

KISUNLA® (donanemab) ▼

Vodič za zdravstvene radnike

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Kisunla u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka Kisunla. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Ovaj dokument sadrži važne informacije koje će Vam pomoći u inicijalnom razgovoru s bolesnicima prilikom propisivanja donanemaba i praćenja liječenja. Treba ga pročitati zajedno sa sažetkom opisa svojstava lijeka. Edukacijski materijal sadrži vodič za zdravstvene radnike i kontrolni popis za liječnika koji propisuje lijek.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Ovaj je vodič namijenjen pružanju informacija zdravstvenim radnicima, uključujući propisivače i radiologe, o riziku i liječenju abnormalnosti na snimkama povezanih s nakupljanjem amiloida (engl. *amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA) i intracerebralnog krvarenja u bolesnika s ranom simptomatskom Alzheimerovom bolešću koji primaju lijek Kisunla (donanemab).

Za informacije koje su posebno relevantne za liječnike koji propisuju lijek prije i tijekom liječenja, pogledajte odjeljak pod naslovom "Kontrolni popis za liječnika koji propisuje lijek".

Svim bolesnicima koji se liječe donanemabom liječnik koji im je propisao lijek mora dati karticu za bolesnika i uputu o lijeku te ih savjetovati o riziku od razvoja ARIA i simptomima kojih treba biti svjestan. Bolesnici moraju biti obaviješteni da hitno prijave sve nove neurološke simptome svom liječniku koji im propisuje lijek ili, ako to nije moguće, bilo kojem drugom liječniku, uključujući svog liječnika opće prakse ili liječnika hitne pomoći. Liječnici koji propisuju lijek trebaju savjetovati bolesnike/njihove negovatelje da uvijek nose karticu za bolesnika sa sobom i pokažu je svim zdravstvenim radnicima, uključujući u hitnim slučajevima.

Da biste dobili kopije kartice za bolesnika, obratite se odjelu za medicinske informacije tvrtke Eli Lilly (012444124) ili medicinskom predstavniku tvrtke Lilly/osobi odgovornoj za medicinske poslove.

Pažljivo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za donanemab na poveznici:

<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kisunla/17890/>

Elektroničke kopije ovog vodiča i kartice za bolesnika možete pronaći na poveznici:

<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>

PROGRAM KONTROLIRANOG PRISTUPA LIJEKU

Radi promicanja sigurne i učinkovite primjene donanemaba, uvođenje liječenja kod svih bolesnika mora se provesti putem centralnog sustava za registraciju implementiranog u sklopu programa kontroliranog pristupa lijeku (engl. *Controlled Access Programme*, CAP).

Liječenje trebaju provoditi centri s

- multidisciplinarnim timom koji može procijeniti prikladnost liječenja donanemabom
- pristupom validiranoj metodi za procjenu patologije amiloida u mozgu
- pristupom testovima za status nositelja alela $\epsilon 4$ gena za apolipoprotein E (ApoE $\epsilon 4$)
- pristupom intravenskim infuzijama
- pristupom MR oslikavanju u planiranim i neplaniranim situacijama radi praćenja ARIA, i
- pristupom edukacijskim materijalima.

CAP-u se može pristupiti putem ove poveznice: <https://qa.alzheimers.lilly.com/>

Jedinstveni identifikator za lijek Kisunla treba zabilježiti u bolesnikovom medicinskom kartonu za prvu infuziju. Bez ovih informacija, bolesnik ne bi trebao primiti prvu infuziju donanemaba.

Sadržaj

KISUNLA® (donanemab)	
Što je donanemab	4
Indikacija.....	4
Kontraindikacije	4
Što je ARIA ¹⁻⁵	5
Simptomi ARIA-e.....	6
Privremeni prekid primjene i trajan prekid liječenja u bolesnika s ARIA	6
Istodobno liječenje antitromboticima.....	7
Kontrolni popis za liječnike koji propisuju lijek Kisunla (donanemab)	8
Reference	10

Što je donanemab?

Donanemab je imunoglobulinsko gama 1 (IgG1) monoklonsko protutijelo s visokim afinitetom za modificirani, N-terminalni skraćeni oblik amiloida beta (N3pE A β). N3pE A β prisutan je u amiloidnim plakovima u mozgu u niskim razinama te nije mjerljiv u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini. Donanemab se vezuje na N3pE A β i pospješuje uklanjanje plakova fagocitozom posredovanom mikroglija-stanicama.

