

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kisunla® 350 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 350 mg donanemabu v 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab je rekombinantná monoklonálna humanizovaná protilátka produkovaná v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary - CHO).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 11,5 mg sodíka a 4 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Roztok je číry až opalizujúci, bezfarebný až bledožltý až bledohnedý s pH 5,5 – 6,5 a osmolaritou približne 300 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Donanemab je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba - AD), ktorí sú heterozygoti alebo nenesúci génu pre apolipoproteín E ε4 (ApoE ε4), s potvrdenou amyloidovou patológiou (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe Alzheimerovej choroby (*Alzheimer's disease - AD*) s včasným prístupom k magnetickej rezonancii (*Magnetic Resonance Imaging - MRI*). Donanemab sa má podávať pod dohľadom multidisciplinárneho tímu vyškoleného v rozpoznávaní, monitorovaní a manažmente liečby zobrazovacích abnormalít súvisiacich s amyloidom (*Amyloid-related Imaging Abnormalities - ARIA*) a so skúsenosťami v rozpoznaní a liečbe reakcií súvisiacich s podaním infúzie.

Pacienti liečení donanemabom musia obdržať kartu pacienta a musia byť informovaní o rizikách donanemabu (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Testovanie ApoE ε4

Genotyp ApoE ε4 sa má hodnotiť pomocou diagnostiky in vitro (IVD) s certifikáciou CE s príslušným určením. Ak IVD diagnostika s certifikáciou CE nie je k dispozícii, je potrebné použiť alternatívny validovaný test (pozri časť 5.1).

Pred začatím liečby donanemabom sa má vykonať testovanie statusu ApoE ε4, aby bolo možné posúdiť riziko vzniku ARIA (pozri časti 4.1 a 4.4). Pacienti majú byť pred vykonaním vyšetrenia primerane poučení a musia poskytnúť informovaný súhlas v súlade s platnými národnými alebo miestnymi usmerneniami.

Dávkovanie

Dôkaz o prítomnosti beta-amyloidu súvisiaci s Alzheimerovou chorobou, by mal byť potvrdený pomocou validovaného vyšetrenia (napr. pozitronová emisná tomografia [*PET - positron emission tomography*], vyšetrenie mozgovomiechového moku [*CSF- cerebrospinal fluid*] alebo iný vhodný test).

Donanemab sa má podávať každé 4 týždne. Odporúčaná dávka donanemabu je 350 mg pre prvú dávku, 700 mg pre druhú dávku, 1 050 mg pre tretiu dávku, po ktorých nasleduje 1 400 mg každé 4 týždne. Liečba má pokračovať dovtedy, kým nevymiznú amyloidové plaky (napr. v 6 alebo 12 mesiaci, pozri časť 5.1), čo sa potvrdí overenou metódou.

Maximálna doba trvania liečby je 18 mesiacov, ktorá sa nemá prekročiť, aj keď sa nepotvrdí odstránenie plaku.

Prínos a riziko liečby sa má prehodnocovať v pravidelných intervaloch individuálne a s ohľadom na rýchlosť progresie ochorenia.

Je potrebné zvážiť prerušenie liečby pred uplynutím maximálnej doby liečby 18 mesiacov, ak u pacientov dôjde k progresii na stredne ťažkú Alzheimerovu chorobu.

Vynechaná dávka

V prípade vynechania infúzie sa má podanie lieku obnoviť v rovnakej dávke a pokračovať v intervale každé 4 týždne, a to čo najskôr.

Monitorovanie, prerušenie a ukončenie podávania lieku kvôli zobrazovacím abnormalitám súvisiacich s amyloidom

Donanemab môže spôsobiť ARIA, charakterizovanú ako ARIA s edémom (ARIA-E), ktoré možno pozorovať na MRI ako edém mozgu alebo efüziu v oblasti sulcov a ARIA s ukladaním hemoziderínu (ARIA-H), ktorá zahŕňa mikrohemorágiu a povrchovú siderózu. Okrem ARIA sa u pacientov liečených donanemabom vyskytli intracerebrálne hemorágie s priemerom väčším ako 1 cm.

Pred začiatkom liečby donanemabom má byť k dispozícii nové (najviac 6 mesiacov staré) MRI mozgu na vyhodnotenie prítomnosti už existujúcich ARIA. MRI sa má vykonávať pred podaním druhej dávky (v 1 mesiaci), pred treťou dávkou (v 2 mesiacoch), pred štvrtou dávkou (v 3 mesiacoch) a pred siedmou dávkou (v 6 mesiacoch). U pacientov s rizikovými faktormi pre vznik ARIA, ako sú heterozygoti ApoE ε4, a/alebo u pacientov s predchádzajúcim výskytom ARIA v skoršej fáze liečby, sa má vykonať dodatočné MRI po jednom roku liečby (pred podaním dvanástej dávky). Ak sa u pacienta kedykoľvek počas liečby vyskytnú príznaky naznačujúce ARIA, má sa vykonať klinické vyšetrenie vrátane MRI (pozri časť 4.4).

Odporúčania týkajúce sa prerušenia alebo ukončenia podávania dávky u pacientov s (ARIA-E) a s (ARIA-H) sú uvedené v tabuľke č.1.

Tabuľka č. 1: Odporúčané dávkovanie pre pacientov s ARIA-E a ARIA-H

Klinický symptóm	Závažnosť ARIA-E a ARIA-H ^a na MRI		
	Mierny	Stredne závažný	Závažný
Asymptomatický	Zvážte prerušenie dávkovania	Prerušte dávkovanie	Ukončíte dávkovanie
Symptomatický	Prerušte dávkovanie	Prerušte dávkovanie	Ukončíte dávkovanie

^a Kritériá klasifikácie závažnosti pre rádiografiu ARIA MRI, pozri tabuľku č. 2

V prípade asymptomatickej miernej ARIA zvážte prerušenie dávkovania na základe rádiologických znakov ARIA, počtu epizód ARIA a klinického stavu.

V prípade asymptomatických stredne závažných ARIA a symptomatických miernych/stredných ARIA prerušte dávkovanie dovtedy, kým MRI nepreukáže rádiografické vymiznutie (ARIA-E) alebo stabilizáciu (ARIA-H) a príznaky, ak sú prítomné, vymiznú. Následná MRI na vyhodnotenie vymiznutia (ARIA-E) alebo stabilizácie (ARIA-H) sa má vykonať 2 až 4 mesiace od počiatkovej identifikácie. Obnovenie dávkovania alebo trvalé ukončenie dávkovania po vymiznutí ARIA-E a stabilizácii ARIA-H sa má riadiť klinickým posudkom vrátane prehodnotenia rizikových faktorov (pozri časť 4.4). V prípade ARIA-E sa môže zväziť podporná liečba vrátane kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

V prípade rádiologicky alebo klinicky závažných ARIA-E alebo ARIA-H je potrebné liečbu donanemabom trvalo ukončiť.

