



KISUNLA ▼ 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (donanemab)

Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Informații importante de siguranță pentru a reduce la minimum riscurile privind anomaliile imagistice legate de prezența amiloidului (ARIA).

Acest document conține informații importante pentru a ajuta la discuția inițială cu pacienții dumneavoastră atunci când prescrieți donanemab și pe parcursul monitorizării tratamentului. Acesta material trebuie citit împreună cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Materialul educațional conține un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății și o listă de verificare pentru medicul prescriptor.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vă rugăm să consultați secțiunea "Apel la raportarea reacțiilor adverse" pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Informații importante privind siguranța

Acest ghid este destinat să ofere informații profesioniștilor din domeniul sănătății (HCP), inclusiv medicilor prescriptori și radiologi, despre riscul și gestionarea anomaliilor imagistice legate de prezența amiloidului (ARIA) și a hemoragiei intracerebrale la pacienții cu boala Alzheimer simptomatică precoce (BA) care primesc tratament cu medicamentul Kisunla (donanemab).

Pentru informații deosebit de importante pentru medicii prescriptori, înainte și în timpul tratamentului cu Kisunla, vă rugăm să consultați "Lista de verificare pentru medicul prescriptor".

Toți pacienții care primesc tratament cu donanemab trebuie să primească Cardul pacientului și prospectul cu informații pentru pacient de la medicul care prescrie medicamentul și să fie sfătuiți cu privire la riscul de a dezvolta ARIA și la simptomele la care trebuie să fie atenți. Pacienții trebuie informați să raporteze de urgență orice simptome neurologice noi medicului care le-a prescris medicamentul, dacă acest lucru nu este posibil, oricărui alt medic, inclusiv medicului de familie sau unui medic de urgență. Medicii prescriptori trebuie să îi sfătuiască pe pacienți/îngrijitori să păstreze cardul pacientului cu ei în orice moment și să îl prezinte medicilor, în situații de urgență.

Pentru a obține copii ale Cardului pacientului, vă rugăm să contactați departamentul de informații medicale Eli Lilly (buc_romanail-med@lilly.com) sau un reprezentant Eli Lilly.

Vă rugăm să citiți cu atenție Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru donanemab la [Lista medicamentelor din NOMENCLATOR - ANMDMR - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman](#)

PROGRAM DE ACCES CONTROLAT

Pentru a promova utilizarea sigură și eficace a donanemabului, inițierea tratamentului la toți pacienții ar trebui să se facă printr-un sistem central de înregistrare implementat ca parte a programului de acces controlat (PAC).

Tratamentul trebuie administrat în centrele cu:

- o echipă multidisciplinară capabilă să evalueze eligibilitatea pentru tratamentul cu donanemab
- acces la o metodă validată de evaluare a patologiei amiloide cerebrale
- acces la testele apolipoproteinei E ε4 (ApoE ε4)
- acces la perfuzii intravenoase
- acces la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) într-un mod programat și-neprogramat pentru a monitoriza ARIA și
- acces la materiale educaționale.

Identificatorul unic Kisunla trebuie notat pentru pacient în fișa medicală pentru prima perfuzie. Fără aceste informații, pacientul nu trebuie să primească prima perfuzie cu donanemab.

Conținut

<u>Ce este donanemab</u>	5
<u>Indicații</u>	5
<u>Contraindicații</u>	5
<u>Ce este ARIA</u>	6
<u>Simptomele ARIA</u>	7
<u>Întreruperea administrării și oprirea tratamentului la pacienții cu ARIA</u>	7
<u>Tratament antitrombotic concomitent</u>	8
<u>Referințe</u>	10
<u>Apel la raportarea reacțiilor adverse</u>	11

Ce este donanemab

Donanemab este un anticorp monoclonal tip imunoglobulină gama 1 (IgG1) cu grad înalt de afinitate pentru forma trunchiată N-terminal, modificată, de amiloid beta (N3pE Aβ). N3pE Aβ este prezentă în proporție redusă în plăcile de amiloid de la nivel cerebral și nu este detectabilă în plasmă sau lichidul cefalorahidian. Donanemab se leagă de N3pE Aβ și facilitează eliminarea plăcii prin fagocitoză mediată de celulele microgliale.

