

KISUNLA® (donanemab)

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

*Dôležité bezpečnostné informácie na minimalizáciu rizika vzniku
zobrazovacích abnormalít súvisiacich s amyloidom.*

- ▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú.

Tento dokument obsahuje dôležité informácie, ktoré môžu pomôcť pri úvodnom rozhovore s pacientmi, ktorým predpisujete donanemab, a pri monitorovaní liečby. Tento materiál zahŕňa edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov a Kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov. Dokument je potrebné prečítať spolu so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SmPC). Aktuálne platné SmPC je možné vyhľadať v Databáze liekov na stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv:

<https://www.sukl.sk/sk/hlavna-stranka/databazy/databaza-liekov>

Dôležité bezpečnostné informácie

Tento edukačný materiál bol pripravený s cieľom poskytnúť informácie zdravotníckym pracovníkom, vrátane predpisujúcich lekárov a rádiológov, o riziku a zvládání zobrazovacích abnormalít súvisiacich s amyloidom (ARIA) a intracerebrálnych hemorágií u pacientov s včasnou symptomatickou Alzheimerovou chorobou (AD), ktorí sú liečení liekom Kisunla (donanemab).

Dôležité informácie pre predpisujúcich lekárov týkajúce sa začatia a priebehu liečby nájdete v sekcii „Kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov“.

Všetkým pacientom liečeným donanemabom musí ich ošetrojúci lekár odovzdať Kartú pacienta a Písomnú informáciu pre používateľa. Zároveň musia byť poučení o riziku vzniku ARIA a o príznakoch, na ktoré si treba dávať pozor. Pacienti musia byť informovaní, že je potrebné bezodkladne hlásiť nové neurologické príznaky, ktoré sa u nich objavujú, svojmu ošetrojúcemu lekárovi. Ak to nie je možné, tak inému lekárovi, napríklad svojmu všeobecnému lekárovi alebo lekárovi na pohotovosti. Ošetrojúci lekár musí svojim pacientom alebo osobám, ktoré sa o nich starajú, odporučiť, aby mali Kartú pacienta vždy pri sebe a v prípade naliehavých situácií ju poskytli príslušnému lekárovi.

Pre získanie Karty pacienta prosím kontaktujte oddelenie Medicínskych informácií spoločnosti Eli Lilly (e-mailom na medinfo_sk@lilly.com alebo telefonicky na čísle 0800 112 122), prípadne zástupcu spoločnosti Eli Lilly.

Pozorne si prosím prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) donanemabu dostupný na https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kisunla-epar-product-information_sk.pdf

Elektronická verzia tejto príručky a Karty pacienta je dostupná na:

<https://www.lilly.com/sk/bezpecnost/bezpecnost-pacientov>
alebo

<https://www.sukl.sk/kisunla-350-mg-konzentrat-na-infuzny-roztok-1352f>

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky 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/>. Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

PROGRAM KONTROLOVANÉHO PRÍSTUPU

Na podporu bezpečného a efektívneho používania donanemabu musí byť začatie liečby u všetkých pacientov zaznamenané prostredníctvom tohto centrálného registračného systému, ktorý je súčasťou Programu kontrolovaného prístupu (Controlled Access Programme, CAP).

Liečba má prebiehať v centrách, ktoré majú:

- multidisciplinárny tím schopný posúdiť, či je pacient vhodným kandidátom na liečbu donanemabom,
- prístup k validovaným metódam hodnotenia amyloidovej patológie,
- prístup k laboratórnym testom na zistenie prítomnosti alely apolipoproteínu E ε4 (ApoE ε4),
- možnosť podávať intravenózne infúzie,
- prístup k vyšetreniu magnetickou rezonanciou (MRI) na plánované aj neplánované monitorovanie ARIA,
- prístup k edukačným materiálom.

K programu CAP sa môžete dostať prostredníctvom tohto odkazu <https://alzheimers.lilly.com/>

Pri podaní prvej infúzie musí byť v zdravotnej dokumentácii pacienta zaznamenaný jeho jedinečný identifikátor pre liek Kisunla. Bez tejto informácie pacient nesmie dostať prvú infúziu donanemabu.

Pre viac informácií prosím kontaktujte spoločnosť Eli Lilly Slovakia s.r.o. na adrese Svätoplukova II. 18892/2A, 821 08 Bratislava, tel.: +421 220 663 111 alebo e-mailom na medinfo_sk@lilly.com.

