

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kisunla 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab är en rekombinant, monoklonal humaniserad antikropp framställd i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska à 20 ml innehåller 11,5 mg natrium och 4 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Lösningen är klar till opaliserande, färglös till svagt gul eller svagt brun med ett pH-värde på 5,5–6,5 och en osmolaritet på cirka 300 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med klinisk diagnos på lindrig kognitiv störning och lindrig demens på grund av Alzheimers sjukdom (tidig symtomatisk Alzheimers sjukdom) som är icke-bärare eller heterozygota bärare av apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) med bekräftad amyloidpatologi (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers sjukdom (AD) med snabb tillgång (schemalagda undersökningar och icke-planerade sådana) till magnetresonanstomografi (MR). Donanemab ska administreras under överinseende av ett multidisciplinärt team utbildade i detektion, övervakning och behandling av amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA) och med erfarenhet av att upptäcka och hantera infusionsrelaterade reaktioner (IRR).

Patienter som behandlas med donanemab måste få patientkortet och informeras om riskerna med donanemab (se även bipacksedeln).

ApoE ε4-test

ApoE ε4-genotyp ska bestämmas med ett CE-märkt test för *in vitro*-diagnostik (IVD) avsett för detta ändamål. Om sådant CE-märkt IVD inte är tillgängligt ska ett alternativt validerat test användas (se avsnitt 5.1).

Testning för ApoE ε4-status ska utföras innan behandling med donanemab sätts in för att värdera risken för att utveckla ARIA (se avsnitt 4.1 och 4.4). Före testning ska patienten få rådgivning och lämna sitt samtycke enligt nationella eller lokala riktlinjer.

Dosering

Förekomst av beta-amyloidpatologi förenlig med AD ska bekräftas med ett validerat test (t.ex. positronemissionstomografi (PET-skanning), cerebrospinalvätska (CSV) eller annat lämpligt test).

Donanemab ska administreras var 4:e vecka. Den rekommenderade första dosen av donanemab är 350 mg, 700 mg för den andra dosen, 1050 mg för den tredje dosen, följt av 1400 mg var 4:e vecka. Behandling ska pågå tills amyloida plack har eliminerats (t.ex. vid månad 6 eller 12, se avsnitt 5.1) och detta har bekräftats med en validerad metod. Den maximala behandlingens längden är 18 månader, vilket inte ska överskridas även om borttagning av amyloida plack inte bekräftas.

Nytta-riskförhållandet för behandlingen ska utvärderas med jämna mellanrum på individuell basis och ta hänsyn till sjukdomsprogressionens hastighet.

Om patienterna progredierar till måttlig AD, överväg att avbryta behandlingen innan den längsta behandlingstiden på 18 månaderna har löpt ut.

Missad dos

Om en infusion missas ska administreringen så snart som möjligt återupptas var 4:e vecka med samma dos.

Övervakning, behandlingsavbrott eller utsättning vid amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA)

Donanemab kan orsaka ARIA i form av ARIA med ödem (ARIA-E), vilket kan ses på MR som hjärnödem eller effusioner i sulci, samt ARIA med hemosiderinutfällning (ARIA-H), som inkluderar mikrobldning och kortikal superficiell sideros. Förutom ARIA har intracerebral blödning större än 1 cm i diameter iakttagits hos patienter som behandlats med donanemab.

En MR-undersökning av hjärnan ska nyligen ha utförts (inom 6 månader) innan behandling med donanemab sätts in för utvärdering av befintliga ARIA. MR ska utföras före den andra dosen (månad 1), före den tredje dosen (månad 2), före fjärde dosen (månad 3), och före den sjunde dosen (månad 6). Ytterligare en MR-undersökning ska genomföras vid ett års behandling (före den tolfte dosen) hos patienter med ARIA-riskfaktorer såsom apolipoprotein E ε4 (APOE ε4) heterozygoter och/eller patienter med tidigare ARIA-händelser under behandlingen. Om en patient någon gång under behandlingen får symtom som tyder på ARIA ska en klinisk utvärdering utföras som innefattar MR-undersökning (se avsnitt 4.4).

Rekommendationer för behandlingsavbrott och utsättning hos patienter med ARIA-E och ARIA-H finns i tabell 1.

Tabell 1: Dosrekommendationer för patienter med ARIA-E och ARIA-H

Kliniska symtom	Allvarlighetsgrad ^a av ARIA-E och ARIA-H på MR		
	Lindrig	Medelsvår	Svår
Asymtomatisk	Överväg uppehåll i behandlingen	Avbryt behandlingen	Sätt ut behandling permanent
Symtomatisk	Avbryt behandlingen	Avbryt behandlingen	Sätt ut behandling permanent

^aSe tabell 2 för klassificering av allvarlighetsgraden för ARIA vid MR-undersökning

Vid asymtomatisk lindrig ARIA ska uppehåll i behandlingen övervägas baserat på radiologiska egenskaper hos ARIA, antalet ARIA-episoder och patientens kliniska tillstånd.

Vid asymtomatisk medelsvår ARIA och vid symtomatisk ARIA (lindrig/medelsvår), gör uppehåll i behandlingen tills MR-undersökning visar radiologisk läkning (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H), och eventuella symtom har gått tillbaka. Uppföljande MR för att bedöma läkning (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H) ska utföras 2-4 månader efter det första konstaterandet. Beslut om huruvida behandlingen ska återupptas eller sättas ut permanent efter läkning av ARIA-E och stabilisering av ARIA-H ska fattas grundat på klinisk bedömning och omvärdering av riskfaktorer (se avsnitt 4.4). Understödjande rutinbehandling, som innefattar kortikosteroider, kan övervägas vid ARIA-E (se avsnitt 4.8).

I händelse av radiologisk eller symtomatisk svår ARIA-E eller ARIA-H ska behandling med donanemab sättas ut permanent.

Donanemab ska också sättas ut permanent efter kliniskt svår ARIA-E, svår ARIA-H, eller intracerebral blödning större än 1 cm.

Kliniskt omdöme ska användas vid övervägandet att fortsätta dosering till patienter med återkommande ARIA. Behandling med donanemab ska avbrytas efter återkommande symtomatisk eller återkommande radiologiskt medelsvåra eller svåra ARIA-händelser.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av donanemab för barn för behandling av Alzheimers sjukdom.

Administreringssätt

Donanemab är endast avsett för intravenöst bruk. Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Utspädd lösning ska administreras under minst 30 minuter. Patienterna ska observeras i minst 30 minuter efter infusionen. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- MR-fynd innan påbörjad behandling som visar tidigare intracerebral blödning, fler än 4 mikrobldningar, kortikal superficiell sideros eller vasogent ödem (ARIA-E), eller andra fynd som tyder på cerebral amyloid angiopati (CAA) (se avsnitt 4.4).

- Patienter med blödningsrubbningar som inte är under adekvat kontroll.
- Behandling ska inte inledas hos patienter som får pågående antikoagulantibehandling (se avsnitt 4.4)
- Svår vitsubstanssjukdom (se avsnitt 4.4).
- Patienter med dåligt kontrollerad hypertoni.
- Tillstånd som gör att MR-bedömning inte är möjligt, inklusive klaustrofobi eller förekomst av metallimplantat (ferromagnetiska) implantat/pacemaker.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Program för kontrollerad tillgänglighet

För att en främja säker och effektiv användning av donanemab ska alla patienter inleda behandling via ett centralt registreringssystem som införs som en del av ett program för kontrollerad tillgänglighet.

Utbildningsmaterial

Förskrivare ska vara insatta i utbildningsmaterialet som har utarbetats för upptäckt och behandling av ARIA och diskutera nyttan och riskerna med donanemabehandling med patienten/vårdaren. MR-undersökningar och tecken eller symtom på biverkningar samt när man behöver söka vård måste också diskuteras med patienten. Patienten får ett patientkort och uppmanas att alltid ha kortet med sig.

Amyloid-betapatologi

Amyloid-betapatologi måste bekräftas med lämpligt test innan behandling sätts in.

Amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA)

I allmänhet förekommer ARIA-H i samband med en förekomst av ARIA-E.

ARIA var en mycket vanlig observation i kliniska studier av donanemab. ARIA uppträder vanligen tidigt under behandlingen och är för det mesta asymtomatiska. Symtom som rapporterats i samband med ARIA kan inkludera huvudvärk, förvirring, illamående, kräkningar, ostadighet, yrsel, darrningar, synstörningar, talstörningar, försämrad kognitiv funktion, medvetandeförändring och krampanfall. Symtom förknippade med ARIA försvinner vanligtvis med tiden (se avsnitt 4.8). Efter en initial ARIA-händelse är det mycket vanligt med ARIA-återfall vid återupptagande av behandlingen med donanemab, 24,3% hos patienter med ARIA-E och 35,9 % för patienter med ARIA-H (se avsnitt 4.8). Allvarliga fall av ARIA har observerats och vissa har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.8). ARIA kan detekteras med MR. Vid MR kan ARIA-E vara övergående medan ARIA-H kan kvarstå och stabiliseras radiologiskt.

