



KISUNLA[®] (donanemabas)

Vadovas sveikatos priežiūros specialistams

Svarbi saugumo informacija, siekiant sumažinti su amiloidu susijusių vaizdinių tyrimų anomalijų riziką

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas.

Šiame dokumente pateikiama svarbi informacija, kuri padės pradėti pokalbį su Jūsų pacientais skiriant donanemabą ir stebint gydymo metu. Ją reikia perskaityti kartu su preparato charakteristikų santrauka (PCS). Edukacinė medžiaga apima vadovą sveikatos priežiūros specialistams ir kontrolinį sąrašą vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams.

Svarbi saugumo informacija

Šis vadovas skirtas sveikatos priežiūros specialistams, įskaitant vaistinių preparatų skiriančius gydytojus ir radiologus, siekiant suteikti informacijos apie su amiloidu susijusių vaizdinių tyrimų anomalijų (angl. *amyloid-related imaging abnormalities, ARIA*) bei kraujavimo į galvos smegenis riziką ir gydymą pacientams, sergantiems ankstyvosios stadijos simptomine Alzheimerio liga (AL) ir gydomiems Kisunla (donanemabas).

Svarbią informaciją gydytojams, skiriantiems vaistus prieš paskyrimą ir gydymo laikotarpiu, rasite skyriuje „Vaistų skiriančių gydytojų kontrolinis sąrašas“

Visiems donanemabu gydomiems pacientams vaistą skiriantis gydytojas turi duoti paciento kortelę bei pakuotės lapelį su informacija pacientui ir informuoti apie *ARIA* atsiradimo riziką ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų vaistinių preparatų skyrusiam gydytojui apie visus naujus neurologinius simptomus arba, jeigu to padaryti nėra galimybės, bet kuriam kitam gydytojui, įskaitant šeimos gydytoją ar skubiosios pagalbos gydytoją. Vaistinių preparatų skyrę gydytojais turi nurodyti

Norėdami gauti paciento kortelės kopijų, kreipkitės į *Eli Lilly* medicininės informacijos skyrių (elektroniniu paštu arba telefonu) arba *Lilly* atstovą ar ryšių su medicinos mokslais koordinatorių.

Atidžiai perskaitykite donanemabo preparato charakteristikų santrauką (PCS)

[Kisunla](#)

Šio vadovo ir paciento kortelės elektronines kopijas galite rasti vapris.vvkt.lt

KONTROLIUOJAMOSIOS PRIEIGOS PROGRAMA

Siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą donanemabo vartojimą, visų pacientų gydymas turi būti pradedamas per centrinę registracijos sistemą, įdiegtą kaip kontroliuojamosios prieigos programos (KPP) dalis.

Gydymą turėtų vykdyti centrai, turintys

- įvairių sričių specialistų, galinčių įvertinti tinkamumą gydyti donanemabu, komandą;
- prieigą prie validuoto metodo galvos smegenų amiloido patologijai įvertinti;
- galimybę atlikti apolipoproteino E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) tyrimą;
- galimybę suleisti infuzijas į veną;
- galimybę naudotis magnetinio rezonanso tomografija (MRT) pagal grafiką ir ne pagal grafiką, siekiant stebėti dėl ARIA; ir
- prieigą prie edukacinės medžiagos.

KPP galima pasiekti per šią nuorodą: [Lilly Alzheimer's Disease](#)

Unikalus Kisunla vartotojo indentifikavimo kodas turi būti įrašytas į paciento medicininius įrašus prieš pirmąją infuziją. Be šios informacijos pacientui pirmosios donanemabo infuzijos leisti negalima.

Norėdami gauti daugiau informacijos, kreipkitės į lietuva@lilly.com

Turinys

KISUNLA® (donanemabas)	1
Kas yra donanemabas?	5
Indikacija	5
Kontraindikacijos	5
Kas yra ARIA?	6
ARIA simptomai	7
Dozavimo pertraukimas ir gydymo nutraukimas pacientams, kuriems pasireiškė ARIA ...	8
Kartu vartojami antitromboziniai vaistiniai preparatai	9
Kontrolinis sąrašas Kisunla® (donanemabas) skiriantiems gydytojams	10
Nuorodos	11

Kas yra donanemabas?