Obsah

KISUNLA® (donanemab)	
Čo je donanemab	5
Indikácia	5
Kontraindikácie	5
Čo je ARIA^{1 – 5}	6
Prejavy ARIA	7
Prerušenie liečby a ukončenie liečby u pacientov s výskytom ARIA	8
Súbežná antitrombotická liečba	9
Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára lieku Kisunla® (donanemab)	10
Referencie	11

Čo je donanemab

Donanemab je monoklonálna protilátka imunoglobulínu gama 1 s vysokou afinitou k modifikovanej N-terminálnej skrátenej forme beta-amyloidu (N3pE Aβ). N3pE Aβ je v nízkej koncentrácii prítomný v amyloidových plakoch v mozgu a nie je možné ho detegovať v plazme ani v mozgomiechovom moku. Donanemab sa viaže na N3pE Aβ a pomáha odstraňovať plaký prostredníctvom fagocytózy sprostredkovanej mikrogliami.

INDIKÁCIA

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 nenosiči génu pre apolipoproteín E ε4 (ApoE ε4), s potvrdenou amyloidovou patológiou (pozri časť 4.4 SmPC).

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 SmPC). Pacienti majú byť pred vykonaním vyšetrenia primerane poučení a musia poskytnúť informovaný súhlas v súlade s platnými národnými alebo miestnymi usmerneniami.

KONTRAINDIKÁCIE

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 SmPC lieku Kisunla.
- 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 SmPC lieku Kisunla).
- Pacienti s poruchami zrážania krvi, ktoré nie sú pod dostatočnou kontrolou.
- Začatím liečby u pacientov užívajúcich pokračujúcu antikoagulačnú liečbu (pozri časť 4.4 SmPC lieku Kisunla).
- Závažné ochorenie bielej mozgovej hmoty (pozri časť 4.4 SmPC lieku Kisunla).
- Pacienti so zle kompenzovanou hypertenziou.
- Stavy, ktoré neumožňujú vyšetrenie MRI, vrátane klaustrofóbie alebo v dôsledku prítomnosti kovových (feromagnetických) implantátov/kardiostimulátorov.

Čo je ARIA¹⁻⁵

ARIA je skratka pre anglický výraz Amyloid-Related Imaging Abnormalities, teda zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom. Vznikajú v dôsledku prítomnosti amyloidu v stenách krvných ciev, čo je stav známy ako CAA. U väčšiny pacientov s Alzheimerovou chorobou (AD) sa pri neuropatologickom vyšetrení preukáže aj CAA, čo môže viesť k spontánnemu výskytu ARIA a je spojené so zvýšeným rizikom intracerebrálneho krvácania. Používanie monoklonálnych protilátok zameraných proti agregovaným formám beta-amyloidu, ako je donanemab, zvyšuje riziko vzniku ARIA. Štúdie naznačujú, že ARIA môže byť spôsobená poškodením ciev s CAA a že riziko sa zvyšuje pri odstraňovaní beta-amyloidu z týchto ciev, avšak predpokladajú sa aj ďalšie mechanizmy.

ARIA sa môže prejavíť v dvoch odlišných formách, ktoré možno identifikovať pomocou magnetickej rezonancie: ARIA s edémom mozgu alebo efúziami v oblasti sulkov (ARIA-E) a ARIA s hemorágiou alebo ukladaním hemosiderínu (ARIA-H), vrátane mikrohemorágie a povrchovej siderózy. Okrem

ARIA sa u pacientov liečených liekmi z tejto skupiny, vrátane donanemabu, vyskytli aj intracerebrálne hemorágie s priemerom väčším ako 1 cm.

Väčšina prípadov ARIA (viac ako 70 %) sa objavila do 24 týždňov od začiatku liečby, pričom najzávažnejšie prípady (približne 80 %) sa vyskytli do 12 týždňov od začiatku liečby.

Rizikové faktory pre ARIA¹⁻⁵

- Nositelia génu ApoE ε4 (vyššie riziko u homozygotov ako u heterozygotov) v porovnaní s osobami, ktoré nie sú nositeľmi,
- predchádzajúca liečba cerebrálnej mikrohemorágie a
- povrchová sideróza na MRI.

Hodnotenie rádiografickej závažnosti ARIA

ARIA-E aj ARIA-H môžu byť na základe MRI klasifikované ako mierne, stredne závažné alebo závažné a podľa klinických príznakov ako symptomatické alebo asymptomatické.

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 nových mikrohemorágie	≥ 10 nových 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: 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) FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery (tekutinou oslabené inverzné obnovenie)

Prejavy ARIA

Užívanie donanemabu môže spôsobiť vznik ARIA-E alebo ARIA-H, ktoré môžu byť často asymptomatické. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce prítomnosť ARIA. Medzi tieto príznaky patria okrem iného:

- poruchy vedomia
 - poruchy reči
 - zhoršenie kognitívnych funkcií
 - poruchy zraku
- tras
 - závrat
 - zmätenosť
 - záchvaty
- bolesť hlavy
 - nevoľnosť
 - vracanie
 - poruchy rovnováhy

Príznaky ARIA môžu napodobňovať cievnu mozgovú príhodu (mimic stroke) alebo príznaky cievnej mozgovej príhody.