De flesta ARIA-händelserna observerades inom 24 veckor efter behandlingsstart. De flesta svåra ARIA-händelserna inträffade inom 12 veckor efter behandlingsstart. Möjlighet att undersöka med MR ska finnas tillgänglig under hela behandlingstiden med donanemab. Med tanke på de riskfaktorer som finns löper patienter som är lämpliga för anti-amyloidbehandling också risk för spontan ARIA. ARIA ska betraktas som möjlig orsak för neurologiska symtom.

Vid beslut att sätta in behandling med donanemab ska nyttan med donanemab för behandling av AD och den potentiella risken för allvarliga biverkningar associerade med ARIA övervägas (se avsnitt 4.8).

MR-övervakning av ARIA

MR-undersökning av hjärnan innan behandling sätts in och schemalagda MR-undersökningar rekommenderas (se avsnitt 4.2). Ökad klinisk vaksamhet avseende ARIA rekommenderas under de första 24-veckornas behandling med donanemab.

Om en patient upplever symtom som tyder på ARIA (se avsnitt 4.8) ska en klinisk bedömning utföras som innefattar ytterligare MR-undersökning (se avsnitten 4.2 och 4.4 "Amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA)").

Rekommendationer för behandlingsavbrott och utsättning hos patienter med ARIA

Om symtom på ARIA-H uppträder föreligger de ofta samtidigt med ARIA-E och behandlas på samma sätt som ARIA-E.

Rekommendationer för behandlingsavbrott och utsättning hos patienter med ARIA-E och ARIA-H finns i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Donanemab ska sättas ut permanent vid svår ARIA-E, svår ARIA-H, intracerebral blödning större än 1 cm eller återkommande symptomatiska eller radiologiskt medelsvåra eller svåra ARIA-händelser.

Radiologisk svårighetsgrad

Den radiologiska svårighetsgraden vid ARIA associerad med donanemab har klassificerats enligt kriterierna i tabell 2.

Tabell 2: Klassificeringskriterier för ARIA enligt MR

ARIA-typ	Radiologisk svårighetsgrad		
	Lindrig	Medelsvår	Svår
ARIA-E	FLAIR-hyperintensitet begränsad till vit substans i sulcus och/eller cortex/subcortex på ett ställe <5 cm.	FLAIR-hyperintensitet 5 till 10 cm i den största enskilda dimensionen, eller på mer än 1 involverat ställe som vart och ett mäter <10 cm.	FLAIR-hyperintensitet >10 cm med associerad gyrussvullnad och utplåning av sulcus. En eller flera separata/oberoende engagerade ställen kan observeras.
ARIA-H mikrobldning	≤4 nya mikrobldningar	5–9 nya mikrobldningar	≥10 nya mikrobldningar
ARIA-H kortikal superficiell sideros	1 nytt eller ökning av fokalt område med kortikal superficiell sideros	2 nya eller ökade fokala områden med kortikal superficiell sideros	>2 nya eller ökade fokala områden med kortikal superficiell sideros

Förkortningar: FLAIR = Fluid-Attenuated Inversion Recovery; ARIA-E = amyloidrelaterade avbildningsavvikelser -ödem/effusioner; ARIA-H = amyloidrelaterade avbildningsavvikelser - blödning/hemosiderininlagring

ApoE ε4-bärarstatus och risk för ARIA

ApoE ε4-bärare har högre frekvens (homozygoter mer än heterozygoter) av ARIA-E och ARIA-H, inklusive allvarlig och symptomatisk ARIA, än icke-bärare. Donanemab är inte indicerat till patienter som är ApoE ε4- homozygoter (se avsnitt 4.1). Testning för ApoE ε4-bärarstatus ska utföras innan behandling inleds för bedömning av risken att utveckla ARIA (se avsnitt 4.2). Före testning ska förskrivande läkare informera patienten om risken för ARIA vid olika genotyper.

Ökad intracerebral blödningsrisk

Försiktighet ska iakttas vid övervägandet av användning av donanemab till patienter med riskfaktorer för intracerebral blödning.

Intracerebrala blödningar som överstiger 1 cm i diameter, inklusive fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med donanemab (se avsnitt 4.8).

Samtidig antitrombotisk behandling

Användning av antitrombotiska läkemedel (acetylsalicylsyra, andra trombocythämmande medel eller antikoagulantia) var tillåtet vid studiestart i kliniska prövningar med donanemab. Majoriteten av exponeringarna för antitrombotiska läkemedel var acetylsalicylsyra.

Patienter som fick donanemab och ett antitrombotiskt läkemedel (acetylsalicylsyra, andra trombocythämmande medel eller antikoagulantia) visade ingen ökad frekvens av ARIA. Antalet händelser och den begränsade exponeringen för andra antitrombotiska läkemedel än acetylsalicylsyra begränsar definitiva slutsatser om risken för ARIA eller intracerebral blödning hos patienter som tar antitrombotiska läkemedel.

Eftersom intracerebrala blödningar större än 1 cm i diameter har observerats hos patienter som tar donanemab och hos patienter som får antitrombotiska läkemedel under donanemabbehandlingen ska extra försiktighet iakttas om administrering av antitrombotika eller ett trombolytiskt medel (t.ex. vävnadspfasminogenaktivator) övervägs till en patient som redan behandlas med donanemab:

- Om antikoagulation måste påbörjas under behandling med donanemab (t.ex. i händelse av arteriell trombos, akut lungemboli eller andra livshotande indikationer) ska donanemab temporärt avbrytas. Donanemab kan återinsättas om antikoagulation inte längre är medicinskt indicerat. Samtidig användning av acetylsalicylsyra och annan trombocythämmande behandling är tillåten.
- Exponering för trombolytiska medel inom de kliniska studierna var begränsad, men rimligtvis finns det en möjlig risk för allvarlig intrakraniell blödning vid samtidig användning av trombolytika. Användning av trombolytiska medel ska undvikas utom vid omedelbart livshotande indikationer utan andra behandlingsalternativ (t.ex. lungemboli med hemodynamisk påverkan) när fördelarna kan överväga riskerna. Nyttan och riskerna med behandlingen ska övervägas individuellt av specialistläkaren och patienten.

ARIA kan orsaka fokala neurologiska bortfall som kan likna ischemisk stroke. Läkare som behandlar ischemisk stroke ska överväga om sådana symtom skulle kunna bero på ARIA innan trombolytisk behandling sätts in till en patient som behandlas med donanemab. MR eller identifiering av kärlockklusion kan göra det lättare att avgöra om ischemisk stroke snarare än ARIA är orsaken och ge vägledning om trombolys eller trombektomi är lämpligt.

Behandling med donanemab ska inte påbörjas hos patienter som får pågående antikoagulantibehandling (se avsnitt 4.3).

Andra riskfaktorer för ARIA och intracerebral blödning

I de kliniska prövningarna av donanemab har säkerheten för donanemab inte fastställts hos patienter där MR-undersökning före behandling visar på ARIA-E, fler än 4 mikrobldningar, mer än ett område med kortikal superficiell sideros, svår vitsubstanssjukdom eller intracerebral blödning större än 1 cm (se avsnitt 4.3).

En högre frekvens ARIA har också observerats hos patienter med cerebral mikrobldning och/eller kortikal superficiell sideros före behandlingen. Donanemab är kontraindicerat till patienter med kortikal superficiell sideros och till patienter med fler än 4 mikrobldningar innan påbörjad behandling (se avsnitt 4.3).

Förekomsten av en ApoE ε4-allel är förknippad med CAA, tillstånd med ökad risk för intracerebral blödning.

Individuell nytta-risk baserad på tau-patologi

Nytta-risk-förhållandet kan bero på nivån av tau vid baslinjen. Numeriskt högre effekt har observerats hos patienter med lågt–medelhögt tau jämfört med högt tau (se avsnitt 5.1). Den kliniska effekten hos patienter utan eller med mycket låga tau-nivåer har inte fastställts. Resultaten av tau-mätningar, om sådana utförts, ska beaktas i nytta/risk-diskussionerna för den enskilda patienten.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner är en vanlig biverkning vid administrering av donanemab (se avsnitt 4.8). Dessa reaktioner kan i mindre vanliga fall bli allvarliga eller livshotande och/eller leda till anafylaxi. De uppträder vanligtvis under infusionen eller inom 30 minuter efter infusionen. Tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner kan vara erytem, frossa, illamående, kräkningar, svettning, huvudvärk, tryck över bröstet, dyspné och förändrat blodtryck.

Administreringen av donanemab ska omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in vid allvarliga infusionsrelaterade reaktioner eller enligt klinisk rutin.

Immunogenicitet

I placebokontrollerade kliniska studier utvecklade 88,1 % av de patienter som behandlades med donanemab antikroppar mot läkemedlet (ADA) och samtliga patienter med ADA hade neutraliserande antikroppar. Alla patienter med infusionsrelaterade reaktioner hade antikroppar (ADA). Högre ADA-titer var förknippad med högre incidens av infusionsrelaterade reaktioner/omedelbara överkänslighetshändelser.

