

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Edukační materiály

KISUNLA[®] (donanemab)

Důležité bezpečnostní informace pro minimalizaci rizik rozvoje zobrazovacích abnormalit souvisejících s amyloidem (ARIA)

Příručka pro zdravotnické pracovníky

Tento dokument obsahuje důležité informace, které mohou pomoci při úvodním rozhovoru s pacienty, kterým předepisujete donanemab a při monitorování léčby. Pro kompletní bezpečnostní informace si prosím přečtete souhrn údajů o přípravku (SmPC). Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v Databázi léků na <http://www.sukl.gov.cz>

Důležité bezpečnostní informace

Tento edukační materiál byl sestaven za účelem poskytnutí informací zdravotnickým pracovníkům, včetně předepisujících lékařů a radiologů, o riziku a zvládnání zobrazovacích abnormalit souvisejících s amyloidem (ARIA) a intracerebrálních hemoragií u pacientů s časnou symptomatickou Alzheimerovou chorobou (AD), kteří jsou léčeni přípravkem KISUNLA® (donanemab).

Důležité informace pro předepisující lékaře týkající se zahájení a průběhu léčby naleznete v sekci „Kontrolní seznam pro lékaře předepisující přípravek KISUNLA® (donanemab)“.

Všem pacientům léčeným donanemabem musí být předána Karta pacienta a Příbalová informace pro pacienta. Zároveň musí být poučeni o riziku rozvoje ARIA a o příznacích, na které je třeba si dávat pozor. Pacienti musí být informováni o tom, že je třeba neprodleně hlásit lékaři nové neurologické příznaky. Ošetřující lékař musí svým pacientům/jejich pečovateli doporučit, aby u sebe vždy měli Kartu pacienta a v případě naléhavých situací ji poskytli ostatním lékařům.

Při nedostatku Karet pacienta prosím kontaktujte oddělení medicínských informací společnosti ELI LILLY ČR s.r.o. (e-mailem medinfo_cz@lilly.com nebo telefonicky na čísle 800 112 122) nebo odborného zástupce společnosti Lilly.

Elektronická verze této příručky a Karty pacienta jsou dostupné na této adrese: **Edukační materiály k bezpečnému používání léčivých přípravků – SÚKL**.

PROGRAM KONTROLOVANÉHO PŘÍSTUPU

Aby bylo možné donanemab používat bezpečně a efektivně, musí být léčba u všech pacientů zahájena prostřednictvím centrálního registračního systému implementovaného jako součást programu kontrolovaného přístupu (controlled access programme, CAP).

Podávání léčby je vyhrazeno pro pracoviště splňující následující kritéria:

- multidisciplinární tým schopný zhodnotit, jestli je pacient vhodným kandidátem pro léčbu donanemabem,
- přístup k validovaným metodám hodnocení amyloidové patologie,
- přístup k laboratorním testům pro zjištění přítomnosti alely apolipoproteinu E ϵ 4 (ApoE ϵ 4),
- možnost podávat infuze,
- přístup k vyšetření magnetickou rezonancí (MR) pro plánované a neplánované monitorování ARIA a
- přístup k edukačním materiálům.

Do systému CAP je možné se dostat prostřednictvím tohoto linku: <https://alzheimers.lilly.com/>.

Před podáním první infuze musí být do záznamů pacienta zapsán jeho unikátní identifikátor. Bez této informace nesmí být první infuze donanemabu podána.

Obsah

Co je donanemab	4
Indikace.....	4
Kontraindikace.....	4
Co je ARIA	5
Příznaky ARIA.....	6
Přerušování a ukončení léčby u pacientů s ARIA.....	6
Souběžná antitrombotická léčba.....	7
Kontrolní seznam	
pro lékaře předepisující přípravek KISUNLA® (donanemab).....	8

Co je donanemab

Donanemab je monoklonální protilátka imunoglobulinu gama 1 s vysokou afinitou k modifikované N-terminální zkrácené formě beta-amyloidu (N3pE A β). N3pE A β se nachází v amyloidních placích v mozku v nízkých koncentracích a v plazmě ani mozkomíšním moku není detekován. Donanemab se váže na N3pE A β a pomáhá plaky odstraňovat fagocytózou zprostředkovanou mikroglíí.

INDIKACE

Donanemab je indikován k léčbě dospělých pacientů s klinickou diagnózou mírné kognitivní poruchy a mírné demence v důsledku AD (časná symptomatická AD), kteří jsou heterozygoty nebo nejsou nositeli genu pro ApoE ϵ 4 s potvrzenou amyloidovou patologií.

