koli med zdravljenjem pojavijo simptomi, ki kažejo na ARIA, je treba opraviti klinično oceno, vključno z MRI (glejte poglavje 4.4).

Priporočila za prekinitev odmerjanja ali ukinitve zdravljenja pri bolnikih, ki imajo ARIA-E in ARIA-H, so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri bolnikih z ARIA-E in ARIA-H

Klinični simptom	Resnost ^a ARIA-E in ARIA-H na MRI		
	blaga	zmerna	huda
Asimptomatsko	razmislek o prekinitvi odmerjanja	prekinitvev odmerjanja	ukinitvev odmerjanja
Simptomatsko	prekinitvev odmerjanja	prekinitvev odmerjanja	ukinitvev odmerjanja

^a Glejte preglednico 2 za razvrstitvena merila radiološke resnosti ARIA na MRI

Ob blagih asimptomatskih ARIA je treba razmisliti o prekinitvi odmerjanja, in sicer na podlagi radioloških značilnosti ARIA, števila epizod ARIA in kliničnega stanja.

Ob zmernih asimptomatskih ARIA in blagih/zmernih simptomatskih ARIA je treba prekiniti odmerjanje, dokler MRI ne pokaže radiološke odprave (ARIA-E) ali stabilizacije (ARIA-H) in morebitno prisotni simptomi ne minejo. Kontrolni MRI za oceno odprave (ARIA-E) ali stabilizacije (ARIA-H) je treba opraviti v 2 do 4 mesecih po začetni identifikaciji. Nadaljevanje odmerjanja ali trajna ukinitvev po odpravi ARIA-E in stabilizaciji ARIA-H naj temelji na klinični presoji, ki vključuje ponovno vrednotenje dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4). Ob ARIA-E pride v poštev standardno podporno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8).

Ob radioloških ali resnih simptomatskih ARIA-E ali ARIA-H je treba zdravljenje z donanemabom trajno ukiniti.

Donanemab je treba trajno ukiniti tudi po klinično resnih ARIA-E, resnih ARIA-H ali znotrajmožganski krvavitvi, večji od 1 cm.

Pri razmisleku o nadaljevanju odmerjanja pri bolnikih s ponavljajočimi se ARIA je treba uporabiti klinično presoj. Zdravljenje z donanemabom je treba ukiniti po ponavljajočih se simptomatskih ali radiološko zmernih ali hudih dogodkih ARIA.

Posebne populacije

Okvara ledvic/okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Donanemab za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni pri pediatrični populaciji ni primeren.

Način uporabe

Donanemab je namenjen samo za intravensko uporabo. Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Razredčeno raztopino je treba dati v obdobju najmanj 30 minut. Bolnike je treba po infuziji opazovati vsaj 30 minut. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- izhodiščni MRI, ki kaže predhodno znotrajmožgansko krvavitev, več kot štiri mikrokrvavitve, površinsko siderozo ali vazogeni edem (ARIA-E), ali drugi znaki, ki kažejo na cerebralno amiloidno angiopatijo (CAA) (glejte poglavje 4.4),
- bolniki z motnjami strjevanja krvi, ki niso ustrezno nadzorovane,
- uvedba zdravljenja pri bolnikih, ki prejemajo stalno antikoagulacijsko zdravljenje (glejte poglavje 4.4),
- huda bolezen bele možganovine (glejte poglavje 4.4),
- bolniki s slabo nadzorovano hipertenzijo,

- stanja, ki ne dovoljujejo ocene z MRI, vključno s klavstrofobijo ali prisotnostjo kovinskih (feromagnetnih) vsadkov/srčnih spodbujevalnikov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Program nadzorovanega dostopa

Za spodbujanje varne in učinkovite uporabe donanemaba je treba zdravljenje pri vseh bolnikih uvesti prek centralnega sistema registracij, ki se izvaja v sklopu programa nadzorovanega dostopa.

Izobraževalno gradivo

Predpisovalci morajo biti seznanjeni z izobraževalnim gradivom, pripravljenim za odkrivanje in obvladovanje ARIA, ter se z bolnikom/skrbnikom pogovoriti o koristih in tveganjih zdravljenja z donanemabom. Z bolniki se je treba pogovoriti tudi pomenu MRI slikanj in znakov ali simptomih neželenih učinkov ter o tem, kdaj morajo poiskati zdravniško pomoč. Bolnik bo prejel kartico za bolnika in navodila, naj jo ima stalno pri sebi.

Patologija amiloida beta

Prisotnost patologije amiloida beta je treba pred uvedbo zdravljenja potrditi z ustrezno preiskavo.

Z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA)

ARIA-H se na splošno pojavi v povezavi s pojavom ARIA-E.

V kliničnih študijah z donanemabom so ARIA opazili zelo pogosto. ARIA se običajno pojavi zgodaj med zdravljenjem in je običajno asimptomatska. Če je prisotna, lahko poročani simptomi, povezani z ARIA vključujejo glavobol, zmedenost, navzeo, bruhanje, nestabilnost, omotico, tremor, motnje vida, motnje govora, poslabšanje kognitivne funkcije, spremenjeno stopnjo zavesti in epileptične napade. Simptomi, povezani z ARIA, običajno sčasoma minejo (glejte poglavje 4.8). Po prvem dogodku ARIA je stopnja ponovnega pojava ob nadaljevanju zdravljenja z donanemabom zelo pogosta; 24,3 % pri bolnikih z ARIA-E in 35,9 % pri bolnikih z ARIA-H (glejte poglavje 4.8). Zabeleženi so bili resni primeri ARIA; nekateri so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). ARIA se lahko odkrije z MRI; ARIA-E na slikah praviloma mine, medtem ko ARIA-H lahko vztraja in se stabilizira.

Večino dogodkov ARIA je bilo prvič opaženo v 24 tednih po uvedbi zdravljenja. Najresnejši dogodki ARIA so se pojavili v 12 tednih po uvedbi zdravljenja. Med obdobjem zdravljenja z donanemabom mora biti omogočen dostop do MRI. Glede na obstoječe dejavnike tveganja tudi pri bolnikih, ki so primerni za zdravljenje z zdravili proti amiloidu, obstaja tveganje za spontan pojav ARIA. ARIA je treba šteti za morebitni vzrok za nevrološke simptome.

Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z donanemabom je treba razmisliti o koristi donanemaba pri zdravljenju AB in morebitnem tveganju za resne neželene učinke, povezane z ARIA (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje ARIA z MRI

Priporočena je preiskava MRI možganov na začetku in redno spremljanje z MRI (glejte poglavje 4.2). Obsežnejše klinično spremljanje ARIA je priporočljivo v prvih 24 tednih zdravljenja z donanemabom.

Če se pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na ARIA (glejte poglavje 4.8), je treba opraviti klinično vrednotenje, vključno z dodatnim testiranjem z MRI (glejte poglavji 4.2 in 4.4 »Z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA)«).

Priporočila za prekinitev odmerjanja in ukinitve zdravljenja pri bolnikih z ARIA

Če se pojavijo simptomi ARIA-H, se ti pogosto pojavijo v prisotnosti ARIA-E in jih je treba obravnavati enako kot ARIA-E.

Priporočila za prekinitev odmerjanja in ukinitve zdravljenja pri bolnikih z ARIA-E in ARIA-H so navedena v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Donanemab je treba trajno ukiniti v primeru resne ARIA-E, resne ARIA-H, znotrajmožganske krvavitve, večje od 1 cm, ali ponavljajočih se simptomatskih ali radiološko zmernih ali hudih dogodkih ARIA.

Radiološka resnost

Radiološko resnost ARIA, povezanih z donanemabom, so razvrstili po merilih, prikazanih v preglednici 2.

Preglednica 2: Merila za razvrstitev ARIA na osnovi MRI

Vrsta ARIA	Radiološka resnost		
	blaga	zmerna	huda
ARIA-E	hiperintenzivnost na sekvenci FLAIR je omejena na sulkus in/ali korteks/subkorteks bele možganovine na enem mestu, velikem < 5 cm	hiperintenzivnost na sekvenci FLAIR največje velikosti od 5 do 10 cm ali več kot eno prizadeto mesto, vsako velikosti < 10 cm	hiperintenzivnost na sekvenci FLAIR velikosti > 10 cm s pridruženim otekanjem girusa in zabrisanim sulkusom, opaženo je lahko eno ali več ločenih/neodvisnih prizadetih mest
Mikrokrvavitev ARIA-H	≤ 4 novi pojavi mikrokrvavitev	5 – 9 novih pojavov mikrokrvavitev	≥ 10 novih pojavov mikrokrvavitev
Površinska sideroza ARIA-H	1 nov ali povečan fokalni predel površinske sideroze	2 nova ali povečana fokalna predela površinske sideroze	> 2 nova ali povečana fokalna predela površinske sideroze

Okrajšave: FLAIR = inverzijska sekvenca z izničenjem signala cerebrospinalne tekočine (fluid-attenuated inversion recovery); ARIA-E = z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti – edem/izlivi (amyloid-related imaging abnormalities-oedema/effusions); ARIA-H = z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti – krvavitev/odlaganje hemosiderina (amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage/hemosiderin deposition)

Status nosilca alela ApoE ε4 in tveganje za ARIA

Pri nosilcih alela ApoE ε4 je pogostnost ARIA-E in ARIA-H, vključno z resnimi in simptomatskimi nepravilnostmi ARIA, večja (pri homozigotih večja kot pri heterozigotih) v primerjavi s tistimi, ki tega alela nimajo. Donanemab ni indiciran pri bolnikih, ki so homozigoti za alel ApoE ε4 (glejte poglavje 4.3). Pred uvedbo zdravljenja je treba opraviti testiranje statusa nosilca alela ApoE ε4, da se zagotovi informacije o tveganju za pojav ARIA (glejte poglavje 4.2). Pred testiranjem se morajo predpisovalci z bolniki pogovoriti o tveganju za ARIA pri različnih genotipih.

