



KISUNLA® (donanemabi)

Terveydenhuollon ammattilaisen opas

Tärkeää turvallisuustietoa amyloidiin liittyvien poikkeavien kuvantamislöydösten riskien minimoimiseksi

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista.

Tämä asiakirja sisältää tärkeää tietoa, ja on tarkoitettu tukemaan potilaan kanssa käytävää alkukeskustelua donanemabia määrättäessä ja hoidon aikaisessa seurannassa. Materiaalia tulee käyttää valmisteyhteenvedon rinnalla. Koulutusmateriaali sisältää terveydenhuollon ammattilaisen oppaan ja lääkärin tarkistuslistan.

Tärkeää turvallisuustietoa

Tämän oppaan tarkoitus on antaa terveydenhuollon ammattilaisille, kuten lääkettä määrääville lääkäreille ja radiologeille, tietoa amyloidiin liittyvien poikkeavien kuvantamislöydösten (ARIA) ja aivoverenvuodon riskistä ja hoidosta Kisunla-valmistetta (donanemabia) saavilla oireista varhaisvaiheen Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla.

Olennaisimmat tiedot ennen hoidon aloitusta ja sen aikana, ks. kohta ”Lääkärin tarkistuslista”.

Läkettä määrävän lääkärin on annettava kaikille donanemabihoitoa saaville potilaille potilaskortti ja lääkkeen pakkausseloste, sekä kerrottava heille ARIA-muutosten kehittymisen riskistä ja ARIA-muutoksiin liittyvistä oireista. Potilasta on neuvottava välittömästi ottamaan yhteys lääkkeen määränneeseen lääkäriin, tai jos tämä ei ole mahdollista, kehen tahansa lääkäriin (kuten terveyskeskukseen tai päivystykseen), jos hänellä ilmenee uusia neurologisia oireita. Läkettä määrävän lääkärin on kehotettava potilasta/tätä hoitavaa henkilöä pitämään potilaskortti aina mukanaan ja esittämään se hätätilanteissa terveydenhuollon ammattilaisille.

Kisunlan potilaskortteja ja terveydenhuollon ammattilaisen oppaita voit tilata sähköpostitse osoitteesta info_finland@lilly.com.

Tutustu huolellisesti donanemabin valmisteyhteenvedoon: [Kisunla, INN-donanemab](#)

Tämän oppaan ja potilaskortin sähköiset versiot: [Lääkevalmisteen riskienminimoinnin lisämateriaali - Fimea.fi - Fimea](#)

VALVOTUN SAATAVUUDEN OHJELMA

Donanemabin turvallisen ja tehokkaan käytön edistämiseksi kaikkien potilaiden hoidon aloituksen on tapahduttava keskitetyn rekisteröintijärjestelmän kautta osana valvotun saatavuuden ohjelmaa.

Hoito annetaan ennalta valitussa keskuksessa, jossa on

- moniammatillinen hoitotiimi, joka pystyy arvioimaan donanemabihoidon soveltuvuuden potilaalle
- saatavilla validoitu menetelmä aivojen amyloidipatologian arvioimiseen
- pääsy apolipoproteiini E ε4 (ApoE ε4) -testeihin
- infuusiovalmius
- magneettikuvausvalmius (MRI) ARIA-muutosten aikataulutettuun ja aikatauluttamattomaan seurantaan
- saatavilla koulutusmateriaali.

Valvotun saatavuuden ohjelma: <https://alzheimers.lilly.com/>

Kisunla-valmistetta saavan potilaan yksilöllinen tunnistus on merkittävä potilastietoihin ensimmäisen infuusion yhteydessä. Ilman tätä tietoa potilaalle ei saa antaa ensimmäistä donanemabi-infuusiota.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen ja yhteystiedot

Terveystietojen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

Voitte ilmoittaa haittavaikutuksista tai tuotevirhe-epäilyistä myyntiluvanhaltijan paikalliselle edustajalle:

Oy Eli Lilly Finland Ab, lääketietopalvelu,
medinfo_finland@lilly.com tai puh. 0800 140 240.