Po klinicky závažných ARIA-E, závažných ARIA-H alebo intracerebrálnej hemorágií väčšej ako 1 cm je taktiež potrebné podávanie donanemabu trvalo ukončiť.

Pri rozhodovaní o pokračovaní v podávaní donanemabu u pacientov s opakovaným výskytom ARIA sa má uplatniť klinický posudok. Liečba donanemabom sa má ukončiť po opakovaných klinicky symptomatických alebo rádiologicky stredne závažných až závažných udalostiach ARIA.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek/porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie donanemabu na liečbu Alzheimerovej choroby sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Donanemab je určený len na intravenózne použitie. Každá injekčná liekovka je určená iba na jedno použitie. Zriedený roztok sa má podávať najmenej po dobu 30 minút. Pacienti majú byť po podaní infúzie pozorovaní najmenej 30 minút. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Nálezy na MRI pred začatím liečby poukazujúce na predchádzajúce intracerebrálne krvácanie, viac ako 4 mikrohemorágie, povrchovú siderózu alebo vazogénny edém (ARIA-E), prípadne iné nálezy naznačujúce cerebrálnu amyloidnú angiopatiu (CAA) (pozri časť 4.4).
- Pacienti s poruchami zrážania krvi, ktoré nie sú pod dostatočnou kontrolou.
- Zahájenie liečby u pacientov užívajúcich pokračujúcu antikoagulačnú liečbu (pozri časť 4.4).
- Závažné ochorenie bielej mozgovej hmoty (pozri časť 4.4).

- Pacienti so zle kompenzovanou hypertenziou.
- Stav, ktoré neumožňujú vyšetrenie MRI, vrátane klaustrofóbie alebo v dôsledku prítomnosti kovových (feromagnetických) implantátov/kardiostimulátorov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa riadne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Program s kontrolovaným prístupom

Za účelom podpory bezpečného a efektívneho používania donanemabu sa má liečba všetkých pacientov začať implementáciou centrálného registračného systému ako súčasť programu s kontrolovaným prístupom.

Vzdelávacie materiály

Predpisujúci lekári musia byť oboznámení so vzdelávacími materiálmi pripravenými na identifikáciu a riešenie ARIA a majú s pacientom/opatrovateľom prediskutovať prínosy a riziká liečby donanemabom. S pacientom je potrebné prediskutovať aj MRI vyšetrenie, možné prejavy a príznaky nežiaducich reakcií, ako aj to, kedy vyhľadať lekársku pomoc. Pacientovi bude poskytnutá karta pacienta a bude poučený, aby ju mal neustále pri sebe.

Prítomnosť patologického beta-amyloidu

Pred začatím liečby musí byť vhodným vyšetrením potvrdená prítomnosť patologického beta-amyloidu.

Zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom (ARIA)

ARIA-H sa zvyčajne vyskytuje súčasne v súvislosti s prítomnosťou ARIA-E.

V klinických štúdiách donanemabu boli veľmi často pozorované ARIA. K ARIA obvykle dochádza na začiatku liečby a sú zvyčajne asymptomatické. Ak sú prítomné, hlásené príznaky spojené s ARIA môžu zahŕňať bolesť hlavy, zmätenosť, nevoľnosť, vracanie, poruchy rovnováhy, závrat, tras, poruchy zraku, poruchy reči, zhoršenie kognitívnych funkcií, poruchy vedomia a záchvaty. Príznaky spojené s ARIA zvyčajne časom vymiznú (pozri časť 4.8). Po počiatkovej príhode ARIA, je miera recidívy pri obnovení liečby donanemabom veľmi častá; 24,3 % u pacientov s ARIA-E a 35,9 % u pacientov s ARIA-H (pozri časť 4.8). Boli pozorované závažné prípady ARIA a niektoré boli fatálne (pozri časť 4.8). ARIA je možné detekovať pomocou MRI a zatiaľ čo pri opakovanom zobrazovaní sa typicky pozoruje vymiznutie ARIA-E, ARIA-H môžu pretrvávajúť a stabilizovať sa.

Väčšina prípadov ARIA bola po prvýkrát pozorovaná do 24 týždňov od začiatku liečby. Najzávažnejšie prípady ARIA sa vyskytli do 12 týždňov od začiatku liečby. V priebehu liečby donanemabom má byť voľný prístup k MRI. Vzhľadom na už existujúce rizikové faktory, pacienti, ktorí sú vhodní na liečbu amyloidom, sú taktiež vystavení riziku spontánnych ARIA. ARIA by sa mali považovať za možnú príčinu neurologických príznakov bez ohľadu na liečbu.

Pri rozhodovaní o začatí liečby donanemabom zvažte prínos donanemabu pri liečbe AD a potenciálne riziko závažných nežiaducich účinkov spojených s ARIA (pozri časť 4.8).

Monitorovanie ARIA pomocou MRI

Odporúča sa východiskové MRI mozgu a pravidelné monitorovanie pomocou vyšetrenia MRI (pozri bod 4.2). Počas prvých 24 týždňov liečby donanemabom sa odporúča zvýšená klinická ostražitosť voči ARIA.

Ak sa u pacienta objavia príznaky naznačujúce výskyt ARIA (pozri bod 4.8), je potrebné vykonať klinické vyšetrenie vrátane ďalšieho MRI vyšetrenia (pozri body 4.2 a 4.4 „Zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom – ARIA“).

Odporúčania na prerušenie dávkovania a ukončenie liečby u pacientov s ARIA

Ak sa vyskytnú prípady ARIA-H, je to často v prítomnosti ARIA-E a liečia sa tiež ako ARIA-E. Odporúčania týkajúce sa prerušenia dávkovania a ukončenie liečby u pacientov s ARIA-E a ARIA-H sú uvedené v tabuľke č.1 (pozri časť 4.2).

Liečba donanemabom sa má natrvalo ukončiť v prípade, ak sa vyskytne závažná ARIA-E, závažná ARIA-H, intracerebrálna hemorágia väčšia ako 1 cm alebo opakujúce sa klinicky symptomatické či rádiografické stredne závažné až závažné príhody ARIA.