Patienter som uteslöts från kliniska prövningar (se även avsnitt 5.1)

Patienter med Downs syndrom kan ha en högre frekvens av CAA och ARIA. Patienter med Downs syndrom har inte studerats i kliniska prövningar med donanemab. Säkerheten och effekten av donanemab hos dessa patienter är inte känd.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 46 mg natrium per dos på 1400 mg, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Vid beredning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, varierar mängden natrium som spädningsvätskan innehållande natriumklorid bidrar med, från 53 mg (för en dos på 350 mg som späds till 10 mg/ml) till 956 mg (för en dos på 1400 mg som späds till 4 mg/ml), motsvarande 3-48 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag. Detta tillkommer utöver den mängd som läkemedlet bidrar med.

Polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 16 mg polysorbat 80 i varje dos på 1400 mg, vilket motsvarar cirka 0,23 mg/kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner förväntas baserat på donanemabs egenskaper.

ARIA-H och intracerebrala blödningar större än 1 cm i diameter har observerats hos patienter som tar donanemab. Försiktighet bör därför iaktas när man överväger administrering av antitrombotiska läkemedel eftersom risken för intracerebrala blödningar med donanemab kan vara förhöjd (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av donanemab till gravida kvinnor. En sammanvägd bedömning tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av donanemab under graviditet.

Amning

Det är okänt om donanemab utsöndras i bröstmjolk. Man vet att humant immunglobulin G (IgG) utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter förlossningen och kort därefter sjunker till låga koncentrationer. En risk för spädbarn som ammas kan därför inte uteslutas under denna korta period. Därefter kan användning av donanemab under amning övervägas, endast om det är kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av donanemab på människans fertilitet. Inga djurstudier har utförts för att testa donanemab avseende potentiell nedsatt fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Donanemab har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner om neurologiska bortfall uppstår, t.ex. synstörningar, medvetandeförändringar och krampanfall (avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en placebokontrollerad pivotal studie vilken inkluderade patienter med lindrig kognitiv störning på grund av Alzheimers sjukdom och lindrig Alzheimers sjukdom (se avsnitt 5.1) fick totalt 853 vuxna deltagare minst en dos donanemab. Av dessa omfattades 710 deltagare av indikationen (heterozygoter och icke-bärare av ApoE ε4).

Baserat på ApoE ε4-bärarstatus var 29,9 % (255/853) av patienterna som behandlades med donanemab icke-bärare, 53,0 % (452/853) var heterozygota och 16,8 % (143/853) var homozygota. Förutom när det gällde ARIA-händelser var säkerhetsprofilen likartad för samtliga genotyper.

De oftast rapporterade biverkningarna var ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) och huvudvärk (14,6 %). De viktigaste allvarliga biverkningarna var: Allvarlig ARIA-E (1,3 %), allvarlig ARIA-H (0,3 %) och allvarlig överkänslighet, inklusive infusionsrelaterade reaktioner (0,4 %). Anafylaktisk reaktion var en mindre vanlig biverkning (0,4 %) (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar i kliniska studier av donanemab (tabell 3) redovisas enligt MedDRA:s indelning av organsystem. För varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste reaktionerna först. Frekvenskategorin för respektive reaktion följer följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3. Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikroblödning Superficiell sideros Huvudvärk	Intrakraniell blödning ^c	
Magtarmkanalen		Illamående kräkningar	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterad reaktion ^d Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion

^aEnligt MR-undersökning.

^bSymtomen kan vara huvudvärk, förvirring, illamående, kräkningar, ostadighetskänsla, yrsel, tremor, synstörningar, talstörningar, försämrad kognitiv funktion, förändrat medvetande och krampanfall.

^cInkluderar subduralt hematom, subarachnoidal blödning, cerebral blödning, hemorragisk stroke och cerebrovaskulär händelse.

^dTecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet kan vara erytem, frossa, illamående, kräkningar, svettning, huvudvärk, tränghet i bröstet, dyspné och förändrat blodtryck.

Beskrivning av valda biverkningar

Amyloidrelaterade avbildningsavvikelser hos populationen som omfattas av indikationen

I den pivotala placebokontrollerade studien där donanemab administrerades med en doseringsregim på 700 mg var 4:e vecka under de första 3 doserna, och därefter 1400 mg var 4:e vecka, observerades ARIA (ARIA-E eller ARIA-H) hos 33 % (234/710) av patienterna som var heterozygoter och icke-bärare av ApoE ϵ 4 och behandlades med donanemab, jämfört med hos 13,5 % (98/728) av patienterna som var heterozygoter och icke-bärare av ApoE ϵ 4 vilka fick placebo. Allvarliga ARIA-händelser rapporterades hos 1,4 % (10/710) av patienterna som behandlades med donanemab. Fall av ARIA med dödlig utgång orsakad av donanemab var mindre vanliga i den pivotala studien (0,4 %, tre patienter). Kliniska symtom associerade med ARIA-E gick tillbaka hos cirka 80 % av patienterna. ARIA-E-symtom kan vara huvudvärk, förvirring, illamående, kräkningar, ostadighetskänsla, yrsel, tremor, synstörningar, talstörningar, försämrad kognitiv funktion, förändrat medvetande och krampanfall.

ARIA-E observerades hos 20,6 % (146/710) av patienterna som var heterozygoter och icke-bärare av ApoE ϵ 4 och behandlades med donanemab jämfört med hos 1,8 % (13/728) av patienterna som fick placebo. Maximal radiologisk svårighetsgrad vid ARIA-E var lindrig hos 6,2 % (44/710) av patienterna, medelsvår hos 12,7 % (90/710) av patienterna och svår hos 1,4 % (10/710) av patienterna. Symtomatisk ARIA-E rapporterades hos 5,6 (40/710) % av patienterna som behandlades med donanemab i den pivotala studien. Mediantiden till läkning av ARIA-E var cirka 8,3 veckor. Av de donanemabbehandlade patienterna med ARIA-E fick cirka 24,3 % (35/144) flera episoder av ARIA-E.

ARIA-H observerades hos 27,6 % (196/710) av patienterna som var heterozygoter och icke-bärare av ApoE ϵ 4 och behandlades med donanemab jämfört med hos 12,2 (89/728) % av patienterna som fick placebo. Maximal radiologisk svårighetsgrad vid ARIA-H var lindrig hos 14,4 (102/710) % av patienterna, medelsvår hos 5,5 % (39/710) av patienterna och svår hos 7,6 % (54/710) av patienterna. Symtomatisk ARIA-H rapporterades hos 1,1 % (8/710) av patienterna som behandlades med donanemab jämfört med hos 0,3 % (2/728) av patienterna som fick placebo. Isolerad ARIA-H (dvs. ARIA-H hos patienter som inte hade ARIA-E) observerades hos 12,4 % (88/710) av patienterna som behandlades med donanemab jämfört med hos 11,5 % (84/728) som fick placebo. Av de donanemab-behandlade patienterna med ARIA-H fick cirka 35,9 % (70/195) flera episoder av ARIA-H.

Majoriteten av de första radiologiska ARIA-händelserna i de placebokontrollerade studierna utvecklades tidigt under behandlingen (inom 24 veckor efter behandlingsstarten), dock kan ARIA förekomma när som helst och patienterna kan drabbas av flera än en episod.

Understödjande rutinbehandling, inklusive kortikosteroider, kan övervägas vid ARIA-E, men behandlingens effektivitet har inte fastställts.

Intrakraniell blödning hos populationen som omfattas av indikationen

Intrakraniell blödning rapporterades hos 1,4 % (10/710) av patienterna var ApoE ε4 heterozygoter och icke-bärare av efter behandling med donanemab jämfört med hos 0,8 % (6/728) av patienterna som fick placebo. Hos dessa observerades intracerebral blödning större än 1 cm hos 0,4 % (3/710) efter behandling med donanemab och hos 0,3 % (2/728) efter placebo. En deltagare som hade kortikal superficiell sideros vid baslinjen och som behandlades med donanemab i den pivotala studien utvecklade dessutom dödlig ARIA-H med samtidig intracerebral blödning.

ApoE ε4-bärarstatus och risk för ARIA

I den pivotala studien var den totala incidensen av ARIA lägre hos icke-bärare av ApoE ε4 (24,7 % donanemab jämfört med 12,0 % placebo) och heterozygoter (37,6 % donanemab jämfört med 14,1 % placebo) än hos homozygoter (55,9 % donanemab jämfört med 21,9 % placebo). Bland patienter som behandlades med donanemab förekom ARIA-E hos 15,7 % av icke-bärare av ApoE ε4 och 23,2 % av heterozygoterna jämfört med 41,3 % av homozygoterna. Symtomatisk ARIA-E förekom hos 3,9 % av icke-bärare av ApoE ε4 och 6,6 % av heterozygoterna jämfört med 8,4 % av homozygoterna. ARIA-H förekom hos 18,8 % av icke-bärare av ApoE ε4 och 32,5 % av heterozygoterna jämfört med 50,3 % av homozygoterna. Symtomatisk ARIA-H förekom hos 0,4 % av icke-bärare och 1,5 % av heterozygoterna jämfört med 1,4 % av homozygoterna. Allvarlig ARIA förekom hos 0,8 % av icke-bärare och 1,8 % av heterozygoterna jämfört med 2,8 % av homozygoterna.