Indikacija

Donanemab je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom blagog kognitivnog oštećenja i blage demencije uzrokovane Alzheimerovom bolešću (rana simptomatska Alzheimerova bolest), a koji su heterozigoti za alel ϵ 4 gena za apolipoprotein E (ApoE ϵ 4) ili nisu nositelji tog alela i koji imaju potvrđenu amiloidnu patologiju (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).

Testiranje na status ApoE ϵ 4 treba provesti prije početka liječenja donanemabom kako bi se utvrdio rizik od razvoja ARIA (vidjeti dijelove 4.1, 4.2 i 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka). Prije testiranja, bolesnici trebaju proći odgovarajuće savjetovanje i dati svoj pristanak u skladu s primjenjivim nacionalnim ili lokalnim smjernicama, ovisno o slučaju.

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 sažetka opisa svojstava lijeka Kisunla.
- Početni nalazi MR oslikavanja koji pokazuju prethodno intracerebralno krvarenje, više od 4 mikrokrvarenja, površinsku siderozu ili vazogeni edem (abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida - edem/izljevi (ARIA-E)) ili drugi nalazi koji ukazuju na cerebralnu amiloidnu angiopatiju (CAA) (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).
- Bolesnici s poremećajima krvarenja koji nisu pod odgovarajućom kontrolom.
- Uvođenje lijeka bolesnicima koji su na antikoagulacijskoj terapiji (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).
- Teška bolest bijele tvari mozga (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).
- Bolesnici sa slabo kontroliranom hipertenzijom.
- Stanja koja onemogućuju MR oslikavanje, uključujući klaustrofobiju ili prisutnost metalnih (feromagnetnih) implantata/srčanog elektrostimulatora.

Što je ARIA¹⁻⁵

ARIA, akronim za abnormalnosti na snimkama povezanih s nakupljanjem amiloida, posljedica je prisutnosti amiloida u stijenkama krvnih žila, poznatog kao CAA1. Većina bolesnika koji imaju Alzheimerovu bolest također pokazuje CAA tijekom neuropatološkog pregleda, što može dovesti do spontane ARIA i povezano je s povećanim rizikom od intracerebralnog krvarenja.^{2,3} Primjena monoklonskih protutijela usmjerenih protiv agregiranih oblika amiloida beta, kao što je donanemab, povećava rizik od ARIA. Ispitivanja su sugerirala da ARIA može biti uzrokovana poremećajem krvnih žila s CAA i da je rizik povećan klirensom amiloida beta iz tih žila, ali pretpostavljeni su i drugi mehanizmi.^{2,4}

ARIA se može manifestirati u 2 različita oblika koji se mogu identificirati MR oslikavanjem: ARIA s edemom mozga ili sulkusnom efuzijom (ARIA-E) i ARIA s krvarenjem ili depozitima hemosiderina (ARIA-H), uključujući mikrokrvarenje i površinsku siderozu.^{1,5} Osim ARIA, u bolesnika liječenih ovom skupinom lijekova, uključujući donanemab, zabilježena su intracerebralna krvarenja promjera većeg od 1 cm.

Većina ARIA reakcija (više od 70%) javlja se unutar 24 tjedna od početka liječenja, a najozbiljnije ARIA reakcije (približno 80%) javljaju se unutar 12 tjedana od početka liječenja.

Faktori rizika za ARIA^{1,5}

- status nositelja alela ε4 gena za ApoE (homozigotni više nego heterozigotni) u odnosu na osobe koje nisu nositelji
- prisutnost cerebralnog mikrokrvarenja prije liječenja i
- prisutnost površinske sideroze na MR oslikavanju.

Ocjenjivanje radiografske težine ARIA

Događaji ARIA-E i ARIA-H mogu se klasificirati kao blagi, umjereni ili teški na temelju MR snimke, odnosno kao simptomatski ili asimptomatski na temelju kliničkih simptoma.