Mikäli teillä on kysyttävää Kisunla-valmisteesta, pyydämme ystävällisesti ottamaan yhteyttä Eli Lillyn lääketietopalveluun, medinfo_finland@lilly.com tai puh. 0800 140 240.

Sisältö

Tietoa donanemabista	5
Käyttöaihe	5
Vasta-aiheet.....	5
Tietoa ARIA-muutoksista	6
ARIA-oireet	7
Hoidon keskeyttämis- tai lopettamissuositukset potilailla, joilla todetaan ARIA	8
Samanaikainen antitromboottinen hoito	8
Lääkärin tarkistuslista Kisunla-valmistetta (donanemabia) määrääville lääkäreille	10

Tietoa donanemabista

Donanemabi on monoklonaalinen immunoglobuliini gamma 1 (IgG1) -vasta-aine, jolla on suuri affiniteetti beeta-amyloidin modifioituneeseen, N-päästä lyhentyneeseen muotoon (N3pE Aβ). N3pE Aβ -amyloidia esiintyy aivojen amyloidiplakeissa pieninä määrinä, eikä sitä voida havaita plasmasta eikä aivo-selkäydinnesteestä. Donanemabi sitoutuu N3pE Aβ -amyloidiin ja edistää plakkien poistumista mikroglia välittämän fagosytoosin kautta.

Käyttöaihe

Donanemabi on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on diagnosoitu Alzheimerin taudista johtuva lievä kognitiivinen heikentyminen tai lievä dementia (oireinen varhaisvaiheen Alzheimerin tauti), jotka ovat apolipoproteiini E ε4 (ApoE ε4) -heterotsygootteja tai ei-kantajia, ja joilla on vahvistettu amyloidipatologia (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

ApoE ε4 -kantajuusstatus on määritettävä ennen donanemabihoidon aloitusta ARIA-muutosten kehittymisen riskin selvittämiseksi (ks. valmisteyhteenvedon kohdat 4.1, 4.2 ja 4.4). Ennen määrittystä potilaan on saatava asianmukaiset tiedot ja häneltä on tarvittaessa pyydettävä suostumus kansallisten tai paikallisten suositusten mukaisesti.

Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteyhteenvedon kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Lähtötilanteen magneettikuvauslöydöksenä aiempi aivoverenvuoto, enemmän kuin 4 mikroverenvuotoa, pinnallista sideroosia tai vasogeeninen turvotus (ARIA-E) tai muita löydöksiä, jotka viittaavat aivojen amyloidiangiopatiaan (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).
- Potilaat, joiden verenvuotohäiriö ei ole riittävässä hallinnassa.
- Hoidon aloittaminen potilailla, jotka saavat parhaillaan antikoagulanttihoitoa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).
- Vaikea valkean aineen tauti (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).
- Potilaat, joiden hypertensio on huonossa hoitotasapainossa.
- Tilat, jotka estävät MRI-tutkimuksen, mukaan lukien klaustrofobia tai metallisen (ferromagneettinen) implantin/sydämentahdistimen käyttö.

Tietoa ARIA-muutoksista¹⁻⁵

ARIA-muutoksilla tarkoitetaan amyloidiin liittyviä poikkeavia kuvantamislöydöksiä (Amyloid-Related Imaging Abnormalities).¹ Muutokset johtuvat aivojen amyloidiangiopatiasta eli amyloidin kertymisestä verisuonten seinämiin. Neuropatologisissa tutkimuksissa amyloidiangiopatiaa todetaan suurimmalla osalla Alzheimerin tautia sairastavista potilaista. Tilasta saattaa seurata spontaaneja ARIA-muutoksia, ja siihen liittyy aivoverenvuodon suurentunut riski.^{2,3} Beeta-amyloidin aggregoituneisiin muotoihin vaikuttavien monoklonaalisten vasta-aineiden, kuten donanemabin, käyttöön liittyy suurentunut ARIA-muutosten riski. Tutkimuksissa on ilmennyt viitteitä siitä, että ARIA-muutokset olisivat seurausta amyloidiangiopatiaan liittyvistä verisuonivaurioista ja että beeta-amyloidin poistuminen vaurioituneista verisuonista suurentaisi riskiä, mutta myös muita mekanisme koskevia hypoteeseja on esitetty.^{2,4}