Infusionsrelaterade reaktioner hos populationen som omfattas av indikationen

I den pivotala placebo-kontrollerade studien observerades infusionsreaktioner hos 8,3 % av patienterna som behandlades med donanemab jämfört med hos 0,4 % av patienterna som fick placebo.

Anafylaktisk reaktion rapporterades som mindre vanlig biverkan (0,4 %). Allvarliga infusionsreaktioner eller överkänslighet förekom hos 0,4 % av patienterna som behandlades med donanemab jämfört med hos 0,1 % av patienterna som fick placebo.

Alla patienter med infusionsrelaterade reaktioner hade antikroppar (ADA). Högre ADA-titer var förknippad med högre incidens av infusionsrelaterade reaktioner/omedelbara överkänslighetshändelser.

Majoriteten av infusionsreaktionerna och överkänslighetsreaktionerna har inträffat under de första 4 doserna av donanemab, även om de kan inträffa när som helst. Infusionsrelaterad reaktion, IRR (3,5 %), överkänslighet (0,6 %) och anafylaktisk reaktion (0,4 %) ledde till behandlingsavbrott hos patienter som behandlades med donanemab. Inga sådana händelser ledde till behandlingsavbrott i placebogruppen.

Återinsatt behandling ledde till efterföljande IRR/överkänslighetsreaktioner hos cirka 46,9 % av patienterna, oftast med samma svårighetsgrad och typ av symtom som vid de första tillfällena.

Profylaktiska läkemedel före infusionerna förhindrade inte att IRR återkom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella biverkningssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Engångsdoser på upp till 40 mg/kg (cirka 2 800 mg till en person som väger 70 kg) har administrerats. ARIA-E utvecklades och gick tillbaka hos 2 av 4 patienter som fick denna dos. Vid överdosering kan MR-övervakning och stödjande behandling sättas in vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, medel vid demenssjukdomar ATC-kod: N06DX05

Verkningsmekanism

Donanemab är en monoklonal immunglobulin gamma 1-antikropp (IgG1-antikropp) med hög affinitet till en modifierad, N-terminal-trunkerad form av amyloid-beta (N3pE A β). N3pE A β finns i långa nivåer i hjärnans amyloidplack och detekteras inte i plasma och CSV. Donanemab binder till N3pE A β och underlättar avlägsnandet av placket via mikroglia-medierad fagocytos.

Farmakodynamisk effekt

Procentandelen donanemab-behandlade patienter som uppnådde borttagning av amyloid (dvs. mindre än 24,1 centiloider) i studien TRAILBLAZER-ALZ 2 var 32,5 % vid vecka 24, 69,5 % vid vecka 52 och 80,8 % vid vecka 76 i populationen som omfattas av indikationen.

I pivotala studien TRAILBLAZER-ALZ 2 var skillnaden i förändringen, mellan donanemab och placebo, från amyloidnivå vid studiestart och vid vecka 76 statistiskt signifikant i populationen som omfattas av indikationen (-89,25 centiloider).

I studien TRAILBLAZER-ALZ 6 observerades en liknande minskning av amyloida plack vid vecka 24 för doseringsregimen 350/700/1050 mg och därefter 1400 mg var 4:e vecka, jämfört med doseringsregimen på 700 mg för de tre första infusionerna, därefter 1400 mg var 4:e vecka, som studerades i den pivotala studien.

Donanemabexponeringen minskade med ökande ADA-titer. En minskning av amyloid-beta påvisades oberoende av ADA-titer. Inget samband observerades mellan förekomsten av ADA och resultaten på iADRS och CDR-SB (se även avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Fas III-studien TRAILBLAZER-ALZ 2

Säkerheten och effekten av donanemab har utvärderats i en fas III-studie (TRAILBLAZER-ALZ2). Studien var dubbelblind, placebokontrollerad och bestod av parallella grupper av patienter i åldern 60 till 85 år med tidig symtomatisk AD (lindrig kognitiv störning (MCI) på grund av AD eller lindrig AD-demens, MMSE-poäng 20–28) och tecken på amyloid-betapatologi bekräftad med PET-skanning. Deltagarna hade även tecken på patologisk tau-inlagring på PET-skanning med flortaucipir.

I denna studie randomiserades 1 736 patienter i förhållandet 1:1 till att få 700 mg donanemab var 4:e vecka för de första 3 doserna och därefter 1400 mg var 4:e vecka via intravenös infusion (N = 860) eller placebo (N = 876) i som mest 72 veckor totalt. 1 447 (83,4 %) patienter som omfattas av indikationen randomiserades. Doseringen fortsatte tills patienten avslutade studien eller amyloidplacken försvunnit, vilket definierades som en plackmängd understigande 25 centiloider vid två på varandra följande PET-undersökningar av amyloid eller en enda PET-undersökning som visade en placknivå på mindre än 11 centiloider. Uppskjuten dosering var tillåten vid behandlingsrelaterad ARIA. Om patienterna redan stod på behandling med (acetylkolinesterashämmare (AChEI) och/eller N-metyl-D-aspartathämmare, memantin) vid studiestarten kunde dessa behandlingar fortsätta. Symtomatiska behandlingar kunde läggas till eller ändras under studien enligt prövarens bedömning. I studien exkluderades patienter med befintlig ARIA-E, fler än 4 mikroblödningar, mer än ett område med kortikal superficiell sideros, intracerebral blödning >1 cm eller svår vitsubstanssjukdom.

Vid baslinjen var medelåldern (SD) 73 (6,2) år, med ett intervall på 59 till 86 år, medelvikten (SD) vid baslinjen var 71,7 kg (15,7), med en gradvis och progressiv förändring av minnesfunktionen under

minst 6 månader och ett medelvärde (SD) för Mini-Mental State Examination (MMSE) på 22,29 (3,88). Vid baslinjen hade 59,4 % en MMSE-poäng <24. 57,4 % var kvinnor, 91,5 % vita, 5,7 % latinamerikaner, 6,0 % asiater och 2,3 % var svarta. Av det totala antalet randomiserade patienter var 29 % icke-bärare av ApoE ε4, 54 % var heterozygoter och 17 % homozygoter. 55,6 % av patienterna stod på AChEI och 20,3 % på memantin. 61,0 % av patienterna använde antingen AChEI eller memantin. Medelvärdet (SD) för amyloider på centiloidskalan var vid baslinjen 102,5 (34,5). 68,2 % och 31,8 % låg i kategorin lågt–medelhögt respektive högt tau. Totalt avbröt 24,7 % av patienterna behandlingen i studien. Av dessa deltog 29,3 % patienter i donanemab-armen och 20,1 % patienter i placeboarmen.

Det fanns två olika populationer för primäranalys baserat på tau-PET vid screeningen med flortaucipir: 1) en population med lågt–medelhögt tau och 2) en totalpopulation (med lågt–medelhögt plus högt tau).

Primärt effektmått var förändring av kognition och funktion enligt iADRS (integrated Alzheimers Disease Rating Scale) från baslinjen till vecka 76. iADRS är en integrerad skattning av kognition och daglig funktionsförmåga och består av delar från Alzheimers Disease Assessment Scale–Cognitive subscale (ADAS-Cog₁₃: poäng 0-85) och Alzheimer's Disease Cooperative Study–instrumental Activities of Daily Living (ADCS-iADL: poäng 0-59), som mäter de viktigaste områdena under den kliniska utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Totalpoängen varierar från 0 till 144, där lägre poäng betyder sämre kognitiv och funktionell förmåga. Andra effektmått som mättes i studien var Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃ och ADCS-iADL.

Viktiga resultat från studien för populationen som omfattas av indikationen, i en post hoc-analys med en konservativ metod för hantering av saknade data presenteras i tabell 4 nedan.

För den totala populationen, med samma konservativa metod, var skillnaderna mellan donanemab och placebo i iADRS förändringen från baslinjen 2,38 (95 % KI 0,985; 3,782) och i CDR-SB förändring från baslinjen -0,61 (95 % CI: -0,850; -0,366). Effekten var likartad i den totala och den begränsade populationen som omfattas av indikationen.

Tabell 4: Resultat av effektanalys i donanemabstudien TRAILBLAZER-ALZ 2 vecka 76, hos populationen som omfattas av indikationen (ApoE ε4 heterozygoter och icke-bärare) med konservativ metod för hantering av saknade data^a

Kliniskt effektmått	ApoE ε4 heterozygoter och icke-bärare	
	Donanemab N=717	Placebo N=730
iADRS (MMRM)		
Medelvärde vid baslinjen (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
LS medelförändring från baslinjen	-10,82	-13,47
Skillnad från placebo (95 % KI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Medelvärde vid baslinjen (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
LS medelförändring från baslinjen	1,73	2,42
Skillnad från placebo (95 % KI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog13 (MMRM)		
Medelvärde vid baslinjen (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
LS medelförändring från baslinjen	5,67	7,03
Skillnad från placebo (95 % KI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	

ADCS-iADL (MMRM)		
Medelvärde vid baslinjen (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
LS medelförändring från baslinjen (SE)	-4,91	-6,37
Skillnad från placebo (95 % KI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Förkortningar: ApoE ϵ 4 = allel undertyp 4 i genen som kodar för apolipoprotein klass E; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; KI = konfidensintervall; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = Minsta kvadrat; MMRM = mixed model for repeated measures; N = antal deltagare; SD = standardavvikelse

^a Analyser utförda i ITT-population (intent-to-treat) som inkluderade alla randomiserade deltagare; Post hoc-känslighetsanalyser med hjälp av konservativa metoder för hantering av saknade data (multipel imputering med "jump to reference" (J2R) och "copy increments in reference" metoder).