Donanemabas – tai pirmojo tipo gama imunoglobulino (IgG1) monokloninis antikūnas, kuriam būdingas didelis afinitetas modifikuotai, sutrumpintą N galą turinčiai beta amiloido formai (N3pE Aβ). Mažas N3pE Aβ kiekis yra galvos smegenų amiloido plokštelėse ir jo neaptinkama plazmoje ar smegenų skystyje. Donanemabas prisijungia prie N3pE Aβ ir padeda pašalinti plokšteles mikroglijos veikiamos fagocitozės būdu

Indikacija

Donanemabas skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra kliniškai diagnozuotas lengvas kognityvinis sutrikimas ar nesunki demencija dėl Alzheimerio ligos (ankstyvos stadijos simptominė Alzheimerio liga), kurie yra heterozigotiniai apolipoproteino E ε4 (ApoE ε4) alelio nešiojai arba neturi ApoE ε4 alelio ir turi patvirtintą amiloido patologiją (žr. PCS 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą donanemabu, privaloma atlikti tyrimą ApoE ε4 aleliui nustatyti, kad būtų galima įvertinti *ARIA* pasireiškimo riziką (žr. PCS 4.1, 4.2 ir 4.4 skyrius). Prieš tiriant, pacientus reikia atitinkamai konsultuoti ir gauti jų sutikimą pagal nacionalines arba vietines gaires, jei taikoma.

Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai Kisunla PCS 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pradinės MRT duomenimis, yra buvęs kraujavimas į galvos smegenis, yra daugiau kaip 4 mikrohemoragijos, paviršinė siderozė ar vazogeninė edema (*ARIA-E*) arba kitų galvos smegenų amiloidinei angiopatijai (angl. *cerebral amyloid angiopathy, CAA*) būdingų apraiškų (žr. PCS 4.4 skyrių).
- Pacientai, turintys kraujavimo sutrikimų, kurie yra nepakankamai kontroliuojami.
- Pradėti gydymą pacientams, kuriems skiriamas gydymas antikoagulantais (žr. PCS 4.4 skyrių).
- Sunki baltosios galvos smegenų medžiagos liga (žr. PCS 4.4 skyrių).
- Skirti pacientams, kurių hipertenzija yra blogai kontroliuojama.
- Būklės, kurioms esant, negalima atlikti MRT tyrimo, įskaitant klaustrofobiją ar metalinius (feromagnetinius) implantus ar širdies stimuliatorių.

Kas yra *ARIA*?¹⁻⁵

ARIA (santrumpa, reiškianti „su amiloidu susijusias vaizdinių tyrimų anomalijas“) – tai amiloido buvimo kraujagyslių sienelėse, vadinamosios galvos smegenų amiloidinės angiopatijos (angl. *cerebral amyloid angiopathy*, *CAA*), pasekmė.¹ Dauguma AL sergančių pacientų neuropatologinio tyrimo metu taip pat nustatoma *CAA*, dėl kurios gali spontaniškai pasireikšti *ARIA* ir kuri yra susijusi su padidėjusia kraujavimo į galvos smegenis rizika.^{2,3} Monokloninių antikūnų, nukreiptų prieš agreguotas amiloido beta formas (pvz., donanemabo), vartojimas didina *ARIA* riziką. Tyrimai rodo, kad *ARIA* gali pasireikšti dėl *CAA* sukeltos kraujagyslių pažaidos, o amiloido beta pašalinimas iš šių kraujagyslių riziką didina, tačiau yra ir kitų hipotezių.^{2,4}

ARIA gali būti 2 skirtingų formų, kurias galima nustatyti atliekant MRT: *ARIA* su galvos smegenų edema ar skysčio kaupimusi smegenų vagoose (*ARIA-E*) ir *ARIA* su kraujavimu arba hemosiderino sankaupomis (*ARIA-H*), įskaitant mikrohemoragijas ir paviršinę siderozę.^{1,5} Šios grupės vaistiniaisiais preparatais, įskaitant donanemabu, gydytiems pacientams be *ARIA* pasitaikė ir didesnių kaip 1 cm skersmens kraujosruvų galvos smegenyse.

Dauguma *ARIA* reakcijų (daugiau kaip 70%) pasireiškia per 24 savaites nuo gydymo pradžios, pavojingiausios *ARIA* reakcijos (maždaug 80%) pasireiškia per 12 savaičių nuo gydymo pradžios.

***ARIA* rizikos veiksniai^{1,5}**

- ApoE ε4 alelio nešiotojas (homozigotinis nešiojimas labiau už heterozigotinį), palyginti su alelio neturėjimu;
- mikrohemoragijos galvos smegenyse iki gydymo; ir
- paviršinė siderozė MRT.

***ARIA* radiologinio sunkumo klasifikacija**

Remiantis MRT duomenimis, ir *ARIA-E*, ir *ARIA-H* gali būti nesunki, vidutinio sunkumo arba sunkios, o atsižvelgiant į klinikinius simptomus, – simptominės arba simptomų nesukeliančios.