ARIA-muutokset voivat ilmetä kahtena erillisenä muotona, jotka voidaan todeta magneettikuvauksessa: ARIA, johon liittyy aivojen turvotus tai sulkusalueen effuusio (ARIA-E), ja ARIA, johon liittyy verenvuoto (myös mikroverenvuoto) tai hemosideriinikertymä (myös pinnallinen sideroosi) (ARIA-H).^{1,5} ARIA-muutosten lisäksi tämän luokan lääkkeitä (myös donanemabia) saaneilla potilailla on todettu yli 1 cm:n kokoisia aivoverenvuotoja.

Useimmat ARIA-muutokset (yli 70 %) ilmaantuvat 24 viikon kuluessa hoidon aloituksesta ja useimmat vakavat ARIA-muutokset (noin 80 %) 12 viikon kuluessa hoidon aloituksesta.

ARIA-muutosten riskitekijät^{1,5}

- ApoE ε4 -kantajuus (homotsygooteilla suurempi riski kuin heterotsygooteilla) verrattuna niihin, jotka eivät ole kantajia
- hoitoa edeltäneet aivojen mikroverenvuodot
- magneettikuvauslöydöksenä pinnallinen sideroosi.

ARIA-muutosten vaikeusasteen radiologinen arviointi

Sekä ARIA-E että ARIA-H voidaan luokitella magneettikuvien perusteella lieväksi, keskivaikeaksi tai vaikeaksi ja kliinisten oireiden perusteella oireiseksi tai oireettomaksi.

ARIA-tyyppi	Vaikeusasteen radiologinen arviointi		
	Lievä	Keskivaikea	Vaikea
ARIA-E	FLAIR-hyperintensiteettimuutos rajoittuu aivourteiden ja/tai aivokuoren/aivojen kuorikerroksen alaiseen valkeaan aineeseen yhdelle < 5 cm:n alueelle.	FLAIR-hyperintensiteettimuutos: yksi muutos, jonka suurin läpimitta 5–10 cm, tai useita muutoksia, joiden koko < 10 cm.	FLAIR-hyperintensiteettimuutos, jonka koko on > 10 cm ja johon liittyy aivopoimun turvotusta ja aivourteen häviämistä. Erillisiä/itsenäisiä muutosalueita voi olla yksi tai enemmän.
ARIA-H mikroverenvuoto	≤ 4 uutta mikroverenvuotoa	5–9 uutta mikroverenvuotoa	≥ 10 uutta mikroverenvuotoa
ARIA-H pinnallinen sideroosi	1 uusi tai suurentunut pinnallisen sideroosin fokaalinen muutosalue	2 uutta tai suurentunutta pinnallisen sideroosin fokaalista muutosaluetta	> 2 uutta tai suurentunutta pinnallisen sideroosin fokaalista muutosaluetta

Lyhenteet: ARIA-E = amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset - turvotus/effuusiot; ARIA-H = amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset - verenvuoto/hemosideriiniikertymät; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, nesteen osalta vaimennettu käänteispalautumissekvenssi

ARIA-oireet

Donanemabin käyttö saattaa aiheuttaa ARIA-E- tai ARIA-H-muutoksia, jotka ovat usein oireettomia. Potilaita on neuvottava kääntymään välittömästi lääkärin puoleen, jos heillä ilmenee ARIA-muutoksiin viittaavia merkkejä tai oireita. Oireita voivat olla esimerkiksi

- päänsärky
- pahoinvointi
- oksentelu
- tasapainohäiriöt
- vapina
- heitehuimaus
- sekavuus
- kouristuskohtaukset
- tajunnantason muutokset
- puheen häiriöt
- kognitiivisten toimintojen heikentyminen
- näköhäiriöt.