Monitorovanie ARIA pomocou MRI

Na začiatku liečby byť k dispozícii úvodné (v priebehu 6 mesiacov pred začatím liečby) MRI vyšetrenie, ďalšie pred podaním druhej dávky, pred podaním tretej dávky, pred podaním štvrtej a siedmej dávky. U pacientov s rizikovými faktormi pre rozvoj ARIA, akými sú heterozygoti ApoE ε4 a pacienti s predchádzajúcim výskytom príhody ARIA počas liečby, sa má ďalšie MRI vykonať po 1 roku liečby (pred podaním dvanástej dávky). Následné MRI vyšetrenie je indikované v prípade výskytu príznakov ARIA.

Prerušenie liečby a ukončenie liečby u pacientov s výskytom ARIA

Odporúčania na prerušenie alebo ukončenie liečby u pacientov s ARIA-E a ARIA-H sú založené na závažnosti podľa vyšetrenia MRI a na prítomnosti klinických symptómov.

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

Skratky: ARIA-E = odchýlky v zobrazení súvisiace s amyloidom:edémy/efúzie); ARIA-H = odchýlky v zobrazení hemorágie/hemosiderínovej depozície súvisiace s amyloidom, MRI = magnetická rezonancia

Na posúdenie vymiznutia (ARIA-E) alebo stabilizácie (ARIA-H) sa má vykonať dodatočné MRI vyšetrenie, a to 2 až 4 mesiace po prvotnom náleze. Následná MRI na vyhodnotenie vymiznutia (ARIA E) alebo stabilizácie (ARIA H) sa má vykonať 2 až 4 mesiace od počiatočnej identifikácie. Obnovenie dávkovania alebo trvalé ukončenie dávkovania po vymiznutí ARIA-E a stabilizácii ARIAH sa má riadiť klinickým posudkom vrátane prehodnotenia rizikových faktorov. V prípade ARIA-E sa môže zväziť podporná liečba vrátane kortikosteroidov.

V prípade výskytu rádiograficky alebo symptomaticky ťažkej ARIA-E alebo ARIA-H sa má liečba donanemabom trvalo ukončiť.

Liečba donanemabom sa má trvalo ukončiť aj v prípade výskytu klinicky závažnej ARIA-E, závažnej ARIA-H alebo po intracerebrálnom krvácaní väčšom ako 1 cm.

Pri zvažovaní, či pokračovať v liečbe u pacientov s rekurentnými ARIA, je potrebné vychádzať z klinického posudku. Liečba donanemabom sa má ukončiť po opakovaných klinicky symptomatických alebo rádiologicky stredne závažných až závažných udalostiach ARIA.

Súbežná antitrombotická liečba

U pacientov užívajúcich antitrombotickú liečbu počas liečby donanemabom boli hlásené prípady ARIA-H a intracerebrálneho krvácania väčšieho ako 1 cm. Z tohto dôvodu je potrebné postupovať so zvýšenou opatrnosťou pri zvažovaní liečby antitrombotikami alebo trombolitikami (napr. aktivátor tkanivového plazminogénu) u pacienta, ktorý je už liečený 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 lekársky indikovaná. Súbežné podávanie kyseliny acetylsalicylovej a inej antiagregačnej liečby je povolené.
- I keď bola v klinických štúdiách len obmedzená expozícia trombolitikám, existuje pravdepodobné riziko závažného intrakraniálneho krvácania v dôsledku súbežného užívania s trombolitikami. 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.

ARIA môže spôsobovať ložiskové neurologické deficity podobné tým, ktoré boli pozorované pri ischemickej cievnej mozgovej príhode. Lekári, ktorí liečia ischemickú cievnu 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 cievna 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 SmPC lieku Kisunla).