Vyšetření statusu ApoE ϵ 4 musí být provedeno před zahájením léčby donanemabem, aby bylo možné posoudit riziko rozvoje ARIA. Před vyšetřením je pacienty nutné řádně poučit a získat jejich souhlas.

KONTRAINDIKACE

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jakoukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SmPC.
- Nálezy na MR před zahájením léčby ukazující předchozí intracerebrální krvácení, více než 4 mikrohemoragie, superficiální siderózu nebo vazogenní edém (ARIA-E) nebo jiné nálezy, které naznačují cerebrální amyloidní angiopatii (CAA) (viz bod 4.4 SmPC).
- Krvácivé poruchy, které nejsou pod dostatečnou kontrolou.
- Zahájení léčby u pacientů s probíhající antikoagulační léčbou (viz bod 4.4 SmPC).
- Závažná onemocnění bílé hmoty (viz bod 4.4 SmPC).
- Špatně kompenzovaná hypertenze.
- Stavy, které neumožňují vyšetření MR, včetně klaustrofobie nebo přítomnosti kovových (feromagnetických) implantátů/ kardiostimulátoru.

Co je ARIA

ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities – zobrazovací abnormality související s amyloidem) jsou důsledkem přítomnosti amyloidu ve stěnách cév, známé jako CAA. U většiny pacientů trpících AD se při neurologickém vyšetření prokáže i CAA, což může mít za následek spontánní výskyt ARIA. Zároveň je CAA spojena se zvýšeným rizikem intracerebrálního krvácení. Užívání monoklonálních protilátek zaměřených proti agregovaným formám amyloidu beta, jako je donanemab, zvyšuje riziko rozvoje ARIA. Studie naznačují, že ARIA mohou být způsobeny poškozením cév s CAA a že riziko se zvyšuje při odstraňování amyloidu beta z těchto cév.

ARIA se projevují ve dvou odlišných formách, které lze identifikovat pomocí magnetické rezonance: ARIA s edémem mozku nebo efuzí v oblasti sulků (ARIA-E) a ARIA s hemoragií nebo ukládáním hemosiderinu (ARIA-H), které zahrnují mikrohemoragie a superficiální siderózu. Kromě ARIA se u pacientů léčených touto skupinou léčiv, včetně donanemabu, objevují i hemoragie o průměru větším než 1 cm.

Více než 70 % příhod ARIA se projevilo do 24 týdnů od zahájení léčby, přičemž nejzávažnější příhody ARIA (přibližně 80 %) se objevily do 12 týdnů od zahájení léčby.

Rizikové faktory pro vznik ARIA

- Nositelé genu ApoE $\epsilon 4$ (vyšší riziko u homozygotů než u heterozygotů ve srovnání s osobami, které nejsou nositeli tohoto genu)
- Cerebrální mikrohemoragie před zahájením léčby
- Superficiální sideróza

Hodnocení radiologické závažnosti ARIA

ARIA-E i ARIA-H lze klasifikovat jako mírné, středně těžké nebo těžké na základě vyšetření MR a dále jako symptomatické nebo asymptomatické podle klinických příznaků.

Typ ARIA	Radiologická závažnost		
	Mírná	Středně těžká	Těžká
ARIA-E	Hyperintenzita v sekvenci FLAIR omezená na sulkus a/nebo kortex/subkortikální bílou hmotu v jedné oblasti < 5 cm.	Hyperintenzita v sekvenci FLAIR 5 až 10 cm v jednom největším rozměru nebo více než 1 oblast postižení, každá měřící < 10 cm.	Hyperintenzita v sekvenci FLAIR > 10 cm s přidruženým gyrálním otokem a efuzí v oblasti sulků. Lze pozorovat jednu nebo více oddělených/samostatných oblastí.
ARIA-H mikrohemoragie	≤ 4 nové mikrohemoragie	5 až 9 nových mikrohemoragií	≥ 10 nových mikrohemoragií
ARIA-H superficiální sideróza	1 nová oblast superficiální siderózy nebo rozšíření stávající	2 nové oblasti superficiální siderózy nebo rozšíření stávajících	> 2 nové oblasti superficiální siderózy nebo rozšíření stávajících

Zkratky: ARIA-E = zobrazovací abnormality související s amyloidem – edém/efuze; ARIA-H = zobrazovací abnormality související s amyloidem – hemoragie / ukládání hemosiderinu; FLAIR = sekvence s potlačením signálu tekutiny inverzním pulzem (Fluid-Attenuated Inversion Recovery).