Population med lågt till medelhögt tau

I populationen med lågt till medelhögt tau (588 patienter som fick donanemab och 594 patienter som fick placebo), med användning av en konservativ metod för hantering av saknade data var den medelskillnaden mellan donanemab och placebo 3,15 (32,2 %) (95 % KI, 1,738;4,557) på iADRS och -0,61 (32,0 %) (95 % KI, -0,891; -0,330) på CDR-SB vid vecka 76.

Population med högt tau

I en post-hoc analys i high-tau-populationen (271 patienter på donanemab jämfört med 281 patienter på placebo), med användning av en konservativ metod för hantering av saknade data, var den genomsnittliga skillnaden mellan donanemab och placebo 0,41 (2,1 %) (95 % KI, -2,518;3,338) på iADRS och -0,54 (16,0 %) (95 % KI, -1,014; -0,066) på CDR-SB vid vecka 76.

Fas III-studie TRAILBLAZER-ALZ 6

Doseringsregimen för donanemab på 350/700/1050 mg, följt av 1400 mg var 4:e vecka, utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, fas IIIb multicenterstudie (TRAILBLAZER-ALZ 6) på vuxna med tidig symtomatisk Alzheimers sjukdom (MCI på grund av Alzheimers sjukdom eller mild Alzheimers sjukdom, MMSE-poäng 20 till 28 inklusive) och tecken på amyloid-beta-patologi bekräftad genom amyloid PET-skanning.

843 patienter randomiserades i förhållandet 1:1:1:1 till fyra doseringsregimer för donanemab under totalt 72 veckor, 700 mg för de tre första infusionerna, därefter 1400 mg var 4:e vecka (n=207), eller en av de tre alternativa doseringsregimerna (inklusive doseringsregimen: 350/700/1050 mg, följt av 1400 mg var 4:e vecka; n=212), med samma totala läkemedel administrerat i alla regimer.

Det primära effektmåttet i studien var andelen deltagare med någon förekomst av ARIA-E vid vecka 24. Resultaten visade att 14 % av patienterna som fick 350/700/1050 mg, följt av 1400 mg var 4:e vecka, jämfört med 24 % som fick 700/700/700 mg, följt av 1400 mg var 4:e vecka, hade en 41 % lägre relativ risk för ARIA-E vid vecka 24. Liknande minskningar av amyloida plack sågs vid 24 veckor i alla doseringsregimer.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för donanemab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Alzheimers sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Donanemab är endast avsett för intravenös administrering.

Distribution

Efter intravenös dosering sker en bifasisk eliminering av donanemab. Central distributionsvolym är 3,36 l med 18,7 % interindividuell variabilitet. Perifer distributionsvolym är 4,83 l med 93,9 % interindividuell variabilitet. I en klinisk farmakologistudie var kvoten mellan koncentration i cerebrospinalvätska och serum cirka 0,2 %.

Metabolism

Donanemab är en monoklonal antikropp och förväntas brytas ned till små peptider och aminosyror via katabola vägar på samma sätt som endogent IgG, varför det inte föreligger någon metabol hämning eller induktion av enzymatiska vägar. Donanemab förväntas inte metaboliseras av cytokrom P450-familjen av läkemedelsmetaboliserande enzymer som svarar för nedbrytning och eliminering av små molekyler och bör därför inte producera några aktiva metaboliter.

Eliminering

Halveringstiden för donanemab är cirka 12,1 dagar. Clearance för donanemab var 0,0255 l/tim (24,9 % interindividuell variabilitet).

Linjäritet/icke-linjäritet

Donanemab uppvisade en dosproportionell ökning och tidslinjäritet för exponering i serum inom dosintervallet 350 mg till 1400 mg.

Andra inneboende faktorer

Farmakokinetiken för donanemab påverkades inte av ålder (54–88), kön (55,0 % kvinnor) eller etnicitet (89,9 % vita, 6,3 % asiatiska, 2,9 % svarta och 0,3 % amerikansk ursprungsbefolkning eller övriga), baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Kroppsvikten (från 39 till 157 kg, medelvärde 74 kg) visade sig påverka både clearance och distributionsvolym, men de resulterande förändringarna tyder inte på att dosen behöver justeras.

Immunogenicitet

Clearance av donanemab ökade linjärt med log (ADA-titer). Denna ökning av clearance med titer resulterade i 17 % lägre AUC_{τ,ss} och 31 % lägre läkemedelskoncentrationen före nästa dos (C_{dal,ss}) (se avsnitt 4.4 och 5.1). Även om exponeringen för donanemab minskade med stigande ADA-titer var utvecklingen av ADA inte förknippad med sämre klinisk effekt av donanemab.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys påverkade inte nedsatt njur- eller leverfunktion farmakokinetiken för donanemab. Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Modellbaserade analyser av exponering-respons visade att behandling med donanemab var förknippad med en minskning av den kliniska nedgången på iADRS och CDR-SB. Ett samband mellan minskad mängd amyloid-betaplack från baslinjen och kliniskt lägre poäng på iADRS och CDR-SB observerades också.

Dessutom visades ett modellbaserat samband mellan donanemab-behandling och ARIA-E och riskfaktorer som ApoE ε4-genotyp, antal mikrobldningar vid baslinjen och förekomst av kortikal superficiell sideros vid baslinjen identifierades.

Under en behandlingsfri period började amyloid-PET-värdena öka med en medianhastighet på 2,80 centiloider/år.

I engångsdoser från 350 mg till 2800 mg (ungefär två gånger dosen på 1400 mg vid 70 kg kroppsvikt som studerades i den pivotala studien) och multipla doser på 350 till 1400 mg ökade exponeringen ($C_{\max}$ och AUC) proportionellt. Liknande exponering observerades för doseringsregimen av donanemab på 350/700/1050 mg, följt av 1400 mg var 4:e vecka, jämfört med doseringsregimen på 700 mg vid de tre första infusionerna, följt av 1400 mg var 4:e vecka, som fastställde klinisk effekt i den pivotala studien.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Inga djurstudier har utförts för att testa donanemab för potentiell karcinogenicitet, gentoxicitet, reproduktionstoxicitet eller nedsatt fertilitet.

En sammanvägd bedömning av alla data, inklusive utvärdering av målbiologin (återfinns endast i A β -plack), produktens art (hög specificitet hos den monoklonala antikroppsmolekylen för målet, samt sammansättningen av naturligt förekommande aminosyror och monosackarider), verkningsmekanismen (fagocytisk eliminering av amyloidplack i CNS) och avsaknaden av effekt i toxikologistudierna, tyder på låg risk för reproduktionstoxicitet eller karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra (E 330)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumcitrat (E 331)
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Kisunla innehåller polysorbat 80. Polysorbater är kända för att öka extraktionshastigheten av di-(2-etylhexyl) ftalat (DEHP) från polyvinylklorid (PVC). Material som används för beredning och administrering av lösning för administrering av donanemab ska vara DEHP-fria.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) fram till användning.
Kan förvaras utanför kylskåp i som längst 3 dagar vid rumstemperatur (högst 25° C).
Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas eller skakas.

Utspädd infusionslösning

Använd den färdigberedda lösningen omedelbart.

Om den inte används omedelbart ska lösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 72 timmar eller i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 12 timmar, förutsatt att spädning har utförts med aseptisk teknik.

Förvaringstiden inkluderar den tid som åtgår för infusion.

Utspädd lösning får inte frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kisunla levereras i injektionsflaska för engångsbruk, av klart typ 1-glas, 20 ml, med propp av klorbutylelastomer och aluminiumförsegling med polypropenhätta, individuellt förpackade i kartong. Finns i förpackning om 1 injektionsflaska och som flerpäck innehållande 2 (2 förpackningar om 1) injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kisunla innehåller polysorbat 80, varför lämpliga material för beredning och administrering måste användas (se avsnitt 6.2). Donanemab infusionsvätska, lösning, ska beredas och administreras av kvalificerad sjukvårdspersonal med aseptisk teknik:

Donanemab ska tillåtas anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före beredning.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, när lösningen och behållaren så tillåter. Använd inte donanemab om det är grumligt eller om det finns synliga partiklar.

Efter spädning och beredning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (se tabell 5), ges donanemab som intravenös infusion.