Rádiografická závažnosť

Rádiografická závažnosť ARIA súvisiaca s donanemabom bola klasifikovaná podľa kritérií uvedených v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Kritériá pre MRI klasifikáciu ARIA

Typ ARIA	Rádiografická závažnosť		
	Mierna	Stredne závažná	Závažná
ARIA-E	FLAIR hyperintenzita obmedzená na mozgovú ryhu a/alebo bielu hmotu kortikálne/subkortikálne na jednom mieste < 5 cm.	FLAIR hyperintenzita 5 až 10 cm v jednom najväčšom rozmere alebo na viac ako 1 mieste postihnutia, každom < 10 cm.	FLAIR hyperintenzita > 10 cm so súvisiacim gyrálnym opuchom a vymazaním mozgových rýh. Možno zaznamenať jedno alebo viac oddelených/autonómnych miest postihnutia.
ARIA-H mikrohemorágia	≤ 4 nové mikrohemorágie	5 - 9 nové mikrohemorágie	≥ 10 nové mikrohemorágie
ARIA-H povrchová sideróza	1 nová alebo rozšírená oblasť povrchovej siderózy	2 nové alebo rozšírené oblasti povrchovej siderózy	> 2 nové alebo rozšírené oblasti povrchovej siderózy

Skratky: FLAIR = *fluid-attenuated inversion recovery* (tekutinou oslabené inverzné obnovenie); ARIA-E = *amyloid-related imaging abnormalities-oedema/effusions* (odchýlky v zobrazení súvisiace s amyloidom:edémy/efúzie); ARIA-H = *amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage/hemosiderin deposition* (odchýlky v zobrazení hemorágie/hemosiderínovej depozície súvisiace s amyloidom)

Stav nositeľa ApoE ε4 a riziko ARIA

Nositelia génu pre ApoE ε4 majú vyššiu frekvenciu (homozygoti vyššiu ako heterozygoti) ARIA-E a ARIA-H, vrátane závažných a symptomatických ARIA, v porovnaní s ľuďmi, ktorí nie sú nosičmi. Donanemab je kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú ApoE ε4 homozygoti (pozri časť 4.1). Vyšetrenie prítomnosti alely ApoE ε4 je potrebné vykonať pred začatím liečby, aby bolo možné posúdiť riziko rozvoja ARIA (pozri časť 4.2). Pred genetickým testovaním musia predpisujúci lekári prediskutovať s pacientmi riziko vzniku ARIA naprieč jednotlivými genotypmi.

Zvýšené riziko intracerebrálnej hemorágie.

Pri zvažovaní použitia donanemabu u pacientov s faktormi naznačujúcimi zvýšené riziko intracerebrálnej hemorágie je potrebná opatrnosť.

U pacientov liečených donanemabom sa vyskytli intracerebrálne hemorágie s priemerom väčším ako 1 cm, vrátane fatálnych prípadov (pozri bod 4.8).

Súbežná antitrombotická liečba

Pri vstupe do klinických štúdií s donanemabom bolo povolené používanie antitrombotických liekov (kyseliny acetylsalicylovej, iných antiagregancií alebo antikoagulancií).

U pacientov, ktorí dostávali donanemab a antitrombotikum (kyselinu acetylsalicylovú, iné antiagreganciá alebo antikoagulanciá), nebola zvýšená frekvencia ARIA. Počet prípadov a limitovaná expozícia antitrombotikám bez kyseliny acetylsalicylovej obmedzujú definitívne závery a odporúčania o riziku ARIA alebo intracerebrálnej hemorágie u pacientov užívajúcich antitrombotiká.

Keďže sa u pacientov užívajúcich donanemab a u pacientov užívajúcich antitrombotické liekov počas liečby donanemabom pozorovali intracerebrálne hemorágie v priemere väčšie ako 1 cm, je aj naďalej potrebné podávanie antitrombotík alebo trombolytických liekov (napr. aktivátora tkanivového plazminogénu) pacientovi, ktorý sa už lieči donanemabom.

- Ak je potrebné začať antikoagulačnú liečbu počas liečby donanemabom (napríklad incidenčná arteriálna trombóza, akútna pľúcna embólia alebo iné život ohrozujúce indikácie), potom sa má liečba donanemabom prerušiť. Liečba donanemabom sa môže znova obnoviť, ak už antikoagulačná liečba nie je lekárske indikovaná. Súbežné podávanie kyseliny acetylsalicylovej a inej antiagregačnej liečby je povolené.
- I keď bola v klinických štúdiách len obmedzená expozícia trombolytikám, existuje pravdepodobné riziko závažného intrakraniálneho krvácania v dôsledku súbežného užívania s trombolytikami. Je potrebné vyhnúť sa používaniu trombolytík s výnimkou bezprostredne život ohrozujúcich indikácií bez alternatívnej liečby (napr. pľúcna embólia s hemodynamickým kompromitovaním), keď prínosy môžu prevážiť riziká. Prínosy a riziká liečby majú byť individuálne prehodnotené odborným lekárom a pacientom.

ARIA môže spôsobovať ložiskové neurologické deficity podobné tým, ktoré boli pozorované pri ischemickej cievnnej mozgovej príhode. Lekári, ktorí liečia ischemickú cievnú mozgovú prírodu majú pred podaním trombolytickej liečby pacientovi liečenému donanemabom zvážiť, či takéto príznaky môžu byť následkami ARIA. MRI vyšetrenie alebo identifikácia vaskulárnej oklúzie môže pomôcť rozpoznať, že etiológiou je skôr ischemická cievná mozgová príhoda než ARIA a môže informovať o použití trombolytík alebo vykonaní trombektómie, ak je to vhodné.

Liečba donanemabom sa nesmie začať u pacientov, ktorí sú na pokračujúcej antikoagulačnej liečbe (pozri časť 4.3).

Ďalšie rizikové faktory ARIA a intracerebrálnych hemorágií

V klinických hodnoteniach donanemabu nebola bezpečnosť donanemabu stanovená u pacientov, ktorých MRI vyšetrenie pred začiatkom liečby preukázalo výskyt ARIA-E, viac ako 4 mikrohemorágie, viac ako 1 oblasť superficiálnej siderózy, závažné ochorenie bielej hmoty alebo intracerebrálnu hemorágiu väčšiu ako 1 cm (pozri časť 4.3).

Vyššia frekvencia výskytu ARIA bola taktiež pozorovaná u pacientov, ktorí mali pred liečbou cerebrálne mikrohemorágie a/alebo superficiálnu siderózu. Liečba donanemabom je kontraindikovaná u pacientov s predchádzajúcou superficiálnou siderózou a u pacientov s viac ako 4 mikrohemorágiami pred začiatkom liečby (pozri časť 4.3).

Prítomnosť alely ApoE ϵ 4 je spojená s cerebrálnou amyloidovou angiopatiou (CAA), ktorá je spojená so zvýšeným rizikom intracerebrálnych hemorágií.