PŘÍZNAKY ARIA

Podávání donanemabu může způsobit rozvoj ARIA-E nebo ARIA-H, které jsou obvykle asymptomatické. Pacienti by měli být poučeni, aby v případě výskytu příznaků naznačujících ARIA neprodleně vyhledali lékařskou pomoc. Mezi tyto příznaky patří mimo jiné:

- bolest hlavy
- nauzea
- zvracení
- nestabilita
- třes
- závrať
- zmatenost
- epileptické záchvaty
- změny vědomí
- poruchy řeči
- zhoršení kognitivních funkcí
- poruchy zraku

Příznaky ARIA mohou být podobné příznakům cévní mozkové příhody nebo příznakům podobným cévní mozkové příhodě.

MR sledování ARIA

Před zahájením léčby je nutné mít k dispozici recentní vyšetření MR (ne starší než 6 měsíců), další MR je třeba provést před podáním druhé, třetí, čtvrté a sedmé dávky. U pacientů s rizikovými faktory ARIA, jako jsou heterozygoti ApoE ϵ 4, a/nebo u pacientů s předchozími příhodami ARIA v dřívější fázi léčby, je potřeba provést dodatečné MR po jednom roce léčby (před podáním dvanácté dávky). Další MR je indikováno při výskytu příznaků ARIA.

PŘERUŠENÍ A UKONČENÍ LÉČBY U PACIENTŮ S ARIA

Doporučení pro přerušování nebo ukončení léčby u pacientů s ARIA-E a ARIA-H jsou založená na závažnosti nálezu dle vyšetření MR a přítomnosti klinických příznaků.

Klinické příznaky	Závažnost ARIA-E a ARIA-H na MR		
	Mírná	Středně těžká	Těžká
Asymptomatické	Zvážit pozastavení léčby	Pozastavit léčbu	Ukončit léčbu
Symptomatické	Pozastavit léčbu	Pozastavit léčbu	Ukončit léčbu

Zkratky: ARIA-E = zobrazovací abnormality související s amyloidem – edém/efuze; ARIA-H = zobrazovací abnormality související s amyloidem – hemoragie / ukládání hemosiderinu; MR = magnetická rezonance.

Kontrolní vyšetření MR pro posouzení vymizení (ARIA-E) nebo stabilizace (ARIA-H) je třeba provést 2 až 4 měsíce po prvotním nálezu. Opětovné zahájení léčby nebo její trvalé ukončení po vymizení ARIA-E nebo stabilizaci ARIA-H se má řídit klinickým úsudkem, včetně opětovného posouzení rizikových faktorů. V případě ARIA-E je možné zvážit podpůrnou léčbu, včetně kortikosteroidů.

V případě radiologicky těžké nebo klinicky těžké ARIA-E nebo ARIA-H je třeba léčbu donanemabem trvale ukončit.

Po klinicky těžkých ARIA-E, těžkých ARIA-H nebo intracerebrálním krvácení větším než 1 cm je také třeba podávání donanemabu trvale ukončit.

Při zvažování, zda pokračovat v léčbě u pacientů s recidivující ARIA, se řiďte klinickým úsudkem. Léčba donanemabem má být trvale ukončena po opakovaných symptomatických nebo radiologicky středně těžkých až těžkých příhodách ARIA.

SOUBĚŽNÁ ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA

U pacientů užívajících antitrombotickou léčbu během léčby donanemabem byly hlášeny případy ARIA-H a intracerebrálního krvácení většího než 1 cm. Proto je nutná zvýšená opatrnost při zvažování léčby antitrombotiky nebo trombolytickými přípravky (např. tkáňového aktivátoru plazminogenu) u pacienta, který je donanemabem již léčen:

- Pokud je během léčby donanemabem potřeba zahájit antikoagulační léčbu (například při arteriální trombóze, akutní plicní embolii nebo jiných život ohrožujících stavech), je nutné léčbu donanemabem přerušit. Léčbu je možné znovu zahájit, pokud antikoagulace již není lékařsky indikována. Současné podávání kyseliny acetylsalicylové a jiné antiagregační léčby je povoleno.
- I když v klinických studiích byla pouze omezená expozice trombolytikům, existuje pravděpodobné riziko těžkého intrakraniálního krvácení v důsledku současného používání donanemabu s trombolytiky. Je třeba se vyvarovat použití trombolytik s výjimkou bezprostředně život ohrožujících indikací bez alternativní léčby (např. plicní embolie s hemodynamickou nestabilitou), kdy přínosy léčby mohou převážit rizika.