Tabell 5: Beredning av donanemab

Kisunla-dos (mg)	Kisunla-volym (ml)	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion (ml)	Slutlig volym utspädd lösning som ska infunderas (ml)	Slutlig koncentration av utspädd lösning (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml till 67,5 ml	35 ml till 87,5 ml	87,5 ml = 350 mg (4 mg/ml) till 35 ml = 350 mg (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml till 135 ml	70 ml till 175 ml	175 ml = 700 mg (4 mg/ml) till 70 ml = 700 mg (10 mg/ml)
1050 mg	60 ml ^c	45 ml till 202,5 ml	105 ml till 262,5 ml	262,5 ml = 1050 mg (4 mg/ml) till 105 ml = 1050 mg (10 mg/ml)
1400 mg	80 ml ^d	60 ml till 270 ml	140 ml till 350 ml	350 ml = 1400 mg (4 mg/ml) till 140 ml = 1400 mg (10 mg/ml)

^a slutlig koncentration på 4 mg/ml till 10 mg/ml

^b 2 injektionsflaskor Kisunla

^c 3 injektionsflaskor Kisunla

^d 4 injektionsflaskor Kisunla

Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ner för att blanda.

Administrera den utspädda lösningen under minst 30 minuter. Administrera hela volymen infusionslösning.

Spola slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, i slutet av infusionen.

Patienten ska observeras i minst 30 minuter efter infusionen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Kisunla godkänns för försäljning måste innehavaren av godkännandet för försäljning och nationell behörig myndighet i varje medlemsstat komma överens om utbildningspaketets innehåll, format, kommunikationsvägar, distributionssätt och andra aspekter. Överenskommelse krävs också vad gäller detaljerna i programmet för kontrollerad tillgänglighet.

Programmet för kontrollerad tillgänglighet syftar till att främja säker och effektiv användning av donanemab genom att säkerställa korrekt urval av patienter baserat på relevant indikation eller diagnos, genetisk profil och tillgänglighet av magnetröntgen (MR). Alla patienter kommer att registreras i centralt registreringssystem innan behandling med donanemab påbörjas.

Utbildningsprogrammet syftar till att informera hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare om möjligheten och riskfaktorerna för utveckling av ARIA (-E eller -H), inklusive tecken, symtom och behandling.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Kisunla marknadsförs, såväl före som efter lanseringen, säkerställa att all sjukvårdspersonal och patienter/vårdare som förväntas förskriva/erhålla Kisunla har tillgång till/förses med följande utbildningsmaterial:

- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort

Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal:

Utbildningsmaterialet för förskrivare och radiologer ska innehålla en guide för hälso- och sjukvårdspersonal och en checklista för förskrivare, med följande huvudpunkter:

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

- Information om villkoren för programmet för kontrollerad tillgänglighet av donanemab. Behandling med donanemab ska begränsas till specialistcentra under överinseende av ett multidisciplinärt team med utbildning i övervakning och behandling av ARIA och med kunskap av detektion och hantering av infusionsrelaterade reaktioner för att säkerställa adekvat omhändertagande av patienter som behandlas med donanemab.
- Användning av donanemab kan orsaka ARIA (-E eller -H), och patienterna ska instrueras att omedelbart söka läkare vid tecken eller symtom som tyder på ARIA.
- Symtom på ARIA är bland annat huvudvärk, kräkningar, ostadighet, yrsel, tremor, förvirring, synstörningar, talstörningar, försämrad kognitiv funktion, förändrat medvetande samt krampanfall, och kan likna stroke eller strokeliknande symtom.
- ARIA-E och ARIA-H kan båda klassificeras som milda, medelsvåra eller svåra baserat på MR och som symtomatiska eller asymtomatiska baserat på de kliniska symtomen. De flesta svåra ARIA-reaktionerna inträffade inom 12 veckor efter behandlingsstarten. Understödjande rutinbehandling, inklusive kortikosteroider, kan övervägas vid ARIA-E.
- Riskfaktorer för ARIA-E eller ARIA-H är cerebral mikrobldning före behandlingen, kortikal superficiell sideros och ApoE ε4-bärarstatus (homozygoter mer än heterozygoter) jämfört med icke-bärare. Indikationen av donanemab omfattar endast patienter som är heterozygota bärare av APOE ε4 eller icke-bärare.
- Testning för ApoE ε4-bärarstatus är obligatoriskt innan behandling med donanemab inleds för bedömning av risken att utveckla ARIA.
- Behandling med donanemab ska sättas in eller återupptas enligt indikation och kontraindikationer som beskrivs i avsnitt 4.1 respektive 4.3 i produktresumén.
- Doseringsrekommendationer och utsättning för patienter med ARIA-E och ARIA-H ska följas i enlighet med beskrivningen i avsnitt 4.2 i produktresumén.
- ARIA-H och intracerebral blödning större än 1 cm har rapporterats hos patienter under donanemabbehandling. Försiktighet ska iakttas vid administrering av antitrombotika eller trombolytiska läkemedel till en patient som får donanemab eftersom detta kan öka risken för hjärnblödning som beskrivet i avsnitt 4.4 av produktresumén.
- Behandling med donanemab ska inte påbörjas hos patienter under pågående behandling med antikoagulantia.
- ARIA ska övervägas som differentialdiagnos hos patienter som uppvisar strokeliknande symtom.

- ARIA kan orsaka fokala neurologiska bortfall liknande dem som observeras vid ischemisk stroke. Behandlande läkare ska överväga om sådana symtom skulle kunna bero på ARIA innan trombolytisk behandling ordineras till en patient som behandlas med donanemab. MR eller identifiering av kärlocklusion kan göra det lättare att avgöra om ischemisk stroke snarare än ARIA är orsaken till symptomen och ge vägledning om trombolys eller trombektomi är lämpligt.
- Syftet med och användningen av patientkortet, samt vikten av att alltid ha kortet med sig och att visa upp det för hälso- och vårdpersonal i akutsituationer.

Checklista för förskrivare:

Innan behandling sätts in:

- Initiering av donanemab-behandling ska för alla patienter registreras via ett centralt, europeiskt, registreringssystem som införts inom ramen för ett program för kontrollerad tillgänglighet.
- Test av ApoE ϵ 4-bärarstatus är obligatoriskt för bedömning av risken att utveckla ARIA. Homozygota bärare av ApoE ϵ 4 omfattas inte av indikationen för donanemab (se avsnitt 4.1 i produktresumén).
- Patienter som behandlas med donanemab måste få patientkortet och informeras om riskerna med detta läkemedel.
- Förekomst av amyloid-betapatologi och klinisk diagnos på antingen lindrig kognitiv störning på grund av AD eller lindrig AD-demens ska bekräftas innan behandling med donanemab sätts in.
- MR-undersökning ska utföras vid baslinjen (inom 6 månader före behandlingsstart) för bedömning av riskfaktorer för ARIA, inklusive förekomst av cerebral mikrobldning och kortikal superficiell sideros. Användning av donanemab till patienter med >4 mikrobldningar eller kortikal superficiell sideros är kontraindicerad.
- Behandling med donanemab ska inte påbörjas i enlighet med de kontraindikationer som beskrivs i avsnitt 4.3 i produktresumén.

Övervakning under behandlingen:

- Behandlingen ska fortsätta tills amyloida plack har eliminerats (t.ex. vid 6 eller 12 månader, se avsnitt 5.1 i produktresumén) efter att bekräftats med en validerad metod. Den maximala behandlingstiden är 18 månader, vilket inte ska överskridas även om borttagandet av plack inte är bekräftat.
- MR ska utföras före den andra dosen, före den tredje dosen, före fjärde dosen samt före den sjunde dosen. Ytterligare en MR-undersökning ska göras efter ett års behandling (före den tolfte dosen) hos patienter med ARIA-riskfaktorer såsom heterozygota bärare av apolipoprotein E ϵ 4 (APOE ϵ 4), och patienter med ARIA-händelser tidigare i behandlingen.
- Vid ARIA ska rekommendationerna för behandlingsavbrott följas, se avsnitt 4.2 i produktresumén. Om patienten får ARIA-symtom ska fler MR-undersökningar göras. Uppföljande MR-undersökning för att bedöma om läkning (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H) har skett ska utföras 2-4 månader efter att ARIA initialt konstaterades.
- Understödande standardbehandling, inklusive kortikosteroider, kan övervägas vid ARIA-E.
- Beslut om huruvida behandlingen ska återupptas eller sättas ut permanent efter läkning av ARIA-E och stabilisering av ARIA-H ska fattas grundat på klinisk bedömning, med omvärdering av riskfaktorer.
- Donanemab ska sättas ut permanent efter svår ARIA-E, svår ARIA-H, intracerebral blödning större än 1 cm eller återkommande symtomatisk eller radiologiskt medelsvåra eller svåra ARIA-händelser.

Patientkort:

Huvudpunkter avsedda för patient/vårdare:

- Patientkortet ska alltid förvaras hos patienten/vårdaren och ska visas upp för annan hälso- och sjukvårdspersonal som medverkar i behandlingen, även i akutsituationer.
- Behandling med donanemab kan orsaka amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA).

- Symtom på ARIA kan vara huvudvärk, förvirring, yrsel, synförändringar, illamående, afasi, svaghet, eller krampanfall.
- Patienterna ska söka vård eller rådgivning om symtom på ARIA uppstår.
- Kontaktuppgifter till familjemedlem eller vårdare i en nödsituation.
- Förskrivarens kontaktuppgifter.