ARIA-oireet voivat muistuttaa aivohalvauksen oireita.

ARIA-muutosten seuranta magneettikuvauksella

Magneettikuvaus on tehtävä lähtötilanteessa (6 kuukauden sisällä ennen hoidon aloitusta), ennen toista annosta, ennen kolmatta annosta, ennen neljättä annosta ja ennen seitsemättä annosta. Lisämagneettikuvaus on tehtävä vuoden kohdalla (ennen kahdettatoista annosta) potilailla, joilla on ARIA-tapahtumien riskitekijöitä kuten ApoE ε4 -heterotsygooteilla, ja/tai potilailla, joilla on ollut hoidon aikana aiempia ARIA-tapahtumia. Lisäksi magneettikuvaus on tehtävä, jos potilaalla ilmenee ARIA-oireita.

Hoidon keskeyttämis- ja lopettamissuositukset potilailla, joilla todetaan ARIA

Hoidon keskeyttämis- tai lopettamissuositukset ARIA-E- tai ARIA-H-potilailla perustuvat muutosten vaikeusasteeseen magneettikuvissa ja kliinisten oireiden esiintymiseen.

Kliiniset oireet	ARIA-E:n ja ARIA-H:n vaikeusaste magneettikuvissa		
	Lievä	Keskivaikea	Vaikea
Oireeton	Hoidon keskeyttämistä harkittava	Hoito keskeytettävä	Hoito lopetettava
Oireinen	Hoito keskeytettävä	Hoito keskeytettävä	Hoito lopetettava

Lyhenteet: ARIA E = amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset - turvotus/effuusiot; ARIA H = amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset - verenvuoto/hemosideriinikertymät

Seurantamagneettikuvaus on tehtävä korjautumisen (ARIA-E) tai stabiloitumisen (ARIA-H) arvioimiseksi 2–4 kuukauden kuluttua siitä, kun tila on todettu. Päätöksen hoidon jatkamisesta tai hoidon pysyvästä lopetuksesta ARIA-E:n korjautumisen tai ARIA-H:n stabiloitumisen jälkeen on perustuttava kliiniseen arvioon, johon sisältyy riskitekijöiden uudelleenarviointi. ARIA-E-tapauksissa voidaan harkita tavanomaista tukihoitoa, kuten kortikosteroideja.

Donanemabihoito on lopetettava pysyvästi, jos kuvantamislöydös tai oireet ovat vaikeasteisia (ARIA-E tai ARIA-H).

Donanemabihoito on myös lopetettava pysyvästi, jos todetaan kliinisesti vakava ARIA-E, vakava ARIA-H tai yli 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto.

Käytä kliinistä harkintaa arvioitaessa, jatketaanko hoitoa potilailla, joilla ilmenee uusiutuva ARIA. Donanemabihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee uusiutuvia oireisia tai radiologisesti keskivaikeita tai vaikeita ARIA-tapahtumia.

Samanaikainen antitromboottinen hoito

ARIA-H-tapahtumia ja yli 1 cm:n kokoisia aivoverenvuotoja on todettu donanemabia käyttävillä potilailla ja antitromboottisia aineita donanemabihoidon aikana saaneilla potilailla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava harkittaessa antitromboottisten lääkkeiden tai trombolyyttisten aineiden (esim. kudospasminogeenin aktivaattorin) antamista potilaille, jotka jo saavat donanemabia:

- Jos antikoagulaatiohoito täytyy aloittaa donanemabihoidon aikana (esim. valtimotromboosi, akuutti keuhkoembolia tai muu henkeä uhkaava tila), donanemabihoito on keskeytettävä. Donanemabihoitoa voidaan jatkaa, jos

antikoagulaatiohoito ei ole enää lääketieteellisesti tarpeen. Asetyylisalisyylihapon ja muiden verihiutaleiden estäjien samanaikainen käyttö on sallittua.