Individuálny pomer prínosu a rizika na základe patológie tau proteínu

Pomer prínosu a rizika môže závisieť od hladiny vstupného tau proteínu. Numericky vyššia hladina účinnosti bola pozorovaná u pacientov s nízkym až stredným tau v porovnaní s vysokým tau (pozri časť 5.1). Klinická účinnosť u pacientov so žiadnou alebo veľmi nízkou hladinou tau nebola ešte stanovená. Výsledky testovania patológie tau, ak sa uskutočnilo, sa majú zväžiť pri individuálnych diskusiách o pomere prínosu a rizika u pacienta.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sa pri podávaní donanemabu vyskytovali často (pozri bod 4.8). Tieto reakcie môžu byť menej často závažné alebo život ohrozujúce a/alebo môžu zahŕňať anafylaxiu. Typicky sa objavujú počas infúzie alebo do 30 minút po jej podaní. Medzi prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu patriť erytém, zimnica, nevoľnosť, vracanie, potenie, bolesť hlavy, tlak na hrudi, dýchavičnosť a zmeny krvného tlaku.

V prípade závažných reakcií súvisiacich s infúziou alebo podľa klinickej indikácie je potrebné podávanie donanemabu okamžite ukončiť a začať s vhodnou liečbou.

Imunogenita

V klinických, placebom kontrolovaných štúdiách sa u 88,1 % pacientov liečených donanemabom vyvinuli protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) a u všetkých pacientov s ADA sa vyskytli neutralizačné protilátky. U všetkých pacientov, ktorí hlásili reakcie súvisiace s infúziou, sa vyskytli ADA. Vyšší titer ADA súvisel so zvýšeným výskytom reakcií súvisiacich s infúziou/s bezprostrednými prípadmi hypersenzitivity.

Pacienti vylúčení z klinických skúšaní (pozri tiež časť 5.1)

Pacienti s Downovým syndrómom môžu mať zvýšené riziko výskytu príhod súvisiacich s CAA a ARIA. Pacienti s Downovým syndrómom neboli zahrnutí do klinických štúdií s donanemabom. Bezpečnosť a účinnosť donanemabu u týchto pacientov nie je známa.

Sodík

Tento liek obsahuje 46 mg sodíka v 1 400 mg dávke, čo podľa WHO (*World health organization – WHO*) zodpovedá 2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka u dospelého.

Pri príprave injekčného roztoku s 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného sa bude množstvo sodíka pochádzajúceho z roztoku na riedenie chloridu sodného pohybovať v rozsahu od 53 mg (u 350 mg dávky zriedenej na 10 mg/ml) do 956 mg (u 1 400 mg dávky zriedenej na 4 mg/ml), čo podľa WHO zodpovedá 3 % – 48 % odporúčaného maximálneho denného príjmu. Ide o dodatočné množstvo, ktoré pochádza z lieku.

Polysorbát 80

Tento liek obsahuje 16 mg polysorbátu 80 v každej 1 400 mg dávke, čo zodpovedá približne 0,23 mg/kg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe charakteristických vlastností donanemabu sa neočakávajú žiadne farmakokinetické liekové interakcie.

U pacientov užívajúcich donanemab boli pozorované ARIA-H a intracerebrálne hemorágie s priemerom väčším ako 1 cm. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť pri zvažovaní podania antitrombotík, pretože riziko intracerebrálnej hemorágie pri súčasnom podávaní s donanemabom môže byť zvýšené (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie je žiadne alebo len obmedzené množstvo údajov o používaní donanemabu u tehotných žien. Prístup založený na váhe dôkazov neindikuje priame ani nepriame škodlivé účinky týkajúce sa reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie sa počas gravidity vyhnúť užívaniu donanemabu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa donanemab vylučuje do ľudského materinského mlieka. Je známe, že sa humánný imunoglobulín G (IgG) v priebehu prvých dní po pôrode vylučuje do materinského mlieka, hneď potom jeho množstvo klesá na nízke koncentrácie, a preto počas tohto krátkeho obdobia nemožno vylúčiť riziko pre dojčené deti. Potom sa užívanie donanemabu počas dojčenia môže zväziť iba v prípade, ak je to klinicky potrebné.

Fertilita

Nie sú žiadne údaje o účinkoch donanemabu na ľudskú fertilitu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách za účelom testovania donanemabu na potenciálne poruchy fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Donanemab má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje vtedy, ak sa vyskytnú neurologické deficity, napríklad poruchy videnia, poruchy vedomia a záchvaty (časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

V placebom kontrolovanej pivothnej klinickej štúdiu u pacientov s miernou kognitívnou poruchou spôsobenou Alzheimerovou chorobou alebo miernou demenciou spôsobenou Alzheimerovou chorobou (pozri časť 5.1), dostalo celkovo 853 dospelých jedincov aspoň jednu dávku donanemabu. Z týchto účastníkov 710 patrilo do indikovanej populácie (ApoE ϵ 4 heterozygoti a nenosiči).

Na základe statusu nositeľa ApoE ϵ 4 bolo z pacientov liečených donanemabom 29,9 % (255/853) nenosičov, 53,0 % (452/853) boli heterozygoti a 16,8 % (143/853) boli homozygoti. S výnimkou prípadov ARIA bol bezpečnostný profil podobný naprieč genotypmi.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) a bolesť hlavy (14,6 %). Najvýznamnejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli: závažné ARIA-E (1,3 %), závažné ARIA-H (0,3 %) a závažná hypersenzitivita vrátane reakcií súvisiacich s infúziou (0,4%). Anafylaxia bola hlásená menej často (0,4 %) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií s donanemabom (tabuľka č. 3) sú uvedené v triede orgánových systémov podľa MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom prvé sú najčastejšie reakcie. Okrem toho zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú reakciu sa zakladá na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} mikrohemorágia povrchová sideróza bolesť hlavy	intrakraniálna hemorágia ^c	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nauzea vracanie	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia súvisiaca s infúziou ^d hypersenzitivita	anafylaktická reakcia

^a Hodnotené podľa MRI.

^b Príznaky môžu zahŕňať bolesť hlavy, zmätenosť, nauzeu, vracanie, poruchu rovnováhy, závrat, triašku, poruchy videnia, poruchy reči, zhoršené kognitívne funkcie, zmenu vedomia a záchvaty.

^c Zahŕňa subdurálny hematóm, subarachnoidálnu hemorágiu, cerebrálnu hemorágiu, hemoragickú cievnu mozgovú príhodu a cerebrovaskulárnu príhodu.