Huvudpunkter avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal som medverkar i patientens behandling:

- ARIA (upptäckt vid MR-undersökning) kan orsaka fokala neurologiska bortfall liknande den som ses vid ischemisk stroke. Eftersom ARIA är vanligare under de första 6 månaderna med behandling med donanemab ska läkare som behandlar ischemisk stroke överväga om sådana symtom skulle kunna bero på ARIA innan trombolytisk behandling sätts in till en patient som behandlas med donanemab (ytterligare information finns i avsnitt 4.4 ARIA och "Samtidig antitrombotisk behandling" i produktresumén för Kisunla).

Program för kontrollerad tillgänglighet

Innehavaren för godkännande för försäljning ska komma överens om detaljerna i ett program för kontrollerad tillgänglighet med varje nationell behörig myndighet och måste implementera programmet nationellt för att säkerställa att ett program för kontrollerad tillgänglighet främjar säker och effektiv användning av donanemab.

Programmet för kontrollerad tillgänglighet innehåller följande huvudprinciper som kommer att implementeras i varje system i alla medlemsstater:

- 1) begränsa tillgänglighet av donanemab till i förväg utvalda centra och
- 2) införandet av ett centralt registreringssystem för att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal att
 - a. bedöma patientens lämplighet
 - b. ge kort hänvisning till utbildningsmaterial
 - c. säkerställa följsamhet av utbildningsmaterialet.

Programmet för kontrollerad tillgänglighet gör det möjligt att i förväg välja ut centra som uppfyller de krav som ställs. Såsom, att centrat har förskrivare som kan bedöma när behandling med donanemab är lämpligt, att centrat har tillgång till en validerad metod för att bedöma amyloidpatologi i hjärnan, förutsättningar till att ge intravenösa infusioner samt tillgång till MR (schemalagda och icke-planerade sådana) för att övervaka ARIA och tillgång till ApoE ε4-tester.

Ovan ligger till grund för läkemedelsdistribution till apotek vid dessa utvalda centra där förskrivare som har fått utbildning i det villkorade utbildningsmaterialet om behandling med donanemab är anställda.

Innan en patient behandlas med donanemab måste förskrivare inom dessa utvalda centra använda det centrala registreringssystemet för att:

- intyga att förskrivaren har tagit emot och förstår det nödvändiga villkorade utbildningsmaterialet riktat mot hälso- och sjukvårdspersonal
- bekräfta den (anonymiserade) patientens lämplighet enligt godkänd indikation
- bekräfta att patienten har fått rådgivning om riskerna med donanemab samt försett denne med ett patientkort.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Säkerhetsregister för att karakterisera ARIA hos donanemab behandlade patienter Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra en observationell registerstudie för att tillhandahålla säkerhetsdata för donanemab i rutinmässig klinisk användning, med fokus på att karakterisera incidensen och svårighetsgraden av symtomatisk ARIA (primärt mål) och asymtomatiskt ARIA (sekundärt mål). Patienter med ARIA-händelser kommer att följas för att bedöma åtgärder som vidtagits och tid för läkning (ARIA-E) eller stabilisering (ARIA-H) såväl som långsiktiga kognitiva resultat och påverkan på sjukdomsprogression. Dessutom kommer incidensen av överkänslighetshändelser och intrakraniell blödning att beskrivas. Intrakraniell blödning kommer också utvärderas för den undergrupp av patienter som får samtidig antitrombotisk eller trombolytisk behandling.	Slutlig rapport: 31 december 2031
Sekundär databasstudie för att karakterisera patienter som behandlas med donanemab Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en observationskohortstudie med hjälp av sekundära databaser som syftar till att samla data om donanemab i rutinmässig klinisk användning. Fokus för denna studie ligger på att karakterisera incidensen av överkänslighetshändelser och intrakraniell blödning, beskriva användningen av donanemab och bedöma åtgärder som MR-undersökningar, behandlad patientpopulation och doseringsparadigm för att underlätta bedömning av effekten av riskminimeringsåtgärder.	Slutlig rapport: 31 december 2030

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Kisunla 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
donanemab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyra (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), sackaros, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

20 ml = 350 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.

Endast för engångsbruk.

Får ej skakas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1926/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL FLERPACK (med Blue Box)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kisunla 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
donanemab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyra (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), sackaros, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

20 ml = 350 mg

Flerpack: 2 injektionsflaskor (2 förpackningar med 1 i varje).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.

Endast för engångsbruk.

Får ej skakas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1926/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG TILL FLERPACK (utan Blue Box)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kisunla 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
donanemab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyra (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), sackaros, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska om 20 ml. Ingår som del i flerpack, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.

Endast för engångsbruk.

Får ej skakas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1926/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kisunla 350 mg sterilt koncentrat
donanemab
För i.v. bruk efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 ml = 350 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kisunla 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning donanemab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kisunla är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Kisunla
3. Hur du får Kisunla
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kisunla ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kisunla är och vad det används för

Den aktiva substansen i Kisunla är donanemab. Den ingår i läkemedelsgruppen läkemedel mot demenssjukdomar. Donanemab är en monoklonal antikropp som fungerar som ett protein som tillverkas naturligt i kroppen. Donanemab känner igen och binder specifikt till ett protein som kallas amyloid beta och som är involverat vid Alzheimers sjukdom. Genom att binda till amyloid-betaproteiner stimuleras kroppens immunsystem att göra sig av med dessa.

Kisunla används för att bromsa upp utvecklingen av Alzheimers sjukdom hos vuxna som har en onormal ansamling av amyloid-betaproteiner i hjärnan och som antingen har en lindrig störning av hjärnans förmåga (svårigheter att tänka, minnas och fatta beslut) eller lindrig demens (förlust av intellektuell funktion) på grund av Alzheimers sjukdom. Det används hos vuxna som bär på endast en kopia av en gen som kallas apolipoprotein E4, även kallad ApoE ε4, eller hos vuxna som inte bär på denna gen. Läkaren kommer att göra tester för att se att Kisunla är lämpligt för dig.

2. Vad du behöver veta innan du får Kisunla

Använd inte Kisunla

- om du är allergisk mot donanemab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du tidigare har haft hjärnblödning eller om man vid undersökning med magnetresonanstomografi (MR) ser små blödningar eller vätska i hjärnan
- om du har problem med okontrollerade blödningar
- om du får läkemedel för att förhindra blodproppar (antikoagulantia)
- om du har förändringar och skador på den vita substansen i hjärnan, den ljusa vävnad som innehåller nervfibrer (ser ut som trådar)
- om du har okontrollerat högt blodtryck
- om du inte kan undersökas med magnetröntgen (MR) för att du lever med rädsla för slutna utrymmen (klaustrofobi), har metallimplantat eller har fått en pacemaker i metall inopererad för hjärtrytmhantering.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Kisunla.

Infusionsrelaterade reaktioner

Tala omedelbart om för hälso- och sjukvårdspersonalen som ger dig Kisunla om du får en allergisk reaktion medan du får eller strax efter infusionen (droppet) med Kisunla. Symtomen är rodnad, frossa, illamående, kräkningar, svettningar, huvudvärk, trånghet i bröstet, andfåddhet och förändrat blodtryck (se även avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

Amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA)

Kisunla kan ge en biverkning som kallas amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA). Det finns två typer av ARIA:

- Ansamling av vätska i ett eller flera områden i hjärnan (ARIA-E).
- Småblödningar i hjärnan eller på hjärnans yta (ARIA-H).

ARIA är en biverkning som oftast uppstår tidigt under behandlingen, normalt under de första 24 behandlingsveckorna. De flesta får inga symtom. Det har dock förekommit fall av ARIA som lett till allvarliga symtom under behandlingen med Kisunla, varav några har varit dödliga. Dessa fall inträffade vanligen under de första 12 behandlingsveckorna.

Symtom på ARIA är huvudvärk, förvirring, illamående, kräkningar, dålig balans, yrsel, diarréer, synförändringar, talstörningar och krampanfall.

Tala omedelbart om för läkaren om du får symtom som kan tyda på ARIA.

ARIA kan ses vid MR-undersökning av hjärnan. Läkaren kommer att ordna med MR-undersökning inom 6 månader före behandlingsstart. Därefter görs MR-undersökning före den andra, tredje, fjärde och sjunde dosen. Ytterligare en MR-undersökning görs före den tolfte dosen (vid ett års behandling) om du bär på en kopia av ApoE ϵ 4-genen, eller om du haft ARIA under behandlingen. Fler MR-undersökningar kan göras när som helst under behandlingen om du upplever symtom på ARIA.

Läkaren kan avbryta behandlingen med Kisunla beroende på vad MR-undersökningen visar. Avbrottet kan vara tillfälligt eller permanent.

Genetiska riskfaktorer för ARIA

En del personer bär på en särskild variant av genen som kallas apolipoprotein E4 (ApoE ϵ 4). Dessa personer kan löpa högre risk att utveckla ARIA. Innan behandling med Kisunla inleds kommer läkaren att göra tester för att se om du är ApoE ϵ 4-bärare.

Andra riskfaktorer för ARIA

Personer som tidigare har haft en blödning i hjärnan kan löpa högre risk att utveckla ARIA. Läkaren kommer att göra en MR-undersökning för att kontrollera detta innan behandlingen med Kisunla kan påbörjas.

