

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Donanemab in 20 ml (17,5 mg/ml).

Donanemab ist ein rekombinanter monoklonaler humanisierter Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 11,5 mg Natrium und 4 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Die Lösung ist klar bis opaleszierend, farblos bis leicht gelblich bzw. leicht bräunlich mit einem pH-Wert von 5,5 – 6,5 und einer Osmolarität von circa 300 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit hat und der zeitnahen Zugang zur Magnetresonanztomographie (MRT) hat. Donanemab ist unter Aufsicht eines interdisziplinären Teams zu verabreichen, das in der Erkennung, Überwachung und Behandlung von Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien (ARIA - *amyloid-related imaging abnormalities*) geschult ist und Erfahrung in der Erkennung und Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR - *infusion related reactions*) hat.

Patienten, die mit Donanemab behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und über die Risiken von Donanemab informiert werden (siehe Packungsbeilage).

ApoE-ε4-Testung

Die ApoE-ε4-Genotypisierung muss durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck erfolgen. Falls ein CE-gekennzeichnetes IVD nicht verfügbar ist, muss ein alternatives, validiertes Testverfahren verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Testung des ApoE-ε4-Status muss vor Beginn der Behandlung mit Donanemab durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung von ARIA zu ermitteln (siehe Abschnitte 4.1 und 4.4). Vor der Testung sind die Patienten entsprechend den nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und müssen