ARIA tipas	Radiologinis sunkumas		
	Nesunki	Vidutinio sunkumo	Sunki
ARIA-E	Vienas < 5 cm dydžio <i>FLAIR</i> hiperintensyvumo židiny, besiribojantis su vaga ir (ar) žievės ir (ar) požievis baltąja medžiaga.	5-10 cm viename didžiausiame matmenyje arba daugiau kaip 1 <i>FLAIR</i> hiperintensyvumo židiny, kurių matmuo yra < 10 cm.	> 10 cm <i>FLAIR</i> hiperintensyvumas su susijusio vingio paburkimu ir vagos išnykimu. Gali būti nustatytas vienas ar daugiau atskirų (nepriklausomų) židinių.
ARIA-H mikrohemoragijos	≤ 4 naujų įvykusių mikrohemoragijų.	5–9 naujos įvykusių mikrohemoragijos.	≥ 10 naujų įvykusių mikrohemoragijų.
ARIA-H paviršinė siderozė	1 naujas ar padidėjęs paviršinės siderozės židiny.	2 nauji ar padidėję paviršinės siderozės židiniai.	> 2 naujų ar padidėjusių paviršinės siderozės židinių.

Santrumpos: *ARIA-E* = angl. *amyloid-related imaging abnormalities-oedema / effusions* = su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (edema ir [ar] efuzija); *ARIA-H* = angl. *amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage / hemosiderin deposition* = su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (kraujavimas ir [ar] hemosiderino sankaupos); *FLAIR* = angl. *fluid-attenuated inversion recovery* = skysčio susilpnintos inversijos atkūrimas.

ARIA simptomai

Donanemabo vartojimas gali sukelti *ARIA-E* arba *ARIA-H*, kurios simptomų dažniausiai nesukelia. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu atsiranda *ARIA* požymių ar simptomų. Tokie simptomai yra (bet neapsiriboja)

- galvos skausmas
- pykinimas
- vėmimas
- svirduliavimas
- drebulys
- galvos svaigimas
- sumišimas
- traukuliai
- sąmonės pokytis
- kalbos sutrikimai
- kognityvinės funkcijos pablogėjimas
- regos sutrikimai

ARIA simptomai gali imituoti insultą arba būti panašūs į insulto simptomus.

Stebėjimas dėl *ARIA* atliekant MRT

Turi būti atliktas pradinis MRT tyrimas (per 6 mėnesius iki gydymo pradžios), po to MRT atliekamas prieš antrąją, prieš trečiąją, prieš ketvirtąją ir prieš septintąją dozes. Praėjus vieneriems gydymo metams, *ARIA* rizikos veiksnių turintiems pacientams (pvz., heterozigotiniams ApoE ε4 alelio nešiotojams) ir pacientams, kuriems anksčiau gydymo metu buvo pasireiškę *ARIA* simptomų, reikia atlikti papildomą MRT (prieš dvyliktąją dozę). Jei atsiranda *ARIA* simptomų, reikia atlikti papildomą MRT tyrimą.

Dozavimo pertraukimas ir gydymo nutraukimas pacientams, kuriems pasireiškė *ARIA*

Dozavimo pertraukimo ar gydymo nutraukimo pacientams, kuriems pasireiškė *ARIA-E* ir *ARIA-H*, rekomendacijos yra grindžiamos sunkumu remiantis MRT duomenimis ir klinikinių simptomų buvimu.

Klinikiniai simptomai	<i>ARIA-E</i> ir <i>ARIA-H</i> sunkumas, atsižvelgiant į MRT duomenis		
	Nesunki	Vidutinio sunkumo	Sunki
Simptomų nėra	Apsvarstyti dozavimo pertraukimo galimybę	Sustabdyti dozavimą	Vartojimą nutraukti
Simptominė	Sustabdyti dozavimą	Sustabdyti dozavimą	Vartojimą nutraukti

Santrumpos: *ARIA-E* = angl. *amyloid-related imaging abnormalities-oedema / effusions* = su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (edema ir [ar] efuzija);

ARIA-H = angl. *amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage / hemosiderin deposition* = su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos (kraujavimas ir [ar] hemosiderino sanaukos);

MRT = magnetinio rezonanso tomografija.