Kriteriji za klasifikaciju ARIA na MR snimkama

Vrsta ARIA	Radiografska težina		
	Blagi	Umjereni	Teški
ARIA-E	Hiperintenzitet signala u FLAIR sekvenci ograničen na brazde i/ili koru velikog mozga/ supkortikalnu bijelu tvar na jednom mjestu, veličine < 5 cm.	Hiperintenzitet signala u FLAIR sekvenci čija najveća pojedinačna dimenzija iznosi 5 do 10 cm ili zahvaćenost više od jednog mjesta, od kojih je svako < 10 cm.	Hiperintenzitet signala u FLAIR sekvenci > 10 cm s pridruženim oticanjem moždanih vijuga i nejasnim granicama (<i>engl. effacement</i>) brazda velikog mozga. Može se vidjeti jedno ili više zasebnih/nepovezanih zahvaćenih mjesta
ARIA-H mikrokrvarenje	≤4 nova događaja mikrokrvarenja	5 do 9 novih događaja mikrokrvarenja	≥10 novih događaja mikrokrvarenja
ARIA-H površinska sideroza	1 novo ili povećano fokalno područje površinske sideroze	2 nova ili povećana fokalna područja površinske sideroze	>2 nova ili povećana fokalna područja površinske sideroze

Kratice: ARIA-E = abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida - edem/izljevi; ARIA-H = abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida - krvarenje/depoziti hemosiderina; FLAIR (*engl. fluid-attenuated inversion recovery*) = snimka dobivena tehnikom potiskivanja signala tekućine u inverznoj sekvenciji.

Simptomi ARIA-e

Primjena donanemaba može uzrokovati događaje ARIA-E ili ARIA-H, koji su uglavnom asimptomatski. Bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječnički savjet ako primijete znakove ili simptome koji ukazuju na pojavu ARIA. To uključuje (ali nije ograničeno na sljedeće):

- glavobolju
- mučninu
- povraćanje
- nestabilnost
- tremor
- omaglicu
- konfuziju
- napadaje
- promjenu stanja svijesti
- poremećaje govora
- pogoršanje kognitivne funkcije
- smetnje vida

Simptomi ARIA-e mogu nalikovati moždanom udaru ili simptomima nalik moždanom udaru.

Praćenje ARIA MR oslikavanjem

MR oslikavanje treba obaviti unutar 6 mjeseci prije uvođenja liječenja, prije primjene druge doze, prije primjene treće doze, prije primjene četvrte doze i prije primjene sedme doze. U bolesnika s faktorima rizika za ARIA, kao što su heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i bolesnici koji su imali događaje ARIA ranije tijekom liječenja, treba provesti dodatno MR oslikavanje nakon godinu dana liječenja (prije primjene dvanaeste doze). Dodatno MR oslikavanje je indicirano ako se u bilo kojem trenutku tijekom liječenja pojave simptomi ARIA.

Privremeni prekid primjene i trajan prekid liječenja u bolesnika s ARIA

Preporuke za privremene prekide primjene ili trajni prekid liječenja u bolesnika s ARIA-E i ARIA-H temelje se na težini MR oslikavanja i prisutnosti kliničkih simptoma.

Klinički simptom	Težina ARIA-E i ARIA-H na MR snimci		
	Blagi	Umjereni	Teški
Asimptomatski	Razmotriti privremeni prekid primjene	Privremeno prekinuti primjenu	Trajno prekinuti primjenu
Simptomatski	Privremeno prekinuti primjenu	Privremeno prekinuti primjenu	Trajno prekinuti primjenu

Kratice: ARIA-E = abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida - edem/izljevi; ARIA-H = abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida - krvarenje/depoziti hemosiderina; MR = magnetska rezonancija.

U slučaju blagih asimptomatskih ARIA treba razmotriti privremeni prekid primjene lijeka na temelju radioloških značajki ARIA, broja epizoda ARIA i kliničkog stanja.

U slučaju umjerenih asimptomatskih ARIA i blagih/umjerenih simptomatskih ARIA treba privremeno prekinuti primjenu lijeka dok se MR oslikavanjem ne dokaže radiografsko povlačenje (ARIA-E) odnosno stabilizacija (ARIA-H) i dok se simptomi (ako su prisutni) ne povuku. Treba razmotriti kontrolno MR oslikavanje radi procjene povlačenja (ARIA-E) ili stabilizacije (ARIA-H) 2 do 4 mjeseca nakon prvotnog utvrđivanja. Nastavak primjene lijeka ili trajni prekid liječenja nakon povlačenja ARIA-E i stabilizacije ARIA-H treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi, što uključuje ponovnu procjenu faktora rizika. U slučaju

pojave ARIA-E može se razmotriti standardno potporno liječenje, uključujući primjenu kortikosteroida.