Povečano tveganje za znotrajmožgansko krvavitev

Pri razmisleku o uporabi donanemaba pri bolnikih z dejavniki, ki kažejo na povečano tveganje za znotrajmožgansko krvavitev, je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, zdravljenih z donanemabom, je prišlo do znotrajmožganskih krvavitev s premerom več kot 1 cm, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8).

Sočasno antitrombotično zdravljenje

Izhodiščna uporaba antitrombotičnih zdravil (acetilsalicilne kisline, drugih antitrombotikov ali antikoagulantov) je bila v kliničnih preskušanjih z donanemabom dovoljena. Antitrombotično zdravilo, ki so mu bili bolniki večinoma izpostavljeni, je bila acetilsalicilna kislina.

Pri bolnikih, ki so prejeli donanemab in antitrombotično zdravilo (acetilsalicilna kislina, drugi antitrombotiki ali antikoagulant), ARIA niso bile pogostejše prisotne. Število dogodkov in omejena izpostavljenost antitrombotičnim zdravilom, ki niso bili acetilsalicilna kislina, omejujeta dokončne zaključke o tveganju za pojav ARIA ali znotrajmožgansko krvavitev pri bolnikih, ki jemljejo antitrombotična zdravila.

Ker so bile pri bolnikih, ki so prejeli donanemab, in bolnikih, ki so med zdravljenjem z donanemabom prejeli antitrombotike, opažene znotrajmožganske krvavitve večje od 1 cm, je pri razmisleku o sočasnem dajanju antitrombotikov ali trombolitikov (npr. tkivni aktivator plazminogena) pri bolnikih, ki se že zdravijo z donanemabom, potrebna dodatna previdnost:

- Če je treba med zdravljenjem z donanemabom uvesti antikoagulacijsko zdravljenje (na primer zaradi incidenčnih arterijskih tromboz, akutne pljučne embolije ali druge življenjsko ogrožajoče indikacije), je treba zdravljenje z donanemabom začasno prekiniti. Zdravljenje z donanemabom se lahko ponovno uvede, če antikoagulacijsko zdravljenje ni več medicinsko indicirano. Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in drugega antitrombotičnega zdravljenja je dovoljena.
- Čeprav je bila izpostavljenost trombolitikom v kliničnih preskušanjih omejena, obstaja možno tveganje za hudo znotrajlobanjsko krvavitev, ki je posledica sočasne uporabe trombolitikov. Uporabi trombolitikov se je treba izogibati, razen pri neposredno življenjsko ogrožajočih indikacijah, ki jih ni mogoče drugače obravnavati (npr. pljučna embolija s hemodinamično ogroženostjo), kadar bi koristi lahko odtehtale tveganja. Zdravnik specialist in bolnik morata za vsak primer posebej ponovno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja.

ARIA lahko povzročijo fokalne nevrološke deficite, podobne tistim, ki so jih opazili pri ishemični možganski kapi. Zdravniki, ki zdravijo ishemično možgansko kap, morajo pred uvedbo trombolitičnega zdravljenja pri bolniku, ki se zdravi z donanemabom, razmisliti, ali so ti simptomi lahko posledica ARIA. MRI preiskava ali ugotavljanje žilne okluzije, lahko pomagata razlikovati ishemično možgansko kap od ARIA, ter tako omogočita uporabo trombolitikov ali trombektomije, kadar je to ustrezno.

Zdravljenje z donanemabom se ne sme uvesti pri bolnikih, ki prejemajo stalno antikoagulacijsko zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Drugi dejavniki tveganja za ARIA in znotrajmožgansko krvavitev

V kliničnih preskušanjih donanemaba varnosti donanemaba niso dokazali pri bolniki z MRI, opravljenim pred zdravljenjem, ki je pokazal ARIA-E, več kot 4 mikrokrvavitve, več kot 1 predel površinske sideroze, hudo bolezen bele možganovine ali znotrajmožgansko krvavitev, večjo od 1 cm (glejte poglavje 4.3).

Večjo pogostnost ARIA so opazili pri bolnikih z možganskimi mikrokrvavitvami in/ali površinsko siderozo pred zdravljenjem. Zdravljenje z donanemabom je kontraindicirano pri bolnikih z izhodiščno površinsko siderozo in bolnikih z > 4 mikrokrvavitvami ob izhodišču (glejte poglavje 4.3).

Prisotnost alela ApoE ε4 je povezana s CAA, kar prinaša povečano tveganje za znotrajmožgansko krvavitev.

Razmerje med tveganji in koristmi pri posamezniku na podlagi tau patologije

Razmerje med tveganji in koristmi je lahko odvisno od izhodiščne količine proteina tau. Pri bolnikih z majhno do srednjo količino proteina tau so v primerjavi z bolniki z veliko količino opazili številčno višje stopnje učinkovitosti (glejte poglavje 5.1). Klinična učinkovitost pri bolnikih z odsotnim proteinom tau ali zelo majhnimi količinami ni bila dokazana. Rezultate morebitno opravljenega

testiranja tau patologije je treba upoštevati pri obravnavah razmerja med tveganji in koristmi pri posameznem bolniku.

Reakcije, povezane z infuzijo

Ob dajanju donanemaba so pogosto opazili reakcije, povezane z infuzijo (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so občasno lahko hude ali smrtno nevarne in/ali vključujejo anafilaksijo ter se navadno pojavijo med infuzijo ali v 30 minutah po infuziji. Znaki in simptomi reakcij, povezanih z infuzijo, lahko vključujejo: eritem, mrzlico, navzeo, bruhanje, znojenje, glavobol, tiščanje v prsnem košu, dispnejo in spremembo krvnega tlaka.

Če se pojavijo resne reakcije, povezane z infuzijo, ali če je klinično indicirano, je treba dajanje donanemaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunogenost

V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah so se pri 88,1 % bolnikov, zdravljenih z donanemabom, pojavila protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody); vsi bolniki z ADA so imeli tudi nevtralizirajoča protitelesa. Vsi bolniki, ki so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo, so imeli ADA. Višji titer ADA je bil povezan s povečano pojavnostjo reakcij, povezanih z infuzijo, oziroma takojšnjih preobčutljivostnih dogodkov.

Bolniki, izključeni iz kliničnih preskušanj (glejte tudi poglavje 5.1)

Pri bolnikih z Downovim sindromom lahko obstaja povezava z višjo stopnjo dogodkov CAA in ARIA. Bolnikov z Downovim sindromom v kliničnih preskušanjih z donanemabom niso preučevali. Varnost in učinkovitost donanemaba pri teh bolnikih nista znani.

Natrij

To zdravilo vsebuje 46 mg natrija na 1400 mg odmerek, kar ustreza 2 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Če se zdravilo pripravi z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, bo količina natrija, ki ga prispeva razredčilo z natrijevim kloridom, v razponu od 53 mg (za 350 mg odmerek, razredčen na 10 mg/ml) do 956 mg (za 1400 mg odmerek, razredčen na 4 mg/ml), kar ustreza 3 % – 48 % največjega dnevnega vnosa po priporočilih SZO. To ni všteto v količino, ki jo prispeva zdravilo.

Polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 16 mg polisorbata 80 v enem 1400 mg odmerku zdravila, kar je enako približno 0,23 mg/kg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja niso bile opravljene. Na podlagi lastnosti donanemaba ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili.

Pri bolnikih, ki prejemajo donanemab, so opazili ARIA-H in znotrajmožganske krvavitve, večje od 1 cm. Zato je pri odločitvi o sočasnem dajanju antitrombotikov potrebna previdnost, ker se tveganje za znotrajmožganske krvavitve lahko poveča (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi donanemaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Pristop, ki temelji na tehtanju vseh dokazov ne kaže neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi donanemaba bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se donanemab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani imunoglobulin G (IgG) v prvih dneh po rojstvu izloča v materino mleko, njegove koncentracije pa se nato hitro zmanjšajo, zato tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Pozneje je mogoče razmisliti o uporabi donanemaba med dojenjem samo, če je to klinično potrebno.

Plodnost

Podatkov o učinku donanemaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih za preskušanje donanemaba v povezavi z morebitnim škodljivim delovanjem na plodnost niso bile opravljene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Donanemab ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, če se pojavijo nevrološki deficiti, na primer motnje vida, spremenjena stopnja zavesti in epileptični napadi (poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V ključni s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala bolnike z blago poslabšano kognitivno funkcijo zaradi Alzheimerjeve bolezni ali blago Alzheimerjevo boleznijo (glejte poglavje 5.1), je skupaj 853 odraslih preiskovancev prejelo vsaj en odmerek donanemaba. Od teh je 710 udeležencev zadevalo populacijo z indikacijo (heterozigoti za alel ApoE ϵ 4 in tisti, ki niso njegovi nosilci).

Na podlagi stanja nosilca alela ApoE ϵ 4 pri bolnikih, zdravljenih z donanemabom, jih 29,9 % (255/853) ni bilo nosilcev, 53,0 % (452/853) je bilo heterozigotov in 16,8 % (143/853) homozigotov. Z izjemo dogodkov ARIA je bil varnostni profil pri različnih genotipih podoben.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bile ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) in glavobol (14,6 %). Najpomembnejši resni neželeni učinki so bili: resne ARIA-E (1,3 %), resne ARIA-H (0,3 %) in resna preobčutljivost, vključno z reakcijami, povezanimi z infuzijo (0,4 %). O anafilaktični reakciji so poročali občasno (0,4 %) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih študij z donanemabom (preglednica 3) so navedeni po organskih sistemih po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Poleg tega je ustrezna kategorija pogostnosti za posamezen učinek določena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 3. Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni živčevja	ARIA-E ^{a, b} ARIA-H ^{a, b} mikrokrvavitev površinska sideroza glavobol	znotrajlobanjska krvavitev ^c	
Bolezni prebavil		navzea bruhanje	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija, povezana z infuzijo ^d preobčutljivost	anafilaktična reakcija

^a Po oceni z MRI.