ARIA mohou způsobit ložiskové neurologické deficity a vyvolat příznaky podobné těm, které jsou pozorovány při ischemické cévní mozkové příhodě. Lékaři, kteří léčí ischemickou cévní mozkovou příhodu, musí před zahájením léčby trombolytiky u pacientů léčených donanemabem zvážit, jestli dané příznaky nemohou být způsobeny ARIA. Vyšetření MR nebo identifikace vaskulární okluze mohou lékaři pomoci určit, jestli je příčinou ischemická cévní mozková příhoda nebo ARIA, a učinit tak informované rozhodnutí o použití trombolytik nebo provedení trombektomie, pokud je to vhodné.

Kontrolní seznam

pro lékaře předepisující přípravek KISUNLA[®] (donanemab)

PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY:

- Léčba pacienta donanemabem byla zaznamenána v registračním systému CAP (součást programu kontrolovaného přístupu).
- Bylo provedeno vyšetření přítomnosti alely ApoE ϵ 4, aby bylo možné posoudit riziko rozvoje ARIA. (Použití donanemabu u ApoE ϵ 4 homozygotů není indikováno).
- Pacientovi byla předána Karta pacienta a Příbalová informace pro pacienta a byl poučen o rizicích spojených s léčbou tímto přípravkem.
- U pacienta byla potvrzena přítomnost patologie beta amyloidu a diagnóza mírné kognitivní poruchy nebo mírné demence v důsledku AD.
- U pacienta bylo recentně provedeno vyšetření MR (ne starší než 6 měsíců) k posouzení rizikových faktorů pro rozvoj ARIA, včetně přítomnosti cerebrální mikrohemoragie a superficiální siderózy. (Použití donanemabu u pacientů s > 4 mikrohemoragiemi nebo superficiální siderózou je kontraindikováno.)
- U pacienta byly vyloučeny kontraindikace uvedené v bodě 4.3 SmPC.

MONITORING BĚHEM LÉČBY

- Pokračujte v léčbě až do vymizení amyloidních plaků potvrzeného některou z validovaných metod, např. v 6. a 12. měsíci léčby. Nepřekračujte maximální dobu léčby 18 měsíců, a to ani v případě, že nedojde k vymizení plaků.
- Před podáním druhé, třetí, čtvrté a sedmé dávky proveďte vyšetření MR. U pacientů s rizikovými faktory pro ARIA (heterozygoti ApoE ϵ 4, a/nebo pacienti s předchozími příhodami ARIA v dřívějších fázích léčby) proveďte dodatečné MR vyšetření po jednom roce léčby (před podáním dvanácté dávky).
 - Další vyšetření MR indikujte v případě výskytu příznaků ARIA.
 - Kontrolní vyšetření MR proveďte 2 až 4 měsíce po prvotním nálezů k posouzení vymizení (ARIA-E) nebo stabilizace (ARIA-H).



Zkratky: ApoE ϵ 4 = apolipoprotein E ϵ 4; ARIA = zobrazovací abnormality související s amyloidem; i.v. = intravenózní; MR = magnetická rezonance.

¹U pacientů s rizikovými faktory pro ARIA, jako jsou heterozygoti ApoE ϵ 4, a u pacientů s předchozími příhodami ARIA v dřívější fázi léčby, je potřeba provést dodatečnou MR.

- V případě výskytu ARIA se řiďte doporučeními popsány v tabulce „Přerušení a ukončení léčby u pacientů s ARIA”.
- V případě výskytu ARIA-E zvažte podpůrnou léčbu, včetně kortikosteroidů.
- Při zvažování, zda pokračovat v léčbě nebo ji trvale ukončit po vymizení ARIA-E nebo stabilizaci ARIA-H, se řiďte klinickým úsudkem, včetně opětovného posouzení rizikových faktorů.
- Léčbu donanemabem trvale ukončete po prodělání klinicky těžké ARIA-E, těžké ARIA-H nebo intracerebrálním krvácení větším než 1 cm, nebo v případě opakovaných symptomatických nebo radiologicky středně těžkých až těžkých ARIA.

HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ:

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: sukl.gov.cz/nezadouciucinky.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Tato informace může být také hlášena společnosti Lilly na adrese phv_czsk@lilly.com nebo telefonicky na čísle 800 112 122 nebo 234 664 111.

KONTAKTY:

Pokud máte nějaké dotazy k informacím uvedeným v této příručce, prosím kontaktujte společnost Eli Lilly ČR s.r.o. na adrese Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel. 234 664 111 nebo 800 112 122, e-mail: medinfo_cz@lilly.com