U slučaju radiografski ili simptomatski teških ARIA-E ili ARIA-H liječenje donanemabom treba trajno prekinuti.

Primjenu donanemaba također treba trajno prekinuti nakon pojave klinički ozbiljnih ARIA-E, ozbiljnih ARIA-H ili intracerebralnog krvarenja većeg od 1 cm.

Odluka o nastavku primjene u bolesnika s ponavljajućim pojavama ARIA treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi. Liječenje donanemabom treba trajno prekinuti u slučaju ponavljajućih simptomatskih ili radiografski umjerenih ili teških događaja ARIA.

Istodobno liječenje antitromboticima

Događaji ARIA-H i intracerebralno krvarenje promjera većeg od 1 cm prijavljeni su u bolesnika liječenih donanemabom i onih koji su uz donanemab primali i antitrombotske lijekove. Stoga je potreban dodatni oprez kad se razmatra primjena antitrombotika ili trombolitika (npr. tkivnog aktivatora plazminogena) u bolesnika koji već primaju donanemab:

- Ako tijekom liječenja donanemabom treba uvesti antikoagulaciju (primjerice u slučaju incidentne arterijske tromboze, akutne plućne embolije ili drugih po život opasnih indikacija), primjenu donanemaba treba privremeno prekinuti. Donanemab se može ponovno uvesti kad antikoagulacija više ne bude medicinski indicirana. Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline i drugih antitrombocitnih lijekova je dopuštena.
- Iako je izloženost tromboliticima u kliničkim ispitivanjima bila ograničena, postoji mogući rizik od teškog intrakranijalnog krvarenja zbog istodobne primjene s tromboliticima. Primjenu trombolitika treba izbjegavati, osim u indikacijama koje su neposredno opasne po život, a za koje ne postoje druge mogućnosti liječenja (npr. plućna embolija uz ugroženu hemodinamiku), i to ako bi koristi liječenja mogle nadmašiti njegove rizike.

ARIA može uzrokovati fokalne neurološke ispade slične onima koji se opažaju kod ishemijskog moždanog udara. Prije primjene trombolitičke terapije bolesniku koji se liječi donanemabom, kliničari koji liječe ishemijski moždani udar trebaju razmotriti može li uzrok navedenih simptoma biti ARIA. MR oslikavanje ili utvrđivanje okluzije krvne žile mogu pomoći u prepoznavanju da je uzrok simptoma ishemijski moždani udar, a ne ARIA, te pridonijeti donošenju informirane odluke o primjeni trombolitika ili provedbi trombektomije kad je to prikladno.

Liječenje donanemabom ne smije se uvoditi bolesnicima koji su na antikoagulacijskoj terapiji (vidjeti dio 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka).

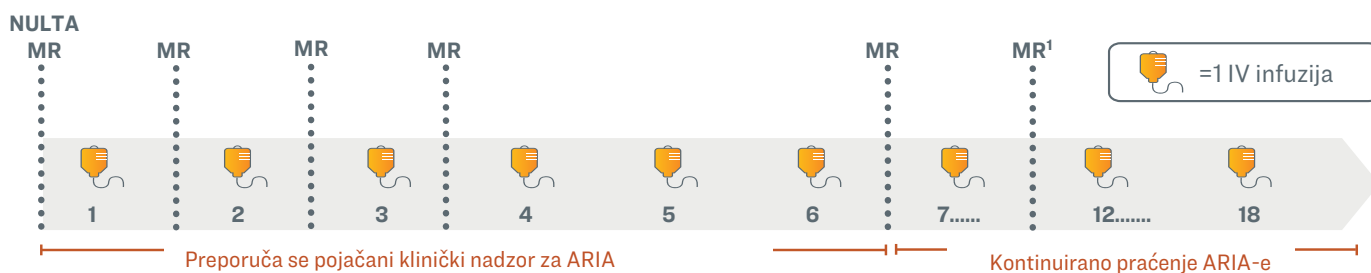
Kontrolni popis za liječnike koji propisuju lijek Kisunla® (donanemab)