^b Simptomi lahko vključujejo glavobol, zmedenost, navzeo, bruhanje, nestabilnost, omotico, tremor, motnje vida, motnje govora, poslabšanje kognitivne funkcije, spremenjeno stopnjo zavesti in epileptične napade.

^c Vključuje subduralni hematoma, subarahnoidno krvavitev, možgansko krvavitev, hemoragično možgansko kap in cerebrovaskularni insult.

^d Znaki in simptomi reakcij, povezanih z infuzijo in preobčutljivost, lahko vključujejo eritem, mrzlico, navzeo, bruhanje, znojenje, glavobol, tiščanje v prsnem košu, dispnejo in spremembe krvnega tlaka.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti v populaciji z indikacijo

V ključni s placebom nadzorovani študiji, v kateri so donanemab dajali z režimom odmerjanja 700 mg vsake 4 tedne prve 3 odmerke in nato 1400 mg vsake 4 tedne, so ARIA (ARIA-E ali ARIA-H) opazili pri 33 % (234/710) bolnikov, ki so heterozigoti za alel ApoE ε4 ali niso njegovi nosilci, zdravljenih z donanemabom, in pri 13,5 % (98/728) bolnikov, ki so heterozigoti za alel ali niso njegovi nosilci, ki so prejeli placebo. O resnih dogodkih ARIA so poročali pri 1,4 % (10/710) bolnikov, zdravljenih z donanemabom. V ključni študiji je občasno prišlo do smrtnih primerov ARIA zaradi donanemaba (0,4 %, trije bolniki). Klinični simptomi, povezani z ARIA-E, so minili pri približno 80 % bolnikov. Simptomi ARIA-E lahko vključujejo glavobol, zmedenost, navzeo, bruhanje, nestabilnost, omotico, tremor, motnje vida, motnje govora, poslabšanje kognitivne funkcije, spremenjeno stopnjo zavesti in epileptične napade.

ARIA-E so opazili pri 20,6 % (146/710) bolnikov, ki so heterozigoti za ApoE ε4 ali niso njegovi nosilci, zdravljenih z donanemabom, in pri 1,8 % (13/728) bolnikov, ki so prejeli placebo. Največja radiološka resnost ARIA-E je bila blaga pri 6,2 % (44/710) bolnikov, zmerna pri 12,7 % (90/710) bolnikov in huda pri 1,4 % (10/710) bolnikov. O simptomatskih ARIA-E so poročali pri 5,6 % (40/710) bolnikov, zdravljenih z donanemabom v ključni študiji. Mediana časa do odprave ARIA-E je bila približno 8,3 tedna. Med bolniki, zdravljenimi z donanemabom, z epizodami ARIA-E se je pri približno 24,3 % (35/144) pojavilo več epizod ARIA-E.

ARIA-H so opazili pri 27,6 % (196/710) bolnikov, ki so heterozigoti za ApoE ε4 ali niso njegovi nosilci, zdravljenih z donanemabom, in pri 12,2 % (89/728) bolnikov, ki so prejeli placebo. Največja radiološka resnost ARIA-H je bila blaga pri 14,4 % (102/710) bolnikov, zmerna pri 5,5 % (39/710) bolnikov in huda pri 7,6 % (54/710) bolnikov. O simptomatskih ARIA-H so poročali pri 1,1 % (8/710) bolnikov, zdravljenih z donanemabom, in pri 0,3 % (2/728) bolnikov, ki so prejeli placebo. Izolirane ARIA-H (tj. ARIA-H pri bolnikih, ki sočasno niso imeli tudi ARIA-E) so opazili pri 12,4 % (88/710) bolnikov, zdravljenih z donanemabom, in pri 11,5 % (84/728) bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, zdravljenimi z donanemabom, z ARIA-H se je pri približno 35,9 % (70/195) udeležencih pojavilo več epizod ARIA-H.

Večina prvih radioloških dogodkov ARIA v s placebom nadzorovanih študijah se je pojavila zgodaj med zdravljenjem (v 24 tednih po uvedbi zdravljenja), čeprav se ARIA lahko pojavijo kadar koli in imajo bolniki lahko več kot eno epizodo.

Ob ARIA-E pride v poštrev standardno podporno zdravljenje, vendar učinkovitost zdravljenja ni bila dokazana.

Znotrajlobanjska krvavitev v populaciji z indikacijo

O znotrajlobanjski krvavitvi so poročali pri 1,4 % (10/710) bolnikov, ki so heterozigoti za ApoE ϵ 4 ali niso njegovi nosilci, po zdravljenju z donanemabom in pri 0,8 % (6/728) bolnikov, ki so prejeli placebo. Med njimi so znotrajmožganske krvavitve, večje od 1 cm, opazili pri 0,4 % (3/710) bolnikov, zdravljenih z donanemabom, in pri 0,3 % (2/728) bolnikov, ki so prejeli placebo. Dodatno so pri udeležencu s površinsko siderozo ob začetku zdravljenja, zdravljenem z donanemabom v ključni študiji, poročali o ARIA-H s smrtnim izidom, s sočasno znotrajmožgansko krvavitvijo.

Status nosilca alela ApoE ϵ 4 in tveganje za ARIA

V ključni študiji je bila celokupna pojavnost ARIA manjša pri bolnikih, ki niso nosilci alela (24,7 % pri donanemabu v primerjavi z 12,0% pri placebo) in pri heterozigotih (37,6 % pri donanemabu v primerjavi s 14,1 % pri placebo) kot pri homozigotih (55,9 % pri donanemabu v primerjavi z 21,9 % pri placebo). Med bolniki, ki so prejeli donanemab, so se ARIA-E pojavile pri 15,7 % bolnikov, ki niso nosilci alela, pri 23,2 % heterozigotov in 41,3 % homozigotov. Simptomatske ARIA-E so se pojavile pri 3,9 % bolnikov, ki niso nosilci alela, pri 6,6 % heterozigotov in 8,4 % homozigotov. ARIA-H so se pojavile pri 18,8 % bolnikov, ki niso nosilci alela, pri 32,5 % heterozigotov in 50,3 % homozigotov. Simptomatske ARIA-H so se pojavile pri 0,4 % bolnikov, ki niso nosilci alela, pri 1,5 % heterozigotov in 1,4 % homozigotov. Resne ARIA so se pojavile pri 0,8 % bolnikov, ki niso nosilci alela, pri 1,8 % heterozigotov in 2,8 % homozigotov.

Reakcije, povezane z infuzijo, v populaciji z indikacijo

V ključni s placebom nadzorovani študiji so infuzijske reakcije opazili pri 8,3 % bolnikov, zdravljenih z donanemabom, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O anafilaktični reakciji so poročali občasno (0,4 %). Resne infuzijske reakcije ali preobčutljivost so se pojavile pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z donanemabom, in pri 0,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Vsi bolniki, ki so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo, so imeli ADA. Višji titer ADA je bil povezan s povečano pojavnostjo reakcij, povezanih z infuzijo/takojšnjih preobčutljivostnih dogodkov.

Večina infuzijskih reakcij in preobčutljivostnih reakcij se je pojavila ob prvih 4 odmerkih donanemaba, vendar se lahko pojavijo kadar koli. Vzroki za prekinitve zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z donanemabom, so vključevali IRR (3,5 %), preobčutljivost (0,6 %) in anafilaktično reakcijo (0,4 %), v skupini s placebom pa zaradi teh dogodkov nihče ni prekinil zdravljenja.

Ponovna uvedba zdravila je privedla do nadaljnjih IRR/preobčutljivostnih dogodkov pri približno 46,9 % bolnikov, pri čemer sta bila resnost in vrsta simptomov običajno podobna kot pri prvotnih dogodbkih.

Profilaktična zdravila pred naslednjimi infuzijami niso preprečila ponovnega pojava IRR:

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajali so enkratne odmerke do 40 mg/kg (približno 2800 mg pri osebi s telesno maso 70 kg). ARIA-E so se pojavile pri 2 od 4 bolnikov, ki so prejeli tak odmerek, in so minile. Ob prevelikem odmerjanju se po potrebi lahko uvedeta spremljanje z MRI in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, zdravila proti demenci oznaka ATC: N06DX05

Mehanizem delovanja

Donanemab je monoklonsko protitelo imunoglobulin gama 1 (IgG1) z visoko afiniteto za spremenjeno obliko amiloida beta, skrajšano na N-terminalnem koncu (N3pE Aβ). N3pE Aβ je v majhni količini prisoten v možganskih amiloidnih plakih, v plazmi in cerebrospinalni tekočini pa ni zaznan. Donanemab se veže na N3pE Aβ in pripomore k odstranjevanju plakov preko fagocitoze, posredovane z mikroglijo.

Farmakodinamični učinki

Odstotek bolnikov, zdravljenih z donanemabom, ki so dosegli očistek amiloida (tj. manj kot 24,1 centiloida) v študiji TRAILBLAZER-ALZ 2, v populaciji z indikacijo je bil 32,5 % v 24. tednu, 69,5 % v 52. tednu in 80,8 % v 76. tednu

V študiji TRAILBLAZER-ALZ 2 je bila razlika med donanemabom in placebom v spremembi ravni amiloida od izhodišča do 76. tedna v populaciji z indikacijo statistično pomembna (– 89,24 centiloida).