^d Prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou a hypersenzitivita môžu zahŕňať erytém, zimnicu, nauzeu, vracanie, potenie, bolesť hlavy, tlak na hrudníku, dyspnoe a zmeny krvného tlaku.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom v indikovanej populácii

V pivotnej placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bol donanemab podávaný v dávkovacom režime 700 mg každé 4 týždne počas prvých 3 dávok a následne 1 400 mg každé 4 týždne, boli ARIA (ARIA-E alebo ARIA-H) pozorované u 33 % (234/710) pacientov - heterozygotov a nenosičov liečených donanemabom, v porovnaní s 13,5 % (98/728) pacientov – heterozygotov a nenosičov v skupine užívajúcich placebo. Závažné prípady ARIA boli hlásené u 1,4 % (10/710) pacientov liečených donanemabom. Fatálne prípady ARIA spôsobené donanemabom sa v pivotnej štúdii vyskytli menej často (0,4%, traja pacienti). Klinické príznaky súvisiace s ARIA-E ustúpili u približne 80 % pacientov. K príznakom ARIA-E môžu patriť bolesť hlavy, zmätenosť, nauzea, vracanie, porucha rovnováhy, závrat, triaška, poruchy videnia, poruchy reči, zhoršené kognitívne funkcie, zmena vedomia a záchvaty.

ARIA-E boli pozorované u 20,6 % (146/710) pacientov – heterozygotov a nenosičov liečených donanemabom v porovnaní s 1,8 % (13/728) pacientov užívajúcich placebo. Maximálna rádiografická závažnosť ARIA-E bola mierna u 6,2 % (44/710) pacientov, stredne závažná u 12,7 % (90/710) pacientov a závažná u 1,4 % (10/710) pacientov. Symptomatická ARIA-E bola hlásená u 5,6 % (40/710) pacientov v pivotnej štúdii liečených donanemabom. Stredná hodnota času do vyliečenia ARIA-E bola približne 8,3 týždňa. U pacientov liečených donanemabom s ARIA-E sa približne u 24,3 % (35/144) vyskytlo viacero prípadov ARIA-E.

ARIA-H boli pozorované u 27,6 % (196/710) pacientov – heterozygotov a nenosičov alely ApoE ε4 liečených donanemabom v porovnaní s 12,2 % (89/728) pacientov s placebom. Maximálna rádiografická závažnosť ARIA-H bola mierna u 14,4 % (102/710) pacientov, stredne závažná u 5,5 % (39/710) pacientov a závažná u 7,6 % (54/710) pacientov. Symptomatické ARIA-H boli hlásené u 1,1 % (8/710) pacientov liečených donanemabom v porovnaní s 0,3 % (2/728) pacientov s placebom. Izolované ARIA-H (t.j. ARIA-H u pacientov, u ktorých sa nevyskytli aj ARIA-E) boli pozorované u 12,4 % (88/710) donanemabom liečených pacientov v porovnaní s 11,5 % (84/728) pacientov s placebom. U pacientov liečených donanemabom s ARIA-H sa približne u 35,9 % (70/195) účastníkov vyskytlo viacero prípadov ARIA-H.

Väčšina prvých rádiografických prípadov ARIA v placebom kontrolovaných štúdiách sa vyskytli na začiatku liečby (do 24 týždňov od začiatku liečby), hoci ARIA sa môžu vyskytnúť hocikedy a u pacientov sa môže vyskytnúť viac ako jedna epizóda.

V prípade ARIA-E sa môže zväziť podporná liečba vrátane kortikosteroidov, avšak účinnosť liečby ešte nebola stanovená.

Intrakraniálna hemorágia u indikovanej populácii

Intrakraniálna hemorágia bola hlásená u 1,4 % (10/710) pacientov, heterozygotov a nenosičov po liečbe donanemabom v porovnaní s 0,8 % (6/728) pacientov s placebom. Z týchto prípadov bola intracerebrálna hemorágia väčšia ako 1 cm pozorovaná u 0,4 % (3/710) pacientov liečených donanemabom a u 0,3 % (2/728) pacientov liečených placebom. Okrem toho bola u pacienta s povrchovou siderózou liečeného donanemabom v pivotnej štúdii, hlásená fatálna ARIA-H so súbežnou intracerebrálnou hemorágiou.

Stav nositeľa ApoE ε4 a riziko ARIA

V pivotnej štúdii bol celkový výskyt ARIA nižší u pacientov, ktorí neboli nosičmi (24,7 % donanemab oproti 12,0 % placebo) a u heterozygotov (37,6 % donanemab oproti 14,1 % placebo) ako u homozygotov (55,9 % donanemab oproti 21,9 % placebo). Medzi pacientmi užívajúcimi donanemab sa ARIA-E vyskytli u 15,7 % nenosičov a u 23,2 % heterozygotov v porovnaní s 41,3 % homozygotov. Symptomatické ARIA-E sa vyskytli u 3,9 % nenosičov a u 6,6 % heterozygotov, v porovnaní s 8,4 % homozygotov. ARIA-H sa vyskytli u 18,8 % a u 32,5 % heterozygotov, v porovnaní s 50,3 % homozygotov. Symptomatické ARIA-H sa vyskytli u 0,4 % nenosičov, u 1,5 % heterozygotov a 1,4 % homozygotov. Závažné ARIA sa vyskytli u 0,8 % nenosičov a u 1,8 % heterozygotov v porovnaní s 2,8 % homozygotov.

Reakcie súvisiace s infúziou v indikovanej populácii

V pivotnej, placebom kontrolovanej štúdii boli reakcie súvisiace s podaním infúzie pozorované u 8,3 % pacientov liečených donanemabom v porovnaní s 0,4 % pacientov s placebom. Anafylaktická reakcia bola hlásená menej často (0,4 %). Závažné reakcie súvisiace s infúziou alebo hypersenzitivita sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených donanemabom v porovnaní s 0,1 % pacientov s placebom.

Všetci pacienti, ktorí hlásili reakcie súvisiace s infúziou, mali ADA. Vyšší titer ADA súvisel so zvýšeným výskytom reakcií súvisiacich s infúziou/s bezprostrednými prípadmi hypersenzitivity.

Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou a hypersenzitívnych reakcií sa vyskytla počas podávania prvých 4 dávok donanemabu, hoci sa môžu vyskytovať kedykoľvek. Dôvod na ukončenie liečby u donanemabom liečených pacientov zahŕňal IRR (3,5 %), hypersenzitivitu (0,6 %) a anafylaktickú reakciu (0,4 %), avšak v skupine s placebom sa nevyskytlo žiadne ukončenie liečby z tohto dôvodu.

Opakované nasadenie liečby viedlo k ďalším prípadom IRR/hypersenzitivity asi u 46,9 % pacientov, pričom závažnosť a typ príznakov boli obvykle podobné tým počiatočným.