Prije početka liječenja donanemabom

- Početak liječenja donanemabom u svih bolesnika treba zabilježiti u CAP sustav za registraciju implementiran u sklopu programa kontroliranog pristupa donanemabu.
- Obavezno je testiranje na status nositelja alela ε4 gena za ApoE kako bi se utvrdio rizik od razvoja ARIA. Primjena donanemaba u bolesnika koji su homozigotni nositelji alela ε4 gena za ApoE nije indicirana (vidjeti dio 4.1 sažetka opisa svojstava lijeka).
- Bolesnici koji se liječe donanemabom moraju dobiti karticu za bolesnika i biti upoznati s rizicima ovog lijeka.
- Prije uvođenja liječenja donanemabom potrebno je potvrditi prisutnost patološkog nakupljanja amiloida beta i kliničku dijagnozu blagog kognitivnog oštećenja uzrokovanog Alzheimerovom bolešću ili blage demencije uzrokovane Alzheimerovom bolešću.
- Potrebno je napraviti početno MR oslikavanje (unutar 6 mjeseci prije uvođenja liječenja) kako bi se utvrdili faktori rizika za događaje ARIA, uključujući prisutnost cerebralnog mikrokrvarenja i površinske sideroze. Kontraindicirana je primjena donanemaba u bolesnika s > 4 mikrokrvarenja ili površinskom siderozom.
- Liječenje donanemabom ne smije se uvesti ako su prisutne kontraindikacije opisane u dijelu 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka.

Praćenje tijekom liječenja

- Liječenje treba nastaviti do uklanjanja amiloidnih plakova (npr. tijekom 6 ili 12 mjeseci; vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka) potvrđenog validiranom metodom. Liječenje može trajati najviše 18 mjeseci i ne smije se produljiti čak i ako nije potvrđeno uklanjanje plakova.
- MR oslikavanje treba napraviti prije primjene druge doze, prije primjene treće doze, prije primjene četvrte doze i prije primjene sedme doze. U bolesnika s faktorima rizika za ARIA, kao što su heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i bolesnici koji su imali događaje ARIA ranije tijekom liječenja, treba provesti dodatno MR oslikavanje nakon godinu dana liječenja (prije primjene dvanaeste doze).
 - Dodatno MR oslikavanje indicirano je ako se pojave simptomi ARIA.
 - Kontrolno MR oslikavanje treba provesti 2 do 4 mjeseca nakon prvotnog utvrđivanja radi procjene povlačenja (ARIA-E) ili stabilizacije (ARIA-H).



Kratice: ApoE $\epsilon 4$ = apolipoprotein E $\epsilon 4$; ARIA = abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida; IV = intravenski; MR = magnetska rezonancija.

¹ Dodatno MR oslikavanje provodi se u bolesnika s faktorima rizika za ARIA, kao što su heterozigoti za alel $\epsilon 4$ gena za ApoE i bolesnici koji su imali događaje ARIA ranije tijekom liječenja.

- U slučaju nastupa ARIA-e potrebno je slijediti preporuke za privremene prekid primjene opisane u tablici pod "Privremeni prekid primjene i trajan prekid liječenja u bolesnika s ARIA".
- U slučaju pojave ARIA-E može se razmotriti standardno potporno liječenje, uključujući primjenu kortikosteroida.
- Nastavak primjene lijeka ili trajan prekid liječenja nakon povlačenja ARIA-E i stabilizacije ARIA-H treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi, što uključuje ponovnu ocjenu faktora rizika.
- Primjenu donanemaba treba trajno prekinuti nakon ozbiljnih ARIA-E, ozbiljnih ARIA-H, intracerebralnog krvarenja većeg od 1 cm ili ponavljajućih simptomatskih ili radiografski umjerenih ili teških događaja ARIA.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Reference

1. Sperling RA, Jack Jr CR, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7(4):367-385. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2351>
2. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: Detection and reporting recommendations for clinical practice. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43(9):E19-35. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a7586>
3. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):13-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>
4. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, et al. Amyloid-related imaging abnormalities and β -amyloid-targeting antibodies: a systematic review. *JAMA Neurol*. 2022;79(3):291-304. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.520>
5. Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):211-220. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.21>



Eli Lilly Hrvatska d.o.o
Ulica grada Vukovara 269G, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel +385 1 2444 124

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE, CMAT-37893, 06/2026