V študiji TRAILBLAZER-ALZ 6 so v 24. tednu opazili podobno zmanjšanje amiloidnih plakov pri režimu odmerjanja 350/700/1050 mg, ki mu sledi 1400 mg vsake 4 tedne, in pri režimu odmerjanja 700 mg prve tri infuzije in nato 1400 mg vsake 4 tedne, ki so ga preučevali v ključni študiji.

Izpostavljenost donanemabu se je s povečevanjem titra ADA zmanjševala. Zmanjšanje količine amiloida beta je bilo ugotovljeno ne glede na titer ADA. Povezave med prisotnostjo ADA in izidi po lestvicah iADRS in CDR-SB niso opazili (glejte tudi poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Študija III. faze TRAILBLAZER-ALZ 2

Varnost in učinkovitost donanemab so ocenili v študiji III. faze (TRAILBLAZER-ALZ 2). Študija je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, z vzporednima skupinama pri bolnikih, starih od 60 do 85 let, z zgodnjo simptomatsko AB (blago poslabšanje kognitivne funkcije (MCI – mild cognitive impairment) zaradi AB ali blaga Alzheimerjeva demenca, ocena po lestvici MMSE od vključno 20 do vključno 28) in dokazi patologije amiloida beta, potrjene s slikanjem amiloida s PET. Udeleženci so imeli tudi dokaze patološkega odlaganja proteina tau na slikanju s PET z uporabo flortaucipira.

V tej študiji je bilo 1736 bolnikov randomiziranih v razmerju 1 : 1 na prejemanje 700 mg donanemaba vsake 4 tedne prve 3 odmerke, nato pa 1400 mg vsake 4 tedne z intravensko infuzijo (N = 860) ali placebo (N = 876), kar je skupaj trajalo 72 tednov. Randomiziranih je bilo 1447 (83,4 %) bolnikov iz populacije z indikacijo. Odmerjanje se je nadaljevalo do konca študije ali do izginotja amiloidnega plaka, kar je bilo opredeljeno kot raven plaka manj kot 25 centiloidov pri dveh zaporednih slikanjih amiloida s PET ali raven plaka manj kot 11 centiloidov pri enem slikanju s PET. Poleg tega je bila ob pojavu ARIA med zdravljenjem dovoljena prekinitev odmerjanja. Če so bolniki ob vključitvi v študijo že prejeli simptomatsko zdravljenje (zaviralci acetilholinesteraze (AChEI) in/ali zaviralec N-metil-D-aspartata, memantin), so s tem zdravljenjem lahko nadaljevali. Simptomatska zdravljenja so po presoji zdravnika med študijo lahko dodajali ali spreminjali. Iz študije so bili izključeni bolniki z obstoječimi ARIA-E, več kot 4 mikrokrvavitvami, več kot 1 predelom površinske sideridoze, kakršno koli znotrajmožgansko krvavitvijo velikosti > 1 cm ali hudo boleznijo bele možganovine.

Ob izhodišču je bila povprečna (SD) starost 73 (6,2) let, z razponom od 59 do 86 let, s povprečno (SD) izhodiščno telesno maso 71,7 kg (15,7), s postopnimi in napredujočimi spremembami spominske

funkcije v trajanju vsaj 6 mesecev ter s povprečno (SD) oceno po kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (MMSE – mini-mental state examination) 22,29 (3,88). Ob izhodišču jih je 59,4 % imelo oceno po MMSE < 24. 57,4 % je bilo žensk, 91,5 % belcev, 5,7 % hispanskega ali latinskoameriškega izvora, 6,0 % Azijcev in 2,3 % temnopoltih. Od skupnega števila randomiziranih bolnikov jih 29 % ni imelo alela ApoE ε4, 54 % je bilo heterozigotov in 17 % je bilo homozigotov. 55,6 % bolnikov je prejelo AChEI, 20,3 % pa memantin. Skupno je 61,0 % bolnikov prejelo ali AChEI ali memantin. Povprečna (SD) raven amiloida v centiloidih ob izhodišču je bila 102,5 (34,5). 68,2 % bolnikov je bilo v kategoriji z majhno do srednjo količino beljakovine tau, 31,8 % pa v kategoriji z veliko količino. Zdravljenje v študiji je prekinilo 24,7 % bolnikov. Med njimi je bilo 29,3 % bolnikov v skupini z donanemabom in 20,1 % v skupini s placebom.

Na podlagi slikanja beljakovine tau s PET s flortaucipirjem ob presejanju sta bili določeni dve populaciji za primarno analizo: 1) populacija z majhno do srednjo količino beljakovine tau in 2) celokupna populacija (populacija z majhno do srednjo količino beljakovine tau in populacija z veliko količino beljakovine tau).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba kognitivne funkcije in funkcioniranja, opredeljena s spremembo ocene po združeni ocenjevalni lestvici Alzheimerjeve bolezni (iADRS – integrated Alzheimer's disease rating sScale) po 76 tednih v primerjavi z izhodiščem. Lestvica iADRS je združena ocena kognitivne funkcije in vsakodnevnega funkcioniranja, ki jo sestavljajo postavke na podlestvici za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo (ADAS-Cog₁₃: razpon ocen 0–85) in na lestvici kooperativne študije Alzheimerjeve bolezni – ključne vsakodnevne aktivnosti (ADCS-iADL: razpon ocen 0–59), s katerimi se merijo ključna področja na kliničnem spektru AB. Skupna ocena je v razponu od 0 do 144, pri čemer nižje ocene pomenijo slabše kognitivno in funkcionalno sposobnost. Drugi opazovani dogodki učinkovitosti vključujejo lestvico za oceno klinične demence – vsota postavk (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Pomembni izsledki iz študije v zvezi s populacijo z indikacijo iz naknadne analize z uporabo konservativne metode za obravnavo manjkajočih podatkov so predstavljeni v spodnji preglednici 4.

V celotni populaciji je bila z uporabo enake konservativne metode razlika med donanemabom in placebom od izhodišča v lestvici iADRS 2,38 (95 % IZ: 0,985; 3,782), v lestvici CDR-SB pa – 0,61 (95 % IZ: –0,850; –0,366). Učinek je bil podoben v celokupni populaciji in v omejeni populaciji z indikacijo.

Preglednica 4: Rezultati analize učinkovitosti v študiji z donanemabom TRAILBLAZER-ALZ 2 v 76. tednu pri populaciji z indikacijo (heterozigoti za alel ApoE ε4 in tisti, ki niso njegovi nosilci) z uporabo konservativne metode za obravnavo manjkajočih podatkov^a

Klinični opazovani dogodek	Heterozigoti za alel ApoE ε4 in tisti, ki niso njegovi nosilci	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Povprečna sprememba LS od izhodišča	–10,82	–13,47
Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Povprečna sprememba LS od izhodišča	1,73	2,42
Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	–0,69 (–0,95; –0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)

Povprečna sprememba LS od izhodišča	5,67	7,03
Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Povprečna sprememba LS od izhodišča	-4,91	-6,37
Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	1,46 (0,50; 2,42)	

Okrajšave: ApoE ε4 = alel podtipa 4 gena, ki kodira apolipoprotein razreda E; CDR-SB = lestvica za oceno klinične demence – vsota podpostavk (clinical dementia rating scale – sum of boxes); IZ = interval zaupanja; dona = donanemab; iADRS = združena lestvica za ocenjevanje Alzheimerjeve bolezni (integrated Alzheimer's disease rating scale); LS = sredina po metodi najmanjših kvadratov (least-square); MMRM = mešani model za ponovljene meritve (mixed model for repeated measures); N = število udeležencev; SD = standardni odklon (standard deviation)

^a Analize so bile opravljene v populaciji ITT (populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane udeležence; naknadne analize občutljivosti z uporabo konservativne metode za obravnavo manjkajočih podatkov (večkratna imputacija s preskokom na referenčno vrednost in kopiranjem referenčnih prirastkov).

Populacija z majhno do srednjo količino proteina tau

V populaciji z majhno do srednjo količino proteina tau (588 bolnikov je prejelo donanemab in 594 bolnikov placebo) je bila z uporabo konservativne metode za obravnavo manjkajočih podatkov v 76. tednu povprečna razlika LS med donanemabom in placebom 3,15 (32,2 %) (95 % IZ: 1,738; 4,557) po lestvici iADRS in -0,61 (32,0 %) (95 % IZ: -0,891; -0,330) po lestvici CDR-SB.

Populacija z veliko količino proteina tau

V naknadni analizi v populaciji z veliko količino proteina tau (271 bolnikov je prejelo donanemab in 281 bolnikov placebo) je bila z uporabo konservativne metode za obravnavo manjkajočih podatkov v 76. tednu povprečna razlika LS med donanemabom in placebom 0,41 (2,1 %) (95 % IZ: -2,518; 3,338) po lestvici iADRS in -0,54 (16,0 %) (95 % IZ: -1,014; 0,066) po lestvici CDR-SB.

Študija III. faze TRAILBLAZER-ALZ 6

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji III.b faze (TRAILBLAZER-ALZ 6) pri odraslih z zgodnjo simptomatsko AB (MCI zaradi AB ali blaga demenca zaradi AB, ocena po MMSE od 20 do vključno 28) in dokazano prisotnostjo patologije amiloidov beta, potrjene s slikanjem amiloida s PET, so ovrednotili režim odmerjanja donanemaba 350/700/1050 mg, ki mu je sledil 1400 mg vsake 4 tedne.

843 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 : 1 : 1 na štiri režime odmerjanja donanemaba v skupnem trajanju 72 tednov, in sicer na 700 mg za prve tri infuzije in nato 1400 mg vsake 4 tedne (n = 207) ali na enega od drugih treh režimov odmerjanja (vključno z režimom odmerjanja 350/700/1050 mg, ki mu sledi 1400 mg vsake 4 tedne; n = 212), pri čemer je bila skupna količina danega zdravila pri vseh režimih enaka.