Preventívna medikácia pred podaním ďalších infúzií nezabránila recidíve IRR.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia vigilancie Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov, Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Podané boli jednotlivé dávky do 40 mg/kg (približne 2 800 mg u osoby s hmotnosťou 70 kg). ARIA-E sa vyskytla u 2 zo 4 pacientov, ktorým bola táto dávka podaná, a potom ustúpila. V prípade predávkovania sa môže v prípade potreby začať s MRI monitorovaním a podpornou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, iné liečivá proti demencii, ATC kód: N06DX05

Mechanizmus účinku

Donanemab je monoklonálna protilátka imunoglobulínu gama 1 (IgG1) s vysokou afinitou k modifikovanej, N-terminálnej skrátenej forme amyloidu beta (N3pE A β). N3pE A β je prítomný v mozgových amyloidových plakoch v nízkych hladinách a neobjavuje sa v plazme ani CSF. Donanemab sa viaže na N3pE A β a pomáha odstraňovať plak pomocou mikrogliami sprostredkovanej fagocytózy.

Farmakodynamické účinky

Percento pacientov liečených donanemabom, ktorí dosiahli klírens amyloidu (t. j. menej ako 24,1 centiloidov) v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ 2, bolo 32,5 % v 24. týždni, 69,5 % v 52. týždni a 80,8 % v 76. týždni v indikovanej populácii.

V klinickej štúdiu TRAILBLAZER-ALZ 2 bol rozdiel medzi donanemabom a placebom v zmene hladiny amyloidu oproti východiskovej hodnote v 76. týždni štatisticky významný v indikovanej populácii (-89,24 centiloidov).

V štúdiu TRAILBLAZER-ALZ 6 bolo pozorované podobné zníženie amyloidového plaku v 24. týždni pri dávkovacom režime 350/700/1 050 mg, následne 1 400 mg každé 4 týždne, v porovnaní s dávkovacím režimom 700 mg pri prvých troch infúziách a následne 1 400 mg každé 4 týždne, ktorý bol skúmaný v pivotnej štúdiu.

Expozícia donanemabu klesala so zvyšujúcim sa titrom ADA. Pokles amyloidu-beta bol zistený nezávisle od titra ADA. Nebola spozorovaná žiadna súvislosť medzi prítomnosťou ADA a výsledkami na iADRS a CDR-SB (pozri tiež časť 4.4, 4.8 a 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Fáza III štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2

Bezpečnosť a účinnosť donanemabu sa hodnotila vo fáze III (TRAILBLAZER-ALZ 2) štúdie. Bola to dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia v paralelných skupinách, u pacientov vo veku 60 až 85 rokov so včasnou symptomatickou AD (mierna kognitívna porucha - *Mild Cognitive Impairment* MCI) spôsobená AD alebo miernou AD demenciou, MMSE skóre 20 až 28 vrátane) a dôkazom o patológii amyloidu beta potvrdenej skenom amyloidu PET. Účastníci štúdie mali dôkaz o patologickom ukladaní tau aj na flortaucipirovom PET skene.

V tejto štúdiu bolo 1 736 pacientov randomizovaných 1:1, aby dostávali 700 mg donanemabu každé 4 týždne v prvých 3 dávkach a potom 1 400 mg každé 4 týždne v intravenózne infúzii (N = 860), alebo placebo (N = 876) v celkovom trvaní 72 týždňov. 1447 (83,4 %) pacientov v uvedenej populácii bolo randomizovaných. V dávkovaní sa pokračovalo až do ukončenia štúdie alebo do odstránenia amyloidového plaku, čo je definované ako preukázanie hladiny plaku v hodnote menej ako 25 centiloidov u dvoch po sebe nasledujúcich amyloidových PET skenov alebo jeden PET sken vykazujúci hladinu plaku v hodnote menej ako 11 centiloidov. Okrem toho bol pri ARIA súvisiacej s

liečbou povolený odklad dávky. Ak bola pacientom už pri zaradení do štúdie podávaná symptomatická liečba (inhibitory acetylcholinesterázy - *acetylcholinesterase inhibitors (AChEI)* a/alebo inhibítor N-metyl-D-aspartátu, memantín), táto liečba môže pokračovať. Symptomatická liečba môže byť počas štúdie pridaná alebo môže pokračovať, podľa toho, ako sa skúšajúci lekár rozhodne. Štúdia vylúčila pacientov s už existujúcou ARIA-E, viac ako 4 mikrohemorágiami, viac ako 1 oblasťou povrchovej siderózy, akoukoľvek intracerebrálnou hemorágiou, väčšou ako 1 cm alebo so závažným ochorením bielej mozgovej hmoty.

Na začiatku liečby bol priemerný (SD) vek 73 (6,2) rokov, s rozsahom 59 až 86 rokov, s priemernou (SD) vstupnou hmotnosťou 71,7 kg (15,7), s postupnou a progresívnou zmenou funkcie pamäte počas najmenej 6 mesiacov a s priemerným (SD) skóre krátkeho vyšetrenia duševného stavu (*Mini-Mental State Examination - MMSE*) s hodnotou 22,29 (3,88). Na začiatku štúdie malo 59,4 % MMSE skóre < 24. Z toho bolo 57,4 % žien, 91,5 % belochov, 5,7 % bolo z hispánskej alebo latinskoamerickej etnickej skupiny, 6,0 % bolo ázijcov a 2,3 % černochoch. Z celkového počtu randomizovaných pacientov bolo 29 % nenosičov ApoE ϵ 4, 54 % bolo heterozygotov a 17 % bolo homozygotov. 55,6 % pacientov užívalo AChEI a 20,3 % memantín. 61,0 % pacientov užívalo AChEI alebo memantín. Priemerné (SD) hodnoty centiloidov amyloidu na začiatku štúdie boli 102,5 (34,5). 68,2 % bolo v nízkej až stredne závažnej kategórii tau a 31,8 % bolo vo vysokej kategórii tau. Liečbu v štúdiu prerušilo 24,7 % pacientov. Z nich bolo 29,3 % pacientov v skupine liečených donanemabom a 20,1 % pacientov v skupine s placebom.

Existovali dve populácie primárnej analýzy založené na zobrazovaní tau PET pri skríningu s flortaucipírom: 1) populácia s nízkou-strednou hladinou tau a 2) celková populácia (populácia s nízkou-strednou a vysokou hladinou tau).

Primárny cieľový parameter účinnosti bola zmena v poznávacej schopnosti a funkcii podľa nameraného skóre integrovanej stupnice hodnotenia Alzheimerovej choroby (*integrated Alzheimer's Disease Rating Scale - iADRS*) od začiatku liečby do 76. týždňa. Škála iADRS je integrované hodnotenie poznávacích schopností a každodenných činností pozostávajúcich z dvoch položiek z podstupnice kognitívneho hodnotenia Alzheimerovej choroby (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale - ADAS-Cog₁₃*: rozsah skóre 0-85) a z Kooperatívnych štúdií Alzheimerovej choroby (*Alzheimer's Disease Cooperative Study*) – čo je stupnica inštrumentálnych aktivít každodenného života (*instrumental Activities of Daily Living - ADCS-iADL*: rozsah skóre 0-59), ktorá meria hlavné výkonnostné domény naprieč klinickým kontinuom Alzheimerovej choroby. Celkové skóre sa pohybuje od 0 do 144, pričom nižšie skóre odzrkadľuje horší kognitívny a funkčný výkon. Ďalšie cieľové parametre účinnosti zahŕňali súhrn políčok na stupnici hodnotenia klinickej demencie (*Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes - CDR-SB*), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL.