Praėjus 2–4 mėnesiams po pradinio nustatymo, reikia atlikti pakartotinį MRT tyrimą, kad būtų įvertintas išnykimas (*ARIA-E*) arba stabilizavimasis (*ARIA-H*). Dėl dozavimo atnaujinimo arba vartojimo nutraukimo visam laikui po *ARIA-E* išnykimo ir *ARIA-H* stabilizavimosi sprendžiama, atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, įskaitant pakartotinį rizikos veiksnių įvertinimą. *ARIA-E* atveju galima apsvarstyti standartinį palaikomąjį gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais.

Radiografiškai arba simptomiškai nustačius sunkią *ARIA-E* arba *ARIA-H*, gydymas donanemabu turi būti nutrauktas visam laikui.

Gydymą donanemabu taip pat reikia visam laikui nutraukti po kliniškai pavojingos *ARIA-E*, pavojingos *ARIA-H* arba aptikus didesnių kaip 1 cm kraujosruvų galvos smegenyse.

Ar tęsti dozavimą pacientams, kuriems *ARIA* kartojasi, sprendžiama, atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą. Gydymas donanemabu turi būti nutrauktas, jei kartojasi simptominiai arba radiografiniai vidutinio sunkumo ar sunkūs *ARIA* reiškiniai.

Kartu vartojami antitromboziniai vaistiniai preparatai

Buvo pranešta apie *ARIA-H* ir didesnių kaip 1 cm kraujosruvų galvos smegenyse atvejus pacientams, kurie gydymo donanemabu metu vartojo antitrombozinių vaistinių preparatų. Todėl reikia būti ypač atsargiems, svarstant dėl antitrombozinių ar trombolizinių vaistinių preparatų (pvz., audinių plazminogeno aktyvatoriaus) skyrimo pacientui, kuris jau yra gydomas donanemabu.

- Jeigu gydymo donanemabu metu reikia skirti antikoagulantų (pvz., įvykus arterijų trombozei, ūmiai plaučių embolijai ar dėl kitos gyvybei pavojų keliančios indikacijos), donanemabo vartojimą reikia pertraukti. Donanemabo vartojimą galima atnaujinti, kai nelieka medicininių indikacijų skirti antikoagulantų. Leidžiama kartu vartoti aspiriną ir kitų trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų.
- Nors klinikinių tyrimų metu trombolizinių vaistinių preparatų ekspozicija buvo nedidelė, tikėtina, kad kartu vartojant trombolizinius vaistinius preparatus, gali pasireikšti sunkus intrakranijinis kraujavimas. Reikia vengti trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo, išskyrus gyvybei pavojų keliančias indikacijas, kai nėra gydymo alternatyvų (pvz., plaučių embolija su hemodinamikos sutrikimu) ir nauda persveria riziką.

ARIA gali sukelti židinius neurologinius sutrikimus, kurie gali imituoti išeminį insultą. Gydant dėl išeminio insulto, prieš skirdami trombolizinę terapiją donanemabu gydomam pacientui, gydytojai turi apsvarstyti, galbūt tokie simptomai yra susiję su *ARIA*. MRT arba kraujagyslių okliuzijos nustatymas gali padėti nustatyti, kad priežastis yra išeminis insultas, o ne *ARIA*, ir prireikus, gali padėti nuspręsti, ar reikia skirti trombolizinių vaistinių preparatų arba atlikti trombektomiją, jei tai yra tinkama.

Gydymo donanemabu negalima pradėti antikoaguliantais gydomiems pacientams (žr. PCS 4.3 skyrių).

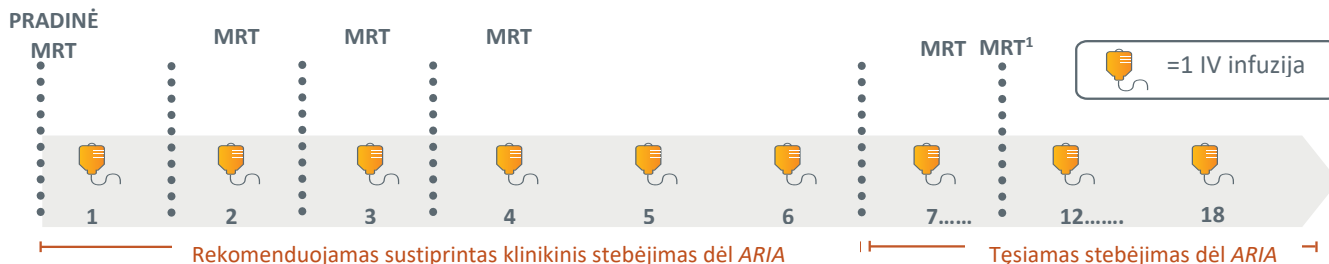
Kontrolinis sąrašas Kisunla[®] (donanemabas) skiriantiems gydytojams