Primarni opazovani dogodek študije je bil delež udeležencev s kakršnim koli pojavom ARIA-E do 24. tedna. Rezultati so pokazali, da se je ARIA-E do 24. tedna pojavila pri 14 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 350/700/1050 mg in nato 1400 mg vsake 4 tedne, ter pri 24 % tistih, ki so prejeli odmerek 700/700/700 mg in nato 1400 mg vsake 4 tedne, kar pomeni za 41 % manjše relativno tveganje. Pri vseh režimih odmerjanja so po 24 tednih opazili podobna zmanjšanja amiloidnega plaka.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z donanemabom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Donanemab je namenjen samo za intravensko dajanje.

Porazdelitev

Po intravenskem odmerjanju se donanemab odstrani po dvofaznem modelu. Centralni volumen porazdelitve je 3,36 l, z 18,7 % spremenljivostjo med posamezniki. Periferni volumen porazdelitve je 4,83 l, s 93,9 % spremenljivostjo med posamezniki. V klinični farmakološki študiji je razmerje med koncentracijo v likvorju in serumu znašalo približno 0,2 %.

Biotransformacija

Donanemab je monoklonsko protitelo, zato je pričakovati, da se bo razgradilo v manjše peptide in aminokisline prek katabolnih poti na enak način kot endogeni IgG, zato ni presnovnega zaviranja ali indukcije encimskih poti. Ni pričakovati, da bi se donanemab presnavljal z družinami encimov citokroma P450, ki presnavljajo zdravila ter so odgovorni za presnovo in izločanje majhnih molekul, zato nastanek aktivnih presnovkov ni pričakovan.

Izločanje

Razpolovni čas donanemaba je približno 12,1 dneva. Očistek donanemaba je bil 0,0255 l/h (24,9 % spremenljivost med posamezniki).

Linearnost/nelinearnost

Donanemab je v razponu odmerkov od 350 mg do 1400 mg izkazal povečanje izpostavljenosti v serumu, sorazmerno z odmerkom, in časovno linearnost.

Drugi intrinzični dejavniki

Starost (54 – 88 let), spol (55,0 % žensk) in rasa (89,9 % belcev, 6,3 % Azijcev, 2,9 % temnopoltih in 0,3 % ameriških staroselcev ali drugih) na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso vplivali na farmakokinetiko donanemaba. Telesna masa (razpon od 39 do 157 kg, povprečje 74 kg) sicer ugotovljeno vpliva na očistek in volumen porazdelitve, vendar nastale spremembe ne kažejo na potrebo po prilagajanju odmerka.

Imunogenost

Očistek donanemaba se je povečeval linearno z logaritmom (titra ADA). To povečanje očistka glede na titer je pripeljalo do 17 % zmanjšanja $AUC_{\tau,ss}$ in 31 % povečanja koncentracije zdravila pred naslednjim odmerkom ($C_{trough,ss}$) (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Čeprav se je izpostavljenost donanemabu z naraščajočim titrom ADA zmanjševala, pojav ADA ni bil povezan z izgubo klinične učinkovitosti donanemaba.

Okvara ledvic in jeter

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize okvara ledvic in jeter ni vplivala na farmakokinetiko donanemaba. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Povezava med farmakokinetiko/farmakodinamiko

Z analizami odziva na izpostavljenost na podlagi modela so dokazali, da je zdravljenje z donanemabom povezano z zmanjšanjem kliničnega upadanja merjenega z lestvicama iADRS in CDR-SB. Opažena je bila tudi povezava med zmanjšanjem količine plaka amiloida beta v primerjavi z izhodiščem in kliničnim upadom na lestvicah iADRS in CDR-SB.

Poleg tega je bila na podlagi modela dokazana povezava med zdravljenjem z donanemabom in pojavom ARIA-E ter identificirani dejavniki tveganja, kot so genotip ApoE ϵ 4, število izhodiščnih mikrokrvavitev in prisotnost površinske sideroze ob izhodišču.

V obdobju po prekinitvi zdravljenja so se vrednosti amiloida na PET začele povečevati, z mediano stopnje 2,80 centiloida/leto.

Pri enkratnih odmerkih od 350 do 2800 mg (približno dvakratnik odmerka 1400 mg za 70 kg telesne mase, ki so ga preučevali v ključni študiji) in večkratnih odmerkih od 350 do 1400 mg so se izpostavljenosti (C_{max} in AUC) sorazmerno povečevale. Pri režimu odmerjanja donanemaba 350/700/1050 mg in nato 1400 mg vsake 4 tedne so opazili podobno izpostavljenost kot pri režimu odmerjanja 700 mg za prve tri infuzije in nato 1400 mg vsake 4 tedne, na podlagi katerega so dokazali klinično učinkovitost v ključni študiji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije na živalih za preskušanje donanemaba v povezavi z morebitno kancerogenostjo, genotoksičnostjo, vplivom na sposobnost razmnoževanja ali plodnost niso bile opravljene.

Ocena na podlagi tehtanja vseh razpoložljivih podatkov, vključno z ovrednotenjem ciljne biologije (samo v depozitih plakov A β), narave zdravila (visoka specifičnost molekule monoklonskega protitelesa za prijemališče in sestava iz naravno prisotnih aminokislin in monosaharidov), mehanizmom delovanja (fagocitno odstranjevanje amiloidnega plaka v CŽS) in odsotnostjo učinkov v toksikoloških študijah, kaže, da je morebitno tveganje za vpliv na sposobnost razmnoževanja ali kancerogenost majhno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina (E 330)
polisorbat 80 (E 433)
natrijev citrat (E 331)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Kisunla vsebuje polisorbat 80. Polisorbati znano povečajo stopnjo izločanja di-(2-etilheksil) ftalata (DEHP) iz polivinil klorida (PVC). Materiali, ki se uporabljajo za pripravo in dajanje raztopine donanemaba za odmerjanje, ne smejo vsebovati DEHP.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Do uporabe shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Zdravilo lahko shranjujete zunaj hladilnika največ 3 dni pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte in ne stresajte.

Razredčena raztopina za infundiranje

Pripravljen raztopino za odmerjanje uporabite takoj.

Če je ne uporabite takoj, raztopino donanemaba za odmerjanje shranite v hladilniku (od 2 °C do 8 °C) največ 72 ur ali največ 12 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C), s predpostavko, da je bilo redčenje opravljeno z aseptičnimi tehnikami.

Časi shranjevanja vključujejo tudi trajanje infuzije.

Raztopine donanemaba za odmerjanje ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Kisunla je na voljo v 20 ml enodmerni viali iz prozornega stekla tipa I, z zamaškom iz klorobutilnega elastomera in aluminijastim tesnilom s polipropilensko zaporko. Viala je posamično pakirana v škatli.

Velikosti pakiranj je 1 viala in večja pakiranja, ki vsebujejo 2 viali (2 pakiranj po 1 vialo). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Kisunla vsebuje polisorbit 80, zato je treba uporabiti ustrezne materiale za pripravo in dajanje (glejte poglavje 6.2). Raztopino donanemaba za infundiranje mora pripraviti in dati usposobljeni zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike.

Donanemab je treba približno 30 minut pred pripravo pustiti na sobni temperaturi, da se uravna njegova temperatura.

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve, kadar raztopina in vsebnik to omogočata. Donanemaba ne uporabite, če je moten ali vsebuje vidne delce.

Po redčenju in pripravi v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (glejte preglednico 5) se donanemab daje v obliki intravenske infuzije.

Preglednica 5: Priprava donanemaba

Odmerek zdravila Kisunla (mg)	Volumen zdravila Kisunla (ml)	Volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje	Končni volumen razredčene raztopine za infundiranje (ml)	Končna koncentracija razredčene raztopine (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	od 15 ml do 67,5 ml	od 35 ml do 87,5 ml	od 350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) do 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	od 30 ml do 135 ml	od 70 ml do 175 ml	od 700 mg/175 ml (4 mg/ml) do 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^c	od 45 ml do 202,5 ml	od 105 ml do 262,5 ml	od 1050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) do 1050 mg/105 ml (10 mg/ml)

1400 mg	80 ml ^d	od 60 ml do 270 ml	od 140 ml do 350 ml	od 1400 mg/350 ml (4 mg/ml) do 1400 mg/140 ml (10 mg/ml)
---------	--------------------	-----------------------	------------------------	---

^a končna koncentracija od 4 mg/ml do 10 mg/ml

^b 2 viali zdravila Kisunla

^c 3 viala zdravila Kisunla

^d 4 viala zdravila Kisunla

Vsebino premešajte z nežnim obračanjem infuzijske vrečke.

Infundiranje razredčene raztopine naj traja vsaj 30 minut. Aplicirajte celotno raztopino za infundiranje.

Linijo na koncu infundiranja izperite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Bolnika po infuziji opazujte vsaj 30 minut.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Kisunla na trg v posamezni državi članici, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi morebitnimi drugimi vidiki. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora dogovoriti tudi o podrobnostih programa nadzorovanega dostopa (CAP – controlled access programme).

Program nadzorovanega dostopa je namenjen spodbujanju varne in učinkovite uporabe donanemaba, s potrditvijo prave izbire bolnikov, na podlagi ustrezne indikacije ali diagnoze, genetskega profila in

razpoložljivih slik MRI. Vsi bolniki bodo pred uvedbo zdravljenja z donanemabom prijavljeni v registracijski sistem CAP.