Dôležité zistenia zo štúdie pre indikovanú populáciu v post hoc analýze s použitím konzervatívnej metódy na spracovanie chýbajúcich údajov sú uvedené v tabuľke 4 nižšie.

Pre celkovú populáciu pri použití rovnakej konzervatívnej metódy boli rozdiely medzi donanemabom a placebom v zmene oproti východiskovej hodnote v iADRS 2,38 (95% CI; 0,985; 3,782) a v CDR-SB bol -0,61 (95% CI; -0,850; -0,366). Účinok bol podobný v celkovej a indikovane obmedzenej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky analýzy účinnosti štúdie donanemabu TRAILBLAZER-ALZ 2 v 76. týždni v indikovanej populácii (heterozygoti a nenosiči alely ApoE ε4) pri použití konzervatívnej metódy pre prácu s chýbajúcimi údajmi^a

Klinický cieľový parameter	Pacienti, ktorí nie sú nosičmi APOE ε4 a heterozygoti	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Priemerná východisková hodnota (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Zmena LS priemeru oproti východiskovej hodnote	-10,82	-13,47
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)	2,65 (1,04; 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Priemerná východisková hodnota (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Zmena LS priemeru oproti východiskovej hodnote	1,73	2,42
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)	-0,69 (-0,95; -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Priemerná východisková hodnota (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Zmena LS priemeru oproti východiskovej hodnote	5,67	7,03
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)	-1,35 (-2,19; -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Priemerná východisková hodnota (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Zmena LS priemeru oproti východiskovej hodnote	-4,91	-6,37
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)	1,46 (0,50; 2,42)	

Skratky: ApoE ε4 = alela podtypu 4 génu kódujúceho apolipoproteín triedy E; CDR-SB = Stupnica hodnotenia klinickej demencie Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; CI = interval spoľahlivosti; Dona = donanemab; iADRS = integrovaná stupnica hodnotenia Alzheimerovej choroby; LS = metóda najmenších štvorcov (Least Squares); MMRM = zmiešaný model pre opakované merania (Mixed Model for Repeated Measures); N = počet účastníkov; SD = štandardná odchýlka.

^a Analýzy vykonané na populácii ITT (populácia s úmyslom liečiť, *Intent -to-Treat*), ktorá zahŕňala všetkých randomizovaných účastníkov; Post hoc analýzy citlivosti pomocou konzervatívnych metód pre prácu s chýbajúcimi údajmi (viacnásobná imputácia počítajúca v prípade chýbajúcich údajov s údajmi kontrolného ramena).

V populácii s nízkym až stredným tau

V populácii s nízkym až stredným tau (588 pacientov užívajúcich donanemab oproti 594 pacientom užívajúcim placebo), pri použití konzervatívnej metódy chýbajúcich údajov, bol priemerný rozdiel získaný metódou najmenších štvorcov (LS) medzi donanemabom a placebo 3,15 (32,2 %) (95 % CI, 1,738; 4,557) pre iADRS a -0,61 (32,0 %) (95 % CI, -0,891; -0,330) pre CDR-SB v 76. týždni.

Populácia s vysokým tau

V post-hoc analýze pri populácii s vysokým tau (271 pacientov užívajúcich donanemab oproti 281 pacientov s placebo), pri použití konzervatívnej metódy pre spracovanie chýbajúcich údajov, bol priemerný rozdiel LS medzi donanemabom a placebo 0,41 (2,1 %) (95 % CI, -2,518; 3,338) pre iADRS a -0,54 (16,0 %) (95 % CI, -1,014; 0,066) pre CDR-SB v 76. týždni.

Štúdia fázy 3 TRAILBLAZER-ALZ 6

Dávkovací režim donanemabu 350/700/1 050 mg, nasledovaný 1 400 mg každé 4 týždne, bol hodnotený v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6) u dospelých s včasnou symptomatickou Alzheimerovou chorobou (MCI v dôsledku Alzheimerovej choroby alebo mierna demencia pri Alzheimerovej chorobe, skóre MMSE od 20 do 28 vrátane) a s dôkazom patológie beta-amyloidu potvrdeným amyloid PET vyšetrením.

843 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1:1:1 do štyroch dávkovacích režimov donanemabu počas celkového trvania 72 týždňov: 700 mg pri prvých troch infúziách, následne 1 400 mg každé 4 týždne (n = 207), alebo jeden z troch alternatívnych dávkovacích režimov donanemabu (vrátane režimu 350/700/1 050 mg, následne 1 400 mg každé 4 týždne; n = 212), pričom celkové množstvo podaného liečiva bolo vo všetkých režimoch rovnaké.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol podiel účastníkov s akýmkoľvek výskytom ARIA-E do 24. týždňa. Výsledky ukázali, že u 14 % pacientov užívajúcich režim 350/700/1 050 mg, následne 1 400 mg každé 4 týždne, sa ARIA-E vyskytla do 24. týždňa, v porovnaní s 24 % pacientov užívajúcich režim 700/700/700 mg, následne 1 400 mg každé 4 týždne, čo predstavuje 41 % nižšie relatívne riziko. Podobné zníženie amyloidového plaku bolo pozorované v 24. týždni vo všetkých dávkovacích režimoch.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s donanemabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe Alzheimerovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Donanemab je určený iba na intravenózne podanie.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní prechádza donanemab dvojfázovou elimináciou. Centrálny distribučný objem je 3,36 l s 18,7 % inter-individuálnou variabilitou. Periférny distribučný objem je 4,83 l, s 93,9 % inter-individuálnou variabilitou. V klinickej farmakologickej štúdií bol pozorovaný pomer cerebrospinálnej tekutiny k sérovej koncentrácii približne 0,2 %.

Biotransformácia

Donanemab je monoklonálna protilátka a očakáva sa, že sa rozloží na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami rovnakým spôsobom ako endogénny IgG, takže nedochádza k žiadnej metabolickej inhibícii ani indukcii enzymatických dráh. Neočakáva sa, že by bol donanemab metabolizovaný skupinou enzýmov cytochrómu P450, ktoré sú zodpovedné za metabolizmus a elimináciu malých molekúl, a preto sa neočakáva ani vznik aktívnych metabolitov.

Eliminácia

Polčas rozpadu donanemabu je približne 12,1 dní. Klírens donanemabu bol 0,0255 l/h (24,9 % interindividuálnej variability).