- Vaikka altistuminen trombolyyttisille lääkeaineille oli vähäistä kliinisissä tutkimuksissa, trombolyyttien samanaikaisesta käytöstä johtuva vakavan kallonsisäisen verenvuodon riski on mahdollinen. Trombolyyttisten aineiden käyttöä on vältettävä, lukuun ottamatta välittömästi henkeä uhkaavia tiloja, joihin ei ole vaihtoehtoista hoitoa (esim. keuhkoembolia, johon liittyy hemodynaaminen epävakaus), jolloin hyödyt voivat olla riskejä suuremmat.

ARIA voi aiheuttaa samanlaisia fokaalisia neurologisia puutosoireita kuin iskeeminen aivohalvaus. Iskeemistä aivohalvausta hoitavan lääkärin on ennen trombolyyttihoidon aloitusta huomioitava mahdollisuus, että donanemabihoitoa saavan potilaan oireet voivat johtua ARIA-muutoksista. Magneettikuvaus tai verisuonitukoksen havaitseminen voi auttaa toteamaan, että oireet johtuvat iskeemisestä aivohalvauksesta eivätkä ARIA-muutoksista, ja antaa tietoa, jonka perusteella voidaan tarvittaessa valita asianmukainen trombolyytti- tai trombektomiahoito.

Donanemabihoitoa ei pidä aloittaa potilailla, jotka saavat parhaillaan antikoagulanttihoitoa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.3).