Izobraževalno gradivo je namenjeno izobraževanju zdravstvenih delavcev in bolnikov/skrbnikov o potencialu in dejavnikih tveganja za pojav ARIA (-E/-H), vključno z njihovimi znaki, simptomi in obvladovanjem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora, v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Kisunla trži, pred dajanjem na trg in po tem poskrbeti, da imajo vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki naj bi predpisovali/prejeli zdravilo Kisunla, dostop do naslednjih izobraževalnih gradiv oziroma jih prejmejo:

- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce
- Kartica za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce:

Izobraževalno gradivo za predpisovalce in radiologe sestavlja vodnik za zdravstvene delavce in kontrolni seznam za predpisovalca in vključuje naslednje ključne elemente:

Vodnik za zdravstvene delavce:

- Informacije o pogojih CAP za donanemab. Zdravljenje z donanemabom je treba dajati pod nadzorom multidisciplinarne ekipe, usposobljene za odkrivanje, spremljanje in obvladovanje ARIA, ki ima izkušnje pri odkrivanju in obvladovanju reakcij, povezanih z infuzijo, za zagotavljanje ustrezne obravnave bolnikov, ki se zdravijo z donanemabom.
- Uporaba donanemaba lahko povzroči ARIA (-E ali -H) in bolnikom je treba naročiti, naj ob pojavu znakov ali simptomov, ki kažejo na ARIA, takoj poiščejo zdravniško pomoč.
- Simptomi ARIA lahko med drugim vključujejo glavobol, bruhanje, nestabilnost, omotico, tremor, zmedenost, motnje vida, motnje govora, poslabšanje kognitivne funkcije, spremenjeno stopnjo zavesti in epileptične napade ter so lahko podobni možganski kapi oziroma njenim simptomom.
- ARIA, -E in -H, so lahko na podlagi MRI razvrščene kot blage, zmerne ali hude, na podlagi kliničnih simptomov pa kot simptomatske ali asimptomatske. Najresnejše reakcije ARIA so se pojavile v 12 tednih po uvedbi zdravljenja. Ob pojavu ARIA-E pride v poštev standardno podporno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi.
- Dejavniki tveganja za ARIA-E ali -H vključujejo možgansko mikrokrvavitev pred zdravljenjem, površinsko sideridozo in status nosilca alela ApoE ε4 (tveganje je večje pri homozigotih kot pri heterozigotih) v primerjavi s tistimi, ki tega alela nimajo. Donanemab je indiciran za bolnike, ki so heterozigoti za alel ApoE ε4 ali niso njegovi nosilci.
- Pred uvedbo zdravljenja z donanemabom je obvezno testiranje statusa nosilca alela ApoE ε4, da se zagotovi informacije o tveganju za pojav ARIA.
- Zdravljenje z donanemabom je treba uvesti ali nadaljevati glede na indikacijo in kontraindikacije, opisane v poglavjih 4.1 oziroma 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Pri bolnikih z ARIA-E in ARIA-H je treba upoštevati priporočila za odmerjanje in ukinitve zdravljenja, opisana v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z donanemabom, so poročali o dogodkih ARIA-H in znotrajmožganskih krvavitvah, večjih od 1 cm. Pri razmisleku o dajanju antitrombotikov ali trombolitikov bolniku, ki prejema donanemab, je potrebna previdnost, saj to lahko poveča tveganje za krvavitev v možganih, kot je opisano v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Zdravljenje z donanemabom se ne sme uvesti pri bolnikih, ki prejema stalno antikoagulacijsko zdravljenje.
- Pri diferencialni diagnostiki bolnikov, ki imajo simptome, podobne možganski kapi, je treba razmisliti o ARIA.

- ARIA lahko povzroči fokalne nevrološke izpade, podobne tistim, ki so jih opazili pri ishemični možganski kapi. Zdravniki, ki zdravijo ishemično možgansko kap, morajo pred uvedbo trombolitičnega zdravljenja bolniku, ki se zdravi z donanemabom, razmisliti, ali so ti simptomi lahko posledica ARIA. Pomoč pri določitvi, da je etiologija dogodka ishemična možganska kap in ne ARIA, se lahko pridobi z MRI ali ugotavljanjem žilne okluzije, s čimer se pridobijo informacije za uporabo trombolitikov ali trombektomije, kadar je to ustrezno.
- Namen in uporaba kartice za bolnika, vključno s tem, kako pomembno je, da jo ima bolnik stalno pri sebi in jo v nujnih situacijah pokaže zdravstvenim delavcem.

Kontrolni seznam za predpisovalca:

Pred uvedbo zdravljenja:

- Uvedbo zdravljenja z donanemabom pri vseh bolnikih je treba zajeti v »registracijski sistem EU CAP«, vzpostavljen v sklopu programa nadzorovanega dostopa.
- Obvezno je testiranje statusa nosilca alela ApoE $\epsilon 4$, da se zagotovi informacije o tveganju za pojav ARIA. Uporaba donanemaba pri bolnikih, ki so homozigotni nosilci alela ApoE $\epsilon 4$, ni indicirana (glejte poglavje 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).
- Bolniki, zdravljeni z donanemabom, morajo prejeti kartico za bolnika in se seznaniti s tveganji tega zdravila.
- Pred uvedbo zdravljenja z donanemabom je treba potrditi prisotnost patologije amiloida beta in klinično diagnozo blage kognitivne okvare zaradi AB ali blage Alzheimerjeve demence.
- Ob izhodišču je treba opraviti MRI (v 6 mesecih pred uvedbo zdravljenja) glede dejavnikov tveganja za ARIA, vključno s prisotnostjo možganskih krvavitev in površinske sideridoze. Uporaba donanemaba pri bolnikih z > 4 mikrokrvavitvami ali površinsko sideridozo je kontraindicirana.
- Zdravljenje z donanemabom se ne sme uvesti skladno s kontraindikacijami, opisanimi v poglavju 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Spremljanje med zdravljenjem:

- Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler amiloidni plaki ne izginejo (npr. 6 ali 12 mesecev, glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila), kar se potrdi z validirano metodo. Najdaljše trajanje zdravljenja je 18 mesecev, ki ga ne smemo preseči, tudi če očistek plakov ni potrjen.
- MRI je treba opraviti pred drugim odmerkom, pred tretjim odmerkom, pred četrtem odmerkom in pred sedmim odmerkom. Po enem letu zdravljenja (pred dvanajstim odmerkom) je treba pri bolnikih z dejavniki tveganja za ARIA, kot so heterozigoti za alel ApoE $\epsilon 4$, in bolnikih s predhodnimi dogodki ARIA v zgodnejši fazi zdravljenja opraviti dodaten MRI.
- Ob prisotnosti nepravilnosti ARIA upoštevajte priporočila za prekinitev odmerjanja, opisana v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Ob pojavu simptomov ARIA je indiciran dodatni MRI. Kontrolni MRI za oceno odprave (ARIA-E) ali stabilizacije (ARIA-H) je treba opraviti v 2 do 4 mesecih po začetni identifikaciji.
- Ob pojavu ARIA-E pride v poštev standardno podporno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi.
- Ponovni začetek odmerjanja ali trajno ukinitve po odpravi ARIA-E in stabilizaciji ARIA-H je treba opraviti po klinični presoji, ki vključuje ponovno vrednotenje dejavnikov tveganja.
- Donanemab je treba trajno ukiniti po resni ARIA-E, resni ARIA-H, znotrajmožganski krvavitvi, večji od 1 cm, ali ponavljajočih se simptomatskih ali radiološko zmernih ali hudih dogodkih ARIA.

Kartica za bolnika:

Ključni elementi za bolnika/skrbnika:

- Bolnik/skrbnik mora imeti kartico za bolnika stalno pri sebi in jo pokazati drugim zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri njegovem zdravljenju, vključno z nujnimi primeri.
- Zdravljenje z donanemabom lahko povzroči z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA).

- Simptomi ARIA lahko vključujejo glavobol, zmedenost, omotico, spremembe vida, navzeo, afazijo, oslabelost ali epileptične napade.
- Bolniki morajo ob pojavu simptomov ARIA poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktni podatki družinskega člana ali skrbnika za nujne primere.
- Kontaktni podatki predpisovalca.

Ključni elementi za zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnika:

- ARIA (odkrite z MRI) lahko povzročijo fokalne nevrološke izpade, podobne tistim, ki so jih opazili pri ishemični možganski kapi. Ker se ARIA pojavljajo pogosteje v prvih 6 mesecih zdravljenja z donanemabom, morajo zdravniki, ki zdravijo ishemično možgansko kap, pred uvedbo trombolitičnega zdravljenja bolniku, ki se zdravi z donanemabom, razmisliti, ali so ti simptomi lahko posledica ARIA (za več podatkov glejte poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila, ARIA in Sočasno antitrombotično zdravljenje).

Program nadzorovanega dostopa

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim organom dogovoriti o podrobnostih programa nadzorovanega dostopa in ta program izvajati po vsej državi za zagotavljanje, da bo program nadzorovanega dostopa (CAP) spodbujal varno in učinkovito uporabo donanemaba.

Program nadzorovanega dostopa vključuje naslednje bistvene dele, ki bodo vključeni v vsak sistem v vseh državah članicah. Ti bistveni sestavni deli so:

- (1) omejevanje dostopa do donanemaba na vnaprej izbrane centre in
- (2) uvedba registracijskega sistema kot pomoč zdravstvenim delavcem pri
 - i. ocenjevanju primernosti bolnikov,
 - ii. zagotavljanju hitre napotitve do izobraževalnih gradiv in
 - iii. potrditvi upoštevanja gradiv.