Prieš pradėdant gydymą donanemabu

- Visi pacientai gydymo donanemabu pradžioje turi būti registruojami „KPP registracijos sistemoje“, kuri yra įdiegta kaip kontroliuojamosios priemonės programos dalis.
- Privalomas pacientų ištyrimas dėl ApoE ε4 alelio nešiojimo, kad būtų galima nustatyti *ARIA* pasireiškimo riziką. Donanemabas neskiriamas pacientams, kurie yra homozigotiniai ApoE ε4 alelio nešiotojai (žr. PCS 4.1 skyrių).
- Donanemabu gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę ir jie turi būti informuoti apie vaistinio preparato keliamus pavojus.
- Prieš pradėdant gydymą donanemabu, turi būti patvirtinta esama amiloido beta patologija ir lengvo kognityvinio sutrikimo sergant AL arba nesunkios demencijos sergant AL klinikinė diagnozė.
- Turi būti atlikta pradinė MRT (per 6 mėnesius iki gydymo pradžios) *ARIA* rizikos veiksniams, įskaitant smegenų mikrohemoragijas ir paviršinę siderozę, nustatyti. Donanemabą draudžiama skirti pacientams, kuriems yra aptikta daugiau kaip 4 mikrohemoragijos arba paviršinė siderozė.
- Gydymo donanemabu negalima pradėti, jeigu yra PCS 4.3 skyriuje aprašytų kontraindikacijų.

Stebėjimas gydymo metu

- Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol validuotu metodu patvirtinamas amiloido plokštelių išnykimas (pvz., praėjus 6 ar 12 mėnesių, žr. PCS 5.1 skyrių). Ilgiausia gydymo trukmė – 18 mėnesių, kurios negalima viršyti net tuo atveju, kai plokštelių išnykimas nepatvirtinamas.
- MRT turi būti atlikta prieš antrąją, prieš trečiąją, prieš ketvirtąją ir prieš septintąją dozes. Pacientams, turintiems *ARIA* rizikos veiksnių (pvz., heterozigotiniams ApoE ε4 alelio nešiotojams ir pacientams, kuriems anksčiau gydymo metu pasireiškė *ARIA* simptomų), po 1 gydymo metų (prieš dvyliktąją dozę) reikia atlikti papildomą MRT.
 - Jeigu atsiranda *ARIA* simptomų, reikia atlikti papildomą MRT.
 - Praėjus 2–4 mėnesiams po pradinio nustatymo, turi būti atlikta pakartotinė MRT, siekiant įvertinti išnykimą (*ARIA-E*) arba stabilizavimąsi (*ARIA-H*).



Santrumpas: ApoE ϵ 4 = apolipoproteinas E ϵ 4; *ARIA* = angl. *amyloid-related imaging abnormalities* = su amiloidu susijusios vaizdinių tyrimų anomalijos; IV = į veną; MRT = magnetinio rezonanso tomografija.

¹ *ARIA* rizikos veiksnių turintiems pacientams (pvz., heterozigotiniams ApoE ϵ 4 alelio nešiotojams) ir pacientams, kuriems pirmiau gydymo metu buvo atsiradę *ARIA* reiškinių, reikia atlikti papildomą MRT.

- Pasireiškus *ARIA*, reikia laikytis dozavimo pertraukimo rekomendacijų, kurios aprašytos skyriuje „Dozavimo pertraukimas ir gydymo nutraukimas pacientams, kuriems pasireiškė *ARIA*“ pateiktoje lentelėje.
- Pasireiškus *ARIA-E*, galima apsvarstyti standartinį palaikomąjį gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais.
- Dėl gydymo atnaujinimo arba nutraukimo visam laikui po *ARIA-E* išnykimo ir *ARIA-H* stabilizavimosi turi būti sprendžiama, atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, įskaitant rizikos veiksnių pakartotinį įvertinimą.
- Donanemabo vartojimas turi būti visam laikui nutrauktas po pavojingos *ARIA-E*, pavojingos *ARIA-H*, didesnių kaip 1 cm kraujosruvų galvos smegenyse arba pasikartojančių simptominių ar radiologinių vidutinio sunkumo ar sunkių *ARIA* reiškinių.

Kvietimas pranešti pastebėtų nepageidaujamų reakcijų atvejus:

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją gali būti teikiamas šiais būdais:

- tiesiogiai užpildant pranešimo formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje https://vapis.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv/SPECIALIST_PUBLIC;
- užpildant Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą, kuri skelbiama <https://vvkt.lrv.lt/lt>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

Nuorodos

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>