Test för tau

Det kan hända att läkaren testar dig för tau om han/hon bedömer att det behövs. Tau är ett protein i hjärnan som också är inblandat vid Alzheimers sjukdom, och vid vissa nivåer av detta protein kan det hända att Kisunla fungerar bättre.

Barn och ungdomar

Kisunla ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Downs syndrom

Kisunla ska inte användas till patienter med Downs syndrom som har Alzheimers sjukdom. Läkemedlet har inte studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Kisunla

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren eller apotekspersonalen innan du får Kisunla om du tar läkemedel för att förebygga bildandet av blodproppar (antikoagulantia). Kisunla ska inte användas tillsammans med denna typ av läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Kisunlas effekt på gravida kvinnor är okänd.

Användning av Kisunla under graviditet ska undvikas.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa biverkningar av Kisunla, såsom symtom på ARIA (t.ex. synförändringar, förändrat medvetande och krampanfall) kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Kisunla innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 46 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos på 1400 mg. Detta motsvarar 2 % av högsta rekommenderat dagliga intag av natrium för vuxna. Innan du får Kisunla blandas det med en lösning som kan innehålla natrium. Tala med läkaren om du står på saltfattig kost.

Kisunla innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 16 mg polysorbat 80 i varje dos på 1400 mg, vilket motsvarar cirka 0,23 mg/kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för läkaren om du har några kända allergier.

Patientkort

Läkaren kommer att ge dig ett patientkort med viktig säkerhetsinformation. Det är viktigt att du alltid har med dig detta patientkort och visar det för anhöriga eller vårdare. Patientkortet ska visas upp för annan hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar dig, även i akutsituationer.

3. Hur du får Kisunla

Du får Kisunla under överinseende av sjukvårdspersonal. Innan behandlingen med Kisunla inleds ska du ha genomgått en MR-undersökning av hjärnan inom de senaste 6 månaderna, och man kommer att testa om du är Apo ε4-bärare (se avsnitt 2 Varningar och försiktighet).

Dos

När du påbörjar behandlingen med Kisunla kommer du att få en dos på 350 mg vid den första infusionen, en dos på 700 mg vid den andra infusionen och en dos på 1050 mg vid den tredje infusionen, som ges en gång var fjärde vecka. Dosen ökas sedan till 1400 mg, som också ges en gång var fjärde vecka.

Kisunla ges som dropp i en ven i armen (intravenös infusion) under minst 30 minuter. Efter varje infusion övervakas du för allergiska reaktioner i minst 30 minuter.

När du ska sluta få Kisunla

Läkaren avgör hur länge du ska behandlas med Kisunla. Den totala behandlingstiden med Kisunla ska dock inte överstiga 18 månader.

Om du har fått för stor mängd av Kisunla

Du får detta läkemedel av hälso- och sjukvårdspersonal. Om du tror att du av misstag har fått för mycket Kisunla ska du kontakta läkare.

Om du har glömt eller missat en dos Kisunla

Om du har glömt eller missat en tid för att få Kisunla ska du boka en ny tid så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren om du får följande biverkningar:

Fler än 1 av 10 användare kan få följande biverkning:

Fall av ARIA som lett till allvarliga symtom, några av dessa fall har varit dödliga. Symtomen kan vara huvudvärk, förvirring, illamående, kräkningar, dålig balans, yrsel, darrningar, synförändringar, talstörningar, ostadighetskänsla, medvetandeförändringar och krampanfall.

Upp till 1 av 10 användare kan få följande biverkning:

En allergisk reaktion som börjar medan du får eller strax efter infusionen av läkemedlet. Symtomen kan vara rodnad, frossa, illamående, svettningar, huvudvärk, tryck över bröstet, andningssvårigheter, muskelvärk och förändrat blodtryck.

Om du får något av dessa symtom medan du får infusionen ska den omedelbart avbrytas.

Biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Svullnad eller vätskeansamling i hjärnan (ARIA-E)
- Blödning eller järnansamling i hjärnan (ARIA-H)
- Huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Hjärnblödning
- Illamående
- Kräkningar
- Allergiska reaktioner och andra reaktioner orsakade av infusionen.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Plötslig, allvarlig allergisk reaktion med andningssvårigheter, svullnad, ostadighet, snabba hjärtslag, svettning och medvetslöshet (anafylaktisk reaktion).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kisunla ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas eller skakas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kisunla kan förvaras utanför kylskåp i upp till 3 dagar vid rumstemperatur, högst 25° C.

Detta läkemedel ska inte användas om det är grumligt eller om det finns synliga partiklar.

Kisunla ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Hälso- och sjukvårdspersonalen ansvarar för att oanvänd produkt kasseras på rätt sätt. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är donanemab.
Varje injektionsflaska innehåller 350 mg donanemab i 20 ml (17,5 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är citronsyra (E 330), polysorbat 80 (E 433), natriumcitrat (E 331), sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kisunla koncentrat till infusionsvätska, lösning är en lösning i injektionsflaska av klart glas. Färgen kan variera från färglös till svagt gul eller svagt brun. Finns i förpackning om 1 injektionsflaska och som flerpäck om 2 (2 förpackningar om 1) injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Spädning före intravenös infusion

1. Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik för att garantera att den färdigberedda lösningen är steril.
2. Donanemab ska tillåtas anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före beredning.
3. Inspektera innehållet i injektionsflaskan. Koncentratet ska vara klart, färglöst till svagt gult eller svagt brunt och fritt från synliga partiklar. I annat fall ska det kasseras.
4. Dra upp önskad volym donanemab med en nål av lämplig storlek och för över lösningen till infusionspåsen.
 - För 350 mg donanemab: 20 ml
 - För 700 mg donanemab: 40 ml
 - För 1050 mg donanemab: 60 ml
 - För 1400 mg donanemab: 80 ml

Koncentratet ska endast spädas i infusionspåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den slutliga koncentrationen efter spädning är cirka 4 mg/ml till cirka 10 mg/ml. Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för spädning.

5. Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ner för att blanda.

Administrering av den spädda lösningen

6. Infusionsaggregatet (infusionsslangen) ska anslutas till den förberedda infusionspåsen och slangen ska fyllas. Infusionen ska ges under minst 30 minuter.
7. I slutet av infusionen ska infusionsslangen spolats igenom med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för att säkerställa att hela dosen administreras. Spolningen ska administreras med samma hastighet som användes för administrering av Kisunla. Den tid som krävs för att spola bort Kisunla-lösning från infusionsslangen räknas inte in i minimitiden för infusionen, som är 30 minuter.
8. Patienten ska observeras i minst 30 minuter efter infusionen.

Ta bort denna del av bipacksedeln och bär alltid med dig den.

PATIENTKORT KISUNLA (donanemab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning Viktig säkerhetsinformation Amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA) Bär alltid med dig denna information. Detta dokument innehåller viktig information som du måste vara medveten om före, under och efter behandling med Kisunla. • Bär denna information med dig och visa den för hälso- och sjukvårdspersonal som medverkar i din vård eller behandling, även vid akutsjukvård.	Kisunla och risken för svullnad och blödningar i hjärnan (ARIA) • Kisunla kan ge en biverkning som kallas amyloidrelaterade avbildningsavvikelse (ARIA) • Symtom på ARIA kan vara: – huvudvärk – förvirring – yrsel – synförändringar – illamående – talstörningar – svaghet – krampanfall • Läkaren kommer att ordna med magnetröntgen-undersökning (MR) inom 6 månader innan
---	---

• Informera alltid läkare om att du behandlas eller har behandlats med Kisunla (donanemab). Läkaren ska ge dig bipacksedeln. Om du inte fått den ska du be om den. Läs bipacksedeln noggrant, spara den för framtida behov och visa den för din familj/vårdare. Viktig kontaktinformation: Ditt namn: Läkarens namn (som ordinerat Kisunla): Läkarens telefonnummer: Namn på familjemedlem eller vårdare (vid akutfall): Namn på familjemedlems eller vårdares telefonnummer:	behandlingsstart. Därefter görs MR-undersökning före den andra, tredje, fjärde och sjunde dosen donanemab. Ytterligare en MR-undersökning ska göras före den tolfte dosen om du bär på en kopia av ApoE ε4-genen, eller om du haft ARIA under behandlingen. Detta är rutinundersökningar för att kontrollera om du har ARIA. Det är därmed viktigt att du genomför MR-undersökningarna. Fler MR-undersökningar kan göras när som helst under behandlingen om läkaren anser att du behöver det. Om du upplever något av de ovan nämnda symtomen eller nya neurologiska symtom (såsom svaghet, domningar, plötslig personlighetsförändring, ostadighetskänsla eller problem med tal och språk) efter behandlingen, sök akut läkarvård och försök inte hantera symtomen själv. Till läkare involverade i din behandling • ARIA (upptäckt vid MR-undersökning) kan orsaka fokala neurologiska bortfall liknande dem som observeras vid ischemisk stroke. • ARIA är vanligare under de första 6 månaderna av behandling med donanemab. Läkare som behandlar ischemisk stroke ska överväga om sådana symtom skulle kunna bero på ARIA innan trombolytisk behandling sätts in till en patient som behandlas med donanemab (för ytterligare detaljer se produktresumén för Kisunla).
---	--