CAP omogoča vnaprejšnjo izbiro centrov z zahtevanimi merili, predpisovalci, ki lahko ocenijo primernost za donanemab, dostopom do validirane metode za ocenjevanje amiloidne patologije v možganih, dostopom do i.v. infuzij, dostopom do slikanja z MRI [načrtovanega in nenačrtovanega] za spremljanje ARIA in dostopom do preiskav ApoE ε4. Temu bo sledila distribucija zdravila v lekarne teh izbranih centrov s povezanimi predpisovalci, ki so prejeli izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce o zdravljenju z donanemabom. Preden bodo bolniki prejeli donanemab, bodo predpisovalci v teh centrih uporabili registracijski sistem za

- potrditev prejema in razumevanja potrebnega izobraževalnega vodnika za zdravstvene delavce,
 - potrditev, da (anonimizirani) bolnik izpolnjuje merila primernosti v skladu z informacijami o zdravilu,
 - in potrditev, da je bil bolnik deležen svetovanja o tveganjih donanemaba in da je prejel kartico za bolnika.
- **Obveznosti izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo v navedenem roku izvedel spodaj navedene ukrepe:

Opis	Do datuma
Varnostni register za karakterizacijo ARIA pri bolnikih, zdravljenih z donanemabom Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel opazovalno študijo registra, da zagotovi podatke o varnosti donanemaba v rutinski praksi, s poudarkom na oceni	Končno poročilo:

pogostosti in resnosti simptomatske ARIA (primarni cilj) in asimptomatske ARIA (sekundarni cilj). Bolnike z dogodki ARIA bodo spremljali, za oceno izvedenih intervencij ter časovnih okvirov za odpravo (ARIA-E) ali stabilizacije (ARIA-H) ter dolgoročnih kognitivnih izidov in vpliva na napredovanje bolezni. Poleg tega bo opisana pogostost preobčutljivostnih dogodkov in intrakranialnih krvavitev. Intrakranialna krvavitev bo ocenjena tudi v podskupini bolnikov, ki prejemajo sočasno antitrombotično ali trombolitično zdravljenje.	31. december 2031
Sekundarna študija zbirke podatkov za karakterizacijo bolnikov, zdravljenih z donanemabom Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel opazovalno kohortno študijo z uporabo sekundarnih zbirk podatkov, katerih cilj je pridobiti podatke o donanemabu v rutinski praksi. Ta študija se osredotoča na karakterizacijo pojavnosti preobčutljivostnih dogodkov in intrakranialnih krvavitev, opisovanju uporabe donanemaba in ocenjevanju ukrepov, kot so izvajanje MRI, značilnosti zdravljene populacije bolnikov in sheme odmerjanja, da se podpre ocena učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja.	Končno poročilo: 31. december 2030

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Kisunla 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
donanemab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 350 mg donanemaba v 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina (E 330), polisorbat 80 (E 433); natrijev citrat (E 331), saharoza, voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
350 mg/20 ml
1 viala

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Samo za enkratno uporabo.
Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/25/1926/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČJE PAKIRANJE (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

Kisunla 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
donanemab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 350 mg donanemaba v 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina (E 330), polisorbat 80 (E 433); natrijev citrat (E 331), saharoza, voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

350 mg/20 ml

Večje pakiranje: 2 (2 pakiranja po 1) viali.

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.

Samo za enkratno uporabo.

Ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/25/1926/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA VEČJEGA PAKIRANJA (brez modrega okenca)****1. IME ZDRAVILA**

Kisunla 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
donanemab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 350 mg donanemaba v 20 ml (17,5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina (E 330), polisorbat 80 (E 433); natrijev citrat (E 331), saharoza, voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**koncentrat za raztopino za infundiranje**

1 viala z 20 ml Sestavni del večjega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Samo za enkratno uporabo.
Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/25/1926/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kisunla 350 mg sterilni koncentrat
donanemab
za i.v. uporabo po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

350 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kisunla 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje donanemab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kisunla in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Kisunla
3. Kako uporabljati zdravilo Kisunla
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kisunla
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kisunla in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Kisunla je donanemab. Spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zdravila proti demenci. Donanemab je monoklonsko protitelo, ki deluje kot beljakovina, ki jo telo naravno proizvaja. Donanemab prepozna beljakovino, imenovano amiloid beta, ki sodeluje pri Alzheimerjevi bolezni, in se veže nanjo. Z vezavo na beljakovine amiloid beta se stimulira imunski sistem telesa, ki jih odstrani.

Zdravilo Kisunla se uporablja za upočasnitev napredovanja Alzheimerjeve bolezni pri odraslih, ki imajo nenormalno kopičenje beljakovine amiloid beta v možganih ter imajo blago poslabšanje kognitivne funkcije (težave pri razmišljanju, pomnjenju in odločanju) ali blago demenco (izgubo intelektualne funkcije) zaradi Alzheimerjeve bolezni in ki so nosilci ene kopije gena, imenovanega apolipoprotein E4, znan tudi kot ApoE ε4, ali pri odraslih, ki nimajo tega gena. Zdravstveni delavec bo opravil testiranje, s katerim bo preveril, ali je zdravilo Kisunla pravo za vas.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Kisunla

Ne uporabljajte zdravila Kisunla

- če ste alergični na donanemab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste predhodno imeli krvavitev v možganih ali če slikanje z magnetno resonanco (MRI – Magnetic Resonance Imaging) pokaže majhna krvaveča mesta ali tekočino v možganih;
- če imate nenadzorovano težavo s krvavitvami;
- če prejimate zdravila (antikoagulate) za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov;
- če imate spremembe in poškodbe bele možganovine, tj. bledega tkiva, ki vsebuje živčna vlakna (nitit podobne strukture);
- če imate visok krvni tlak, ki ni nadzorovan;
- če ne morete opraviti MRI, ker vas je strah zaprtih prostorov (klavstrofobija), imate kovinske vsadke ali imate vsajen kovinski pripomoček za obravnavo srčnega ritma (srčni spodbujevalnik).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Kisunla se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravstvenemu delavcu, ki vam daje zdravilo Kisunla, nemudoma povejte, če se vam med infundiranjem (kapalno infuzijo) zdravila Kisunla ali kmalu po tem pojavi alergijska reakcija. Ti simptomi vključujejo rdečino, mrzlico, siljenje na bruhanje, bruhanje, znojenje, glavobol, tiščanje v prsnem košu, zasoplost in spremembe krvnega tlaka (glejte tudi poglavje 4, Možni neželeni učinki).

Z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA – amyloid related imaging abnormalities)

Zdravilo Kisunla lahko povzroča neželeni učinek, imenovan z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA). Obstajata dve vrsti ARIA:

- kopičenje tekočine v enem ali več predelih možganov (ARIA-E);
- krvaveča mesta v možganih ali na površini možganov (ARIA-H).

ARIA je neželeni učinek, ki se običajno pojavi zgodaj med zdravljenjem, navadno v prvih 24 tednih zdravljenja. Pri večini ljudi se ne pojavijo simptomi. Vendar pa so se med zdravljenjem z zdravilom Kisunla pojavili primeri ARIA z resnimi simptomi, nekateri med njimi so bili smrtni. Takšni primeri so se običajno pojavili v prvih 12 tednih zdravljenja.

Simptomi ARIA vključujejo glavobol, zmedenost, siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo ravnotežja, omotico, tresenje, spremembe vida, motnje govora, epileptične napade.

Zdravniku nemudoma obvestite, če se vam pojavijo simptomi, ki bi lahko bili znaki ARIA.

ARIA so vidne na slikah možganov z MRI. Zdravnik bo organiziral slikanje z MRI v 6 mesecih pred začetkom zdravljenja, pred drugim odmerkom, pred tretjim odmerkom, pred četrtim odmerkom in pred sedmim odmerkom. MRI pred dvanajstim odmerkom (po enem letu zdravljenja) je treba opraviti, če imate eno kopijo gena ApoE ε4 ali če so se vam med zdravljenjem pojavile ARIA. Če se vam pojavijo simptomi ARIA, se dodatna slikanja lahko opravijo kadar koli med zdravljenjem.

Odvisno od rezultatov MRI lahko zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom Kisunla. Prekinitev je lahko začasna ali trajna.

Genetski dejavniki tveganja za ARIA

Nekateri ljudje imajo določen gen, imenovan apolipoprotein E4 (ApoE ε4). Pri teh ljudeh obstaja večje tveganje za pojav ARIA. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kisunla preveril, ali ste nosilec gena ApoE ε4.

Drugi dejavniki tveganja za ARIA

Pri ljudeh, ki so predhodno imeli krvavitev v možganih, obstaja večje tveganje za pojav ARIA. Zdravnik bo to preveril z izvedbo slikanja MRI, preden se lahko začne zdravljenje z zdravilom Kisunla.

Testiranje prisotnosti beljakovine tau

Zdravnik bo morda opravil preiskavo prisotnosti beljakovine tau, če meni, da je to potrebno. Tau je določena beljakovina v možganih, ki prav tako sodeluje pri Alzheimerjevi bolezni in pri določeni količini te beljakovine zdravilo Kisunla lahko bolje učinkuje.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Kisunla se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Njegove uporabe v tej starostni skupini niso preučevali.

Downov sindrom

Zdravilo Kisunla se ne sme uporabljati pri bolnikih z Downovim sindromom s povezano Alzheimerjevo boleznijo. Njegove uporabe pri teh bolnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Kisunla

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Preden prejmete zdravilo Kisunla, morate zdravnika ali farmacevta še zlasti obvestiti, če jemljete zdravila (imenovana antikoagulantni) za preprečevanje nastanka krvnih strdkov. Zdravilo Kisunla se skupaj s temi zdravili ne sme uporabljati.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Učinki zdravila Kisunla na nosečnice niso znani. Uporabi zdravila Kisunla med nosečnostjo se je treba izogibati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki zdravila Kisunla, kot so simptomi ARIA (na primer spremembe vida, spremenjena stopnja zavesti in epileptični napadi), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Kisunla vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 46 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 1400 mg odmerka. To je enako 2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Preden boste prejeli zdravilo Kisunla, ga bodo zmešali z raztopino, ki lahko vsebuje natrij. Povejte zdravniku, če ste na dieti z majhnim vnosom soli.