Kisunla-valmistetta (donanemabia) määrävän lääkärin tarkistuslista

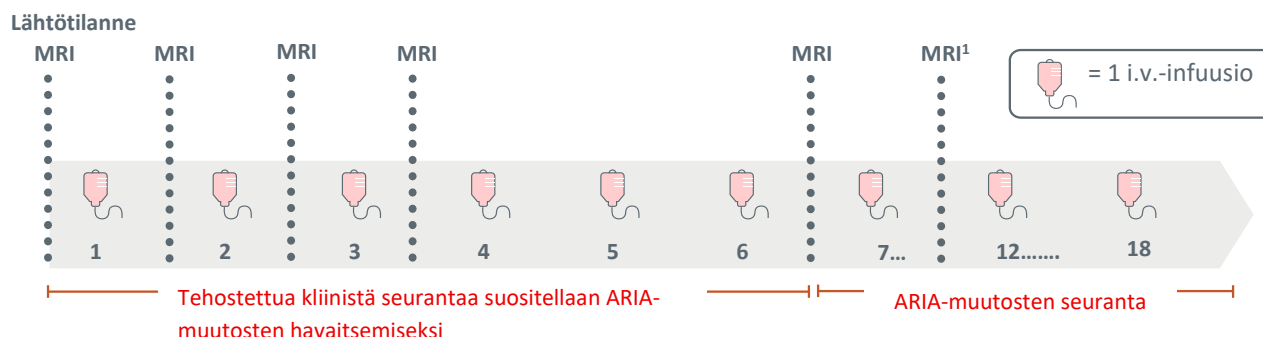
Ennen donanemabihoidon aloitusta

- Kaikkien potilaiden donanemabihoidon aloitus on tallennettava ”EU CAP-rekisteröintijärjestelmään”, joka on osa valvotun saatavuuden ohjelmaa.
- ApoE ε4 -kantajuusstatus on välttämätöntä määrittää, jotta ARIA-muutosten kehittymisen riskiä voidaan arvioida. Donanemabi ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilailla, jotka ovat ApoE ε4:n homotsygootteja kantajia (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.1).
- Donanemabihoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti ja kerrottava lääkevalmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä.
- Patologisten beeta-amyloidimuutosten olemassaolo ja joko lievän, Alzheimerin taudin aiheuttaman, kognitiivisen heikentymisen tai lievän, Alzheimerin taudin aiheuttaman, dementiaan kliininen diagnoosi on varmistettava ennen donanemabihoidon aloitusta.
- Magneettikuvaus on tehtävä lähtötilanteessa (6 kuukauden sisällä ennen hoidon aloitusta) ARIA:n riskitekijöiden, kuten aivojen mikroverenvuotojen ja pinnallisen sideroosin, havaitsemiseksi. Donanemabin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla todetaan > 4 mikroverenvuotoa tai pinnallista sideroosia.
- Donanemabihoitoa ei saa aloittaa, jos hoidolle on jokin valmisteyhteenvedon kohdassa 4.3 mainittu vasta-aihe.

Seuranta hoidon aikana

- Hoitoa jatketaan, kunnes amyloidiplakit ovat validoidulla menetelmällä vahvistetusti hävinneet (esim. 6 tai 12 kuukauden ajan, ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.1). Hoidon enimmäiskesto on 18 kuukautta, eikä sitä saa ylittää, vaikka plakkien poistumista ei olisi vahvistettu.
- Magneettikuvaus on tehtävä ennen toista annosta, ennen kolmatta annosta, ennen neljättä annosta ja ennen seitsemättä annosta. Lisämagneettikuvaus on tehtävä vuoden kohdalla (ennen kahdettatoista annosta) potilailla, joilla on ARIA-tapahtumien riskitekijöitä kuten ApoE ε4 -heterotsygooteilla, ja potilailla, joilla on ollut hoidon aikana aiempia ARIA-tapahtumia.

- Lisäksi magneettikuvaus on tehtävä, jos potilaalla ilmenee ARIA-oireita.
- Seurantamagneettikuvaus on tehtävä korjautumisen (ARIA-E) tai stabiloitumisen (ARIA-H) arvioimiseksi 2–4 kuukauden kuluttua siitä, kun tila on todettu.



Lyhenteet: ARIA = Amyloidiin liittyvät poikkeavat kuvantamislöydökset; i.v. = laskimoon; MRI = magneettikuvaus.

¹ Lisämagneettikuvaus on tehtävä potilailla, joilla on ARIA-tapahtumien riskitekijöitä kuten ApoE ε4 -heterotsygooteilla, ja potilailla, joilla on ollut hoidon aikana aiempia ARIA-tapahtumia.

- ARIA-muutosten ilmaantuessa on noudatettava kohdan ”Hoidon keskeyttämis- ja lopettamissuositukset potilailla, joilla todetaan ARIA” -taulukon suosituksia, katso myös valmisteyhteenvedon kohta 4.2.
- ARIA-E-tapauksissa voidaan harkita tavanomaista tukihoitoa, kuten kortikosteroideja.
- Päätöksen hoidon jatkamisesta tai hoidon pysyvästä lopetuksesta ARIA-E:n korjautumisen tai ARIA-H:n stabiloitumisen jälkeen on perustuttava kliiniseen arvioon, johon sisältyy riskitekijöiden uudelleenarviointi.
- Donanemabihoito on lopetettava pysyvästi, jos todetaan vakava ARIA-E, vakava ARIA-H, yli 1 cm:n kokoinen aivoverenvuoto tai uusiutuvia oireisia tai radiologisesti keskivaikeita tai vaikeita ARIA-tapahtumia.

Viitteet: 1. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):367-385. 2. Cogswell PM, et al. *Am J Neuroradiol.* 2022;43(9): E19-E35. 3. Salloway S, et al. *JAMA Neurol.* 2022;79(1):13-21. 4. Filippi M, et al. *JAMA Neurol.* 2022;79(3):291-304. 5. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):211-220.