Linearita/nelinearita

Donanemab vykazoval zvýšenie úmerné dávke a časovú linearitu v sérovej expozícii v rozsahu dávok 350 mg až 1 400 mg.

Iné podstatné faktory

Farmakokinetika donanemabu nebola ovplyvnená vekom (54-88), pohlavím (55,0 % žien) ani rasou (89,9 % belochov, 6,3 % ázijcov, 2,9 % černochovo a 0,3 % amerických indiánov ani iných). Hoci sa zistilo, že telesná hmotnosť (rozsah 39 až 157 kg, priemer 74 kg) má vplyv na klírens aj na distribučný objem, výsledné zmeny neodporúčajú potrebu úpravy dávky.

Imunogenita

Klírens donanemabu lineárne stúpala s log (titer ADA). Toto zvýšenie klírensu s titrom malo za následok 17 % zníženie $AUC_{\tau,SS}$ a 31 % zníženie koncentrácie lieku pred ďalšou dávkou ($C_{trough,ss}$) (pozri časti 4.4 a 5.1). Hoci expozícia donanemabu klesala so zvyšovaním titra ADA, vývoj ADA nesúvisel so stratou klinickej účinnosti donanemabu.

Poruchy funkcie obličiek a pečene

Podľa analýzy PK populácie nemali poruchy funkcie obličiek a pečene vplyv na PK donanemabu. U pacientov s poruchami funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávky.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Analýza modelu založeného na vzťahu expozícia–odpoveď preukázala, že liečba donanemabom súvisela so spomalením klinickej progresie na škále iADRS a CDR-SB. Taktiež bola pozorovaná súvislosť medzi redukciou beta-amyloidného plaku oproti východiskovému stavu a klinická zmena na škále iADRS a CDR-SB.

Okrem toho bola na základe modelu preukázaná súvislosť medzi liečbou donanemabom a ARIA-E a boli identifikované také rizikové faktory, ako genotyp ApoE $\epsilon 4$, množstvo vstupných mikrohemorágií a prítomnosť povrchovej siderózy pred zahájením liečby.

Počas obdobia mimo liečby sa hodnoty amyloidu PET začali zvyšovať s priemernou rýchlosťou 2,80 centiloidov/rok.

Pri jednotlivých dávkach od 350 do 2 800 mg (približne dvojnásobok dávky 1 400 mg pre 70 kg telesnej hmotnosti, ktorá bola skúmaná v kľúčovej štúdií) a pri opakovanom podávaní dávok od 350 do 1 400 mg sa expozícia (C_{max} a AUC) zvyšovala úmerne. Podobná expozícia bola pozorovaná pri dávkovacom režime donanemabu 350/700/1 050 mg, následne 1 400 mg každé 4 týždne, v porovnaní s režimom 700 mg pri prvých troch infúziách a následne 1 400 mg každé 4 týždne, ktorý stanovil klinickú účinnosť v pivotnej štúdií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka. Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by testovali karcinogénny, genotoxický, reprodukčne toxický alebo fertilitu ovplyvňujúci potenciál donanemabu.

Hodnotenie všetkých dát podľa váhy dôkazov vrátane hodnotenia cieľovej biológie (nachádzajúcej sa iba v usadených A β plakoch), charakteru produktu (vysoká špecifickosť molekuly monoklonálnej protilátky pre cieľ a zloženie prirodzene sa vyskytujúcich aminokyselín a monosacharidov), mechanizmu účinku (fagocytárne odstránenie amyloidového plaku v CNS) a nedostatočného účinku v toxikologických štúdiách, naznačujú nízky potenciál rizika reprodukčnej toxicity alebo karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina citrónová (E 330)
polysorbát 80 (E 433)
citrát sodný (E 331)
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Kisunla obsahuje polysorbát 80. Je známe, že polysorbáty zvyšujú rýchlosť extrakcie di-(2-etylhexyl) ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Materiály použité na prípravu a podanie dávky roztoku donanemabu nemajú obsahovať DEHP.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C) do doby použitia.

Môže sa najviac 3 dni uchovávať mimo chladničky pri izbovej teplote (menej ako 25 °C).

Liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajúte v mrazničke ani netraste.

Zriedený infúzny roztok

Pripravenú dávku roztoku ihneď použite.

Ak ju hneď nepoužijete, uchovávajúte dávku roztoku donanemabu v chladničke (2 °C až 8 °C) najdlhšie 72 hodín alebo pri izbovej teplote (menej ako 25 °C) najviac 12 hodín za predpokladu, že riedenie prebehlo za sterilných podmienok.

Čas uchovávania zahŕňa aj trvanie podania infúzie.

Dávku roztoku donanemabu neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kisunla sa dodáva v jednodávkovej 20 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I, s chlórbutylovou elastomérovou zátkou a hliníkovým tesnením s polypropylénovým uzáverom, jednotlivo zabalená v škatuľke.

Veľkosti balenia - 1 injekčná liekovka a viacnásobné balenie obsahujúce 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kisunla obsahuje polysorbát 80; preto sa na prípravu a podanie musia použiť vhodné materiály (pozri časť 6.2). Infúzny roztok donanemabu má pripraviť a podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník aseptickou technikou.

Približne 30 minút pred prípravou nechajte, aby sa teplota donanemabu vyrovnala izbovej teplote.

Ak to roztok a obal umožňuje, parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte donanemab, ak je zakalený alebo obsahuje viditeľné častice.

Po zriedení a príprave v injekčnom roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného (pozri tabuľku č. 5) sa donanemab podáva vo forme intravenózneho infúzie.

Tabuľka č. 5: Príprava donanemabu

Dávka Kisunly (mg)	Objem Kisunly (ml)	Objem injekčného roztoku (ml) chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	Konečný objem zriedeného roztoku na infúziu (ml)	Konečná koncentrácia zriedeného roztoku (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml až 67,5 ml	35 ml až 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) až 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml až 135 ml	70 ml až 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) až 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1 050mg	60 ml ^c	45 ml až 202,5 ml	105 ml až 262,5 ml	1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) až 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1 400mg	80 ml ^d	60 ml až 270 ml	140 ml až 350 ml	1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) až 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a konečná koncentrácia 4 mg/ml až 10 mg/ml

^b 2 injekčné liekovky Kisunly

^c 3 injekčné liekovky Kisunly

^d 4 injekčné liekovky Kisunly

Opatrne prevráťte infúzny vak, aby sa roztok premiešal.

Podávajte zriedený roztok po dobu najmenej 30 minút. Podajte celý infúzny roztok.

Na konci podávania infúzie prepláchnite hadičku injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.

Po podaní infúzie sledujte pacienta ešte najmenej 30 minút.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandsko.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. september 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

26. februára 2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.