Zdravilo Kisunla vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 16 mg polisorbata 80 v enem 1400 mg odmerku zdravila, kar ustreza približno 0,23 mg/kg. Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije. Če imate kakršne koli znane alergije, o tem obvestite zdravnika.

Kartica za bolnika

Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti. Pomembno je, da imate kartico stalno pri sebi in jo pokažete partnerju ali skrbniku. Kartico za bolnika morate pokazati drugim zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v vaše zdravljenje, tudi v nujnih primerih.

3. Kako uporabljati zdravilo Kisunla

Zdravilo Kisunla boste prejeli pod nadzorom zdravstvenega delavca. V 6 mesecih pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kisunla boste morali opraviti slikanje možganov z MRI; preverili bodo tudi, ali ste nosilec gena ApoE ε4 (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi).

Odmerek

Na začetku zdravljenja z zdravilom Kisunla boste ob prvi infuziji prejeli 350 mg odmerka, ob drugi infuziji 700 mg odmerka in ob tretji infuziji 1050 mg odmerka, in sicer vsake štiri tedne. Odmerek se bo nato povečal na 1400 mg, kar boste prejeli vsake štiri tedne.

Zdravilo Kisunla se daje s kapalno infuzijo v veno roke (intravenska infuzija), ki bo trajala vsaj 30 minut. Po vsaki infuziji vas bodo še vsaj 30 minut spremljali glede alergijskih reakcij.

Kdaj je treba prenehati uporabljati zdravilo Kisunla

Zdravnik bo presodil, kako dolgo se boste zdravili z zdravilom Kisunla, vendar skupno trajanje zdravljenja z zdravilom Kisunla ne sme presegati 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Kisunla, kot bi smeli

To zdravilo vam bo dal zdravstveni delavec. Če menite, da ste nenamerno prejeli prevelik odmerek zdravila Kisunla, se morate obrniti na zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Kisunla

Če ste pozabili ali izpustili termin, na katerem bi prejeli zdravilo Kisunla, se čim prej dogovorite za nov termin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj povejte zdravniku, če se vam pojavijo naslednji neželeni učinki:

Pri več kot 1 od 10 bolnikov se lahko pojavi naslednji neželeni učinek:

Primeri ARIA z resnimi simptomi; nekateri med njimi so bili smrtni. Simptomi vključujejo glavobol, zmedenost, siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo ravnotežja, omotico, tresenje, spremembe vida, motnje govora, vrtoglavico, spremenjeno stopnjo zavesti, epileptične napade.

Pri največ 1 od 100 bolnikov se lahko pojavi naslednji neželeni učinek:

Alergijska reakcija med prejetjem zdravila ali kmalu po tem. Simptomi vključujejo rdečico, mrzlico, siljenje na bruhanje, znojenje, glavobol, tiščanje v prsnem košu, težave z dihanjem, bolečine v mišicah, spremembe krvnega tlaka.

Če se kateri koli izmed teh simptomov pojavi med infuzijo, je treba infuzijo nemudoma prekiniti.

Neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- otekanje ali kopičenje tekočine v možganih (ARIA-E),
- krvavitev ali kopičenje železa v možganih (ARIA-H),
- glavobol.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitve v možganih,
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- alergijske reakcije in druge reakcije zaradi infuzije.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nenadna, huda alergijska reakcija, ki jo spremljajo težave z dihanjem, otekanje, vrtoglavica, hiter srčni utrip, znojenje in izguba zavesti (anafilaktična reakcija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kisunla

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte in ne stresajte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Kisunla lahko shranjujete zunaj hladilnika največ 3 dni pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Tega zdravila ne smete uporabiti, če je motno ali vsebuje vidne delce.

Zdravila Kisunla ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavec je odgovoren za pravilno odstranjevanje neuporabljenih zdravil. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kisunla

- Učinkovina je donanemab.
Ena viala vsebuje 350 mg donanemaba v 20 ml (17,5 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so citronska kislina (E 330), polisorbit 80 (E 433); natrijev citrat (E 331), saharoza, voda za injekcije.

Izgled zdravila Kisunla in vsebina pakiranja

Zdravilo Kisunla koncentrat za raztopino za infundiranje je raztopina v prozorni stekleni viali. Barva raztopine je lahko brezbarvna do rahlo rumena ali do rahlo rjava. Velikosti pakiranj je 1 viala in večje pakiranja z 2 (2 pakiranj po 1) vialama. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel.: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel.: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Redčenje pred intravensko infuzijo

1. Raztopino za infundiranje pripravite z aseptično tehniko za zagotovitev sterilnosti pripravljene raztopine.
2. Donanemab je treba približno 30 minut pred pripravo pustiti na sobni temperaturi, da se uravna njegova temperatura.
3. Preglejte vsebino vial. Koncentrat mora biti bister, brezbarven do rahlo rumen ali do rahlo rjav in brez vidnih delcev. V nasprotnem primeru ga je treba zavreči.
4. Odvzemite potrebni volumen donanemaba z iglo ustrezne velikosti in ga prenesite v infuzijsko vrečko.
 - Za 350 mg donanemaba: 20 ml
 - Za 700 mg donanemaba: 40 ml
 - Za 1050 mg donanemaba: 60 ml
 - Za 1400 mg donanemaba: 80 ml

Koncentrat je treba redčiti samo v infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Končna koncentracija po redčenju je od približno 4 mg/ml do približno 10 mg/ml. Za redčenje uporabljajte samo raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

5. Vsebinsko premešajte z nežnim obračanjem infuzijske vrečke.

Dajanje razredčene raztopine

6. Intravenski komplet za infundiranje (infuzijsko linijo) je treba priklopiti na pripravljeno intravensko vrečko in linijo napolniti. Infundiranje mora potekati vsaj 30 minut.
7. Da se zagotovi prejetje celotnega odmerka, je treba po koncu infundiranja infuzijsko linijo izprati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Izpiranje mora potekati z enako hitrostjo kot dajanje zdravila Kisunla. Čas, potreben za izpiranje raztopine zdravila Kisunla iz infuzijske linije, ni všteti v minimalni čas infundiranja 30 minut.
8. Bolnika po infuziji opazujte vsaj 30 minut.

Odstranite ta del navodila za uporabo in ga imejte pri sebi.

KARTICA ZA BOLNIKA KISUNLA® (donanemab) 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje	Zdravilo Kisunla® in tveganje za otekanje in krvavitve možganov (ARIA) • Zdravilo Kisunla® lahko povzroči neželeni učinek, imenovan z amiloidom povezane slikovne nepravilnosti (ARIA). • Simptomi ARIA lahko vključujejo:
---	---

Pomembne informacije o varnosti Z amiloidom povezane nepravilnosti (ARIA) To kartico imejte stalno pri sebi. Ta dokument vsebuje pomembne informacije, ki jih morate poznati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kisunla®, med njim in po njem. • To kartico za bolnika imejte stalno pri sebi in jo pokažite drugim zdravstvenim delavcem, vključenim v vašo zdravstveno oskrbo ali zdravljenje, vključno z nujnimi primeri. • Vsakemu zdravniku, ki vas zdravi, povejte, da se zdravite z zdravilom Kisunla (donanemab). Zdravnik vam je moral priskrbeti to navodilo za uporabo. Če ga niste prejeli, zaprosite zanj. Skrbno preberite navodilo za uporabo, shranite ga za prihodnjo uporabo in ga pokažite svojim družinskim članom/skrbnikom. Pomembne kontaktne informacije Vaše ime in priimek: Zdravnikovo ime in priimek (ki vam je predpisal zdravilo Kisunla®): Zdravnikova telefonska številka: Ime in priimek družinskega člana ali skrbnika (za nujne primere): Telefonska številka družinskega člana ali skrbnika:	– glavobol – zmedenost – omotico – spremembe vida – siljenje na bruhanje – težave z govorom – oslabelost – krče (epileptične napade) • Zdravnik bo v 6 mesecih pred uvedbo zdravljenja, pred drugim odmerkom, pred tretjim odmerkom, pred četrtem odmerkom in pred sedmim odmerkom donanemaba organiziral slikanje z magnetno resonanco (MRI). MRI pred dvanajstim odmerkom je treba opraviti, če imate eno kopijo gena ApoE ε4 ali če so se vam med zdravljenjem pojavile ARIA. To je rutinsko spremljanje varnosti za preverjanje, ali so se vam pojavile ARIA, zato se udeležite terminov za slikanje z MRI. Če zdravnik meni, da je to potrebno, se ob drugem času med zdravljenjem lahko opravijo dodatna slikanja. Če se pri vas po zdravljenju pojavi kateri koli od zgoraj navedenih simptomov ali novi nevrološki simptomi (kot so oslabelost, otopelost, nenadna sprememba osebnosti, slaba koordinacija ali težave z govorom in jezikom), poiščite nujno zdravniško pomoč in ne poskušajte simptomov obvladati sami. Za zdravnike, vključene v vaše zdravljenje • ARIA (zaznane na MRI) lahko povzročajo fokalne nevrološke izpade, podobne tistim, ki so jih opazili pri ishemični možganski kapi. • ARIA se pogosteje pojavljajo v prvih 6 mesecih zdravljenja z donanemabom, zdravniki, ki zdravijo ishemično kap, pa morajo upoštevati, da so takšni simptomi lahko posledica ARIA, preden bolniku, zdravljnemu z zdravilom Kisunla, aplicirajo trombolitično zdravljenje (za več podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisunla).
--	---