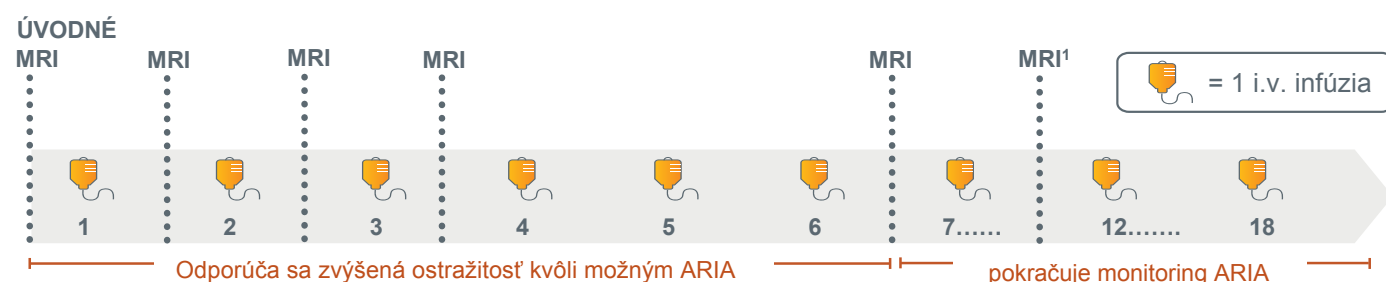
Kontrolný zoznam pre lekára predpisujúceho liek Kisunla® (donanemab)

Pred začatím liečby donanemabom

- Začatie liečby donanemabom u všetkých pacientov sa má zaznamenať v registračnom systéme EU CAP, zavedenom ako súčasť programu kontrolovaného prístupu.
- Testovanie stavu nositeľa ApoE ε4 je povinné na informovanie o riziku vzniku ARIA. Použitie donanemabu u pacientov, ktorí sú homozygoti pre ApoE ε4, nie je indikované (pozri časť 4.1 SmPC).
- Pacienti liečení donanemabom musia dostať kartu pacienta a byť informovaní o rizikách tohto lieku.
- Prítomnosť patológie amyloidu-beta a klinická diagnóza miernej kognitívnej poruchy spôsobenej AD alebo miernej AD demencie majú byť potvrdené ešte pred začiatkom liečby donanemabom.
- Na začiatku liečby má byť dostupné úvodné MRI (v priebehu 6 mesiacov pred začiatkom liečby) na zistenie rizikových faktorov ARIA vrátane prítomnosti cerebrálnej mikrohemorágie a povrchovej siderózy. Užívanie donanemabu pacientmi s > 4 mikrohemorágiami alebo povrchovou siderózou je kontraindikované.
- V prípade kontraindikácií opísaných v časti 4.3 SmPC sa liečba donanemabom nemá začať.

Monitoring počas liečby:

- Liečba má pokračovať dovtedy, kým sa neodstránia amyloidové plaky, (napr. po 6 alebo 12 mesiacoch, pozri časť 5.1 SmPC), čo sa potvrdí pomocou validovanej metódy. Maximálna dĺžka liečby je 18 mesiacov, ktorá sa nemá prekročiť, ani keď sa nepotvrdí odstránenie plaku.
- MRI sa má vykonať pred druhou dávkou, pred treťou dávkou, pred štvrtou dávkou a pred siedmou dávkou. U pacientov s rizikovými faktormi pre rozvoj ARIA, akými sú heterozygoti ApoE ε4 a pacienti s predchádzajúcim výskytom príhody ARIA počas liečby, sa má ďalšie MRI vykonať po 1 roku liečby (pred podaním dvanástej dávky).
 - Následné MRI vyšetrenie je indikované v prípade výskytu príznakov ARIA.
 - Nádväznú MRI na posúdenie vymiznutia (ARIA E) alebo stabilizácie (ARIA H) sa má vykonať, 2 až 4 mesiace od počiatočnej identifikácie.



Skratky: ApoE ε4 = apolipoproteín E ε4; ARIA = zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom; IV = intravenózne; MRI = magnetická rezonancia.

¹ 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.

- V prípade výskytu ARIA dodržujte odporúčania na prerušenie dávkovania uvedené v časti „Prerušenie liečby a ukončenie liečby u pacientov s výskytom ARIA.“
- V prípade ARIA-E je možné zvážiť podpornú liečbu, vrátane kortikosteroidov.
- Obnovenie dávkovania alebo trvalé prerušenie liečby po vymiznutí ARIA-E a stabilizácii ARIA-H sa má riadiť klinickým posudkom vrátane prehodnotenia rizikových faktorov.
- Liečba donanemabom sa má natrvalo ukončiť v prípade výskytu závažnej ARIA-E, závažnej ARIA-H alebo intracerebrálnej hemorágie väčšej ako 1 cm, alebo pri opakovaných symptomatických alebo rádiologicky stredne závažných až závažných prípadoch ARIA.

Referencie:

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>

KISUNLA® (donanemab)

Eli Lilly Slovakia s.r.o.,
Svätoplukova II. 18892/2 A, 821 08 Bratislava,
tel.: +421 2 2066 3111