Indicații

Donanemab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu diagnostic clinic de tulburare cognitivă ușoară și demență ușoară datorată bolii Alzheimer (boală Alzheimer simptomatică precoce), care sunt purtători heterozigoți ai apolipoproteinei E ε4 (ApoE ε4) sau care nu sunt purtători de apolipoproteină E ε4 (ApoE ε4), cu patologie amiloidă confirmată (vezi pct. 4.4 din RCP).

Testarea statutului de purtător de ApoE ε4 este obligatorie înainte de inițierea tratamentului cu donanemab pentru a identifica riscul de a dezvolta ARIA (vezi pct. 4.1, 4.2 și 4.4 din RCP). Înainte de testare, pacienții trebuie să fie consiliați și trebuie să își dea acordul pentru testare, în conformitate cu recomandările naționale sau locale, după caz.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP-ul Kisunla.
- Constatări de hemoragie intracerebrală anterioară, pe IRM inițială, mai mult de 4 microhemoragii, sideroză superficială sau edem vasogenic (ARIA-E) sau alte elemente, care sunt sugestive pentru angiopatie amiloidă cerebrală (CAA) (vezi pct. 4.4 din RCP).
- Pacienți cu tulburări de sângerare care nu sunt sub controlate adecvat.
- Inițierea la pacienții care primesc terapie anticoagulantă continuă (vezi pct. 4.4 din RCP).
- Afectare severă a substanței albe (vezi pct. 4.4 din RCP).
- Pacienți cu hipertensiune arterială slab controlată.
- Afecțiuni care nu permit evaluarea IRM, inclusiv claustrofobie sau prezența implanturilor metalice (feromagnetice) / stimulator cardiac.

Ce este ARIA

ARIA, un acronim pentru Amyloid-Related Imaging Abnormalities, este o consecință a prezenței amiloidului în pereții vaselor de sânge, cunoscută sub numele de CAA.¹ Majoritatea pacienților care au boală Alzheimer (BA) prezintă, de asemenea, CAA în timpul examenului neuropatologic, ceea ce poate duce la ARIA spontană și este asociat cu un risc crescut de hemoragie intracerebrală.^{2,3} Utilizarea anticorpilor monoclonali cu acțiune țintită împotriva formelor agregate de beta-amiloid, cum ar fi donanemab, crește riscul de ARIA. Studiile au sugerat că ARIA poate fi cauzată de perturbarea vaselor de sânge cu CAA și că riscul este crescut de eliminarea beta-amiloidului din aceste vase, dar au fost emise și alte ipoteze.^{2,4}

ARIA se poate manifesta în 2 forme distincte, identificabile prin IRM: ARIA cu edem cerebral sau efuziuni sulcale (ARIA-E) și ARIA cu hemoragie sau depunere de hemosiderină (ARIA-H), inclusiv microhemoragie și sideroză superficială.^{1,5} În plus față de ARIA, au apărut hemoragii intracerebrale mai mari de 1 cm în diametru la pacienții tratați cu această clasă de medicamente, inclusiv donanemab.

Majoritatea reacțiilor ARIA (mai mult de 70%) apar în decurs de 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului, cele mai grave reacții ARIA (aproximativ 80%) apărând în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Factorii de risc ai ARIA^{1,5}

- purtătorii alelei Apo ε4 prezintă o frecvență mai mare (cei homozigoți mai mult decât cei heterozigoți) comparativ cu non-purtătorii
- microhemoragie cerebrală înainte de tratament și
- sideroză superficială evidențiată la IRM.

Clasificarea severității ARIA pe baza criteriilor IRM

ARIA-E și ARIA-H pot fi clasificate ca ușoare, moderate sau severe pe baza IRM-ului și ca simptomatice sau asimptomatice, pe baza simptomelor clinice.

Tipul ARIA	Severitatea radiografică		
	Ușoară	Moderată	Severă
ARIA-E	Hipersemnal FLAIR limitat la nivelul șanțului și/sau cortexului/substanței albe subcorticale într-o singură zonă cu dimensiunea < 5 cm	Hipersemnal FLAIR cu dimensiunea maximă de 5 -10 cm într-un singur loc sau mai multe zone de implicare, fiecare cu dimensiunea < 10 cm	Hipersemnal FLAIR > 10 cm asociat cu edemație girală și ștergerea șanțurilor intergirale. Se pot observa una sau mai multe zone separate/independente de afectare
ARIA-H Microhemoragie	≤4 microhemoragii nou apărute	5 până la 9 microhemoragii nou apărute	≥10 microhemoragii nou apărute
ARIA-H Sideroză superficială	1 zonă nouă focală sau creșterea zonei focale de sideroză superficială	2 zone focale noi sau creșterea zonelor focale de sideroză superficială	> 2 noi zone focale sau creșterea zonelor focale de sideroză superficială

Abrevieri: ARIA-E = anomalii imagistice legate de prezența amiloidului - edeme/efuziuni; ARIA-H = anomalii imagistice legate de prezența amiloidului - hemoragii/depozite de hemosiderină; FLAIR = inversiune-recuperare atenuată cu lichid.

Simptomele ARIA

Utilizarea donanemab poate provoca ARIA-E sau ARIA-H, care este de obicei asimptomatică. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat sfatul medicului dacă apar semne sau simptome care sugerează ARIA. Acestea includ, dar nu se limitează la:

- cefalee
- greață
- vărsături
- instabilitate
- tremor
- amețeală
- confuzie
- convulsii
- alterarea stării de conștiență
- tulburări de vorbire
- înrăutățirea funcției cognitive
- tulburări vizuale

Simptomele ARIA pot imita accidentul vascular cerebral sau simptomele asemănătoare accidentului vascular cerebral.

Monitorizarea IRM pentru ARIA

Un IRM trebuie efectuat la momentul inițial (în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului), înainte de a doua doză, înainte de a treia doză, înainte de a patra doză și înainte de a șaptea doză. Trebuie efectuat un IRM suplimentar la 1 an de tratament (înainte de a douăsprezecea doză) la pacienții cu factori de risc pentru ARIA, cum ar fi heterozigoții ApoE ε4, și la pacienții cu evenimente anterioare ARIA, apărute în timpul tratamentului. IRM suplimentar este indicat dacă apar simptome ARIA.

Întreruperea administrării și oprirea tratamentului la pacienții cu ARIA

Recomandările pentru întreruperea administrării sau oprirea tratamentului la pacienții cu ARIA-E și ARIA-H se bazează pe severitatea clasificată pe baza IRM și pe prezența simptomelor clinice.

Simptome clinice	Severitatea ARIA-E și ARIA-H pe baza IRM		
	Forme ușoare	Forme moderate	Forme severe
Pacient asimptomatic	Se va lua în considerare întreruperea administrării	Se întrerupe administrarea	Se oprește administrarea
Pacient simptomatic	Se întrerupe administrarea	Se întrerupe administrarea	Se oprește administrarea

Abrevieri: ARIA-E = anomalii imagistice legate de prezența amiloidului - edeme/efuziuni; ARIA-H = anomalii imagistice legate de prezența amiloidului - hemoragii/depozite de hemosiderină; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică.

Un IRM de urmărire pentru a evalua rezolvarea (ARIA-E) sau stabilizarea (ARIA-H) trebuie efectuat la 2 până la 4 luni de la identificarea inițială. Reluarea administrării sau întreruperea permanentă după rezolvarea ARIA-E și stabilizarea ARIA-H trebuie să fie ghidată de raționamentul clinic, inclusiv de reevaluarea factorilor de risc. Tratamentul standard de susținere, inclusiv corticosteroizii, poate fi luat în considerare în cazul ARIA-E.

În cazul ARIA-E sau ARIA-H sever radiografic sau simptomatic, tratamentul cu donanemab trebuie întrerupt definitiv.

Donanemab trebuie, de asemenea, întrerupt definitiv după ARIA-E grava clinic, ARIA-H grava sau hemoragie intracerebrală mai mare de 1 cm.

Utilizați raționamentul clinic atunci când luați în considerare dacă să continuați administrarea la pacienții cu ARIA recurentă. Tratamentul cu donanemab trebuie întrerupt în urma unor evenimente ARIA simptomatice recurente sau radiografic moderate sau severe.

Tratament antitrombotic concomitent

Evenimente de ARIA-H și hemoragie intracerebrală mai mare de 1 cm au fost raportate la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antitrombotice în timpul tratamentului cu donanemab. Astfel, se recomandă prudență suplimentară atunci când se ia în considerare administrarea de antitrombotice sau a unui agent trombolitic (de exemplu un activator tisular al plasminogenului) la un pacient care este deja tratat cu donanemab:

- Dacă trebuie inițiat tratament anticoagulant în timpul tratamentului cu donanemab (de exemplu apariția de tromboze arteriale, embolie pulmonară acută sau alte indicații care pun viața în pericol), atunci donanemab trebuie întrerupt. Tratamentul cu donanemab poate fi reluat dacă administrarea de anticoagulant nu mai este indicată din punct de vedere medical. Este permisă utilizarea concomitentă a aspirinei și a altor tratamente antiplachetare.
- Deși a existat doar o expunere limitată la agenți trombolitici în studiile clinice, există un risc plauzibil de hemoragie intracraniană severă în cazul utilizării concomitente cu medicamente antitrombotice. Utilizarea medicamentelor

antitrombotice trebuie evitată, cu excepția indicațiilor care pun imediat viața în pericol care nu au tratament alternativ (de exemplu, embolie pulmonară cu compromis hemodinamic), când beneficiile ar putea depăși riscurile.

ARIA pot cauza deficite neurologice focale similare celor observate în accidentul vascular cerebral ischemic. Înainte de a administra o terapie trombolitică pentru accident vascular cerebral ischemic unui pacient tratat cu donanemab, clinicienii trebuie să ia în considerare posibilitatea ca simptomele să fie cauzate de ARIA. Examinarea IRM sau depistarea ocluziei vasculare pot fi utile în confirmarea etiologiei de AVC ischemic, în loc de ARIA și pot orienta decizia de utilizare a tromboliticelor sau de efectuare a trombectomiei, în cazurile adecvate.

Tratamentul cu donanemab nu trebuie inițiat la pacienții cărora li se administrează terapie anticoagulantă continuă (vezi pct. 4.3 din RCP).

Referințe

1. Sperling RA, Jack Jr CR, Black SE, et al. Anomalii imagistice legate de amiloid în studiile terapeutice de modificare a amiloidului: recomandări de la grupul de lucru al mesei rotunde de cercetare a Asociației Alzheimer. *Alzheimer 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. Anomalii imagistice legate de amiloid cu terapii emergente pentru boala Alzheimer: recomandări de detectare și raportare pentru practica clinică. *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. Anomalii imagistice legate de amiloid în 2 studii de fază 3 care evaluează BAucanumab la pacienții cu boală Alzheimer timpurie. *JAMA Neurol.* 2022; 79(1):13-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>
4. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, et al. Anomalii imagistice legate de amiloid și anticorpi care vizează β -amiloid: o revizuire sistematică. *JAMA Neurol.* 2022; 79(3):291-304. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.520>
5. Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detectarea și gestionarea anomaliilor imagistice legate de amiloid la pacienții cu boala Alzheimer tratați cu terapie anti-amiloid beta. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022; 9(2):211-220. <https://doi.org/10.14283/jpBA.2022.21>

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Kisunla (donanemab), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO

Tel: +4031 423 2419 Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Eli Lilly România S.R.L

Str. Meneștilor 12, Clădirea D, Et.2, Sector 1

013713 București, România

tel: +4 021 402 30 00

phv_centre_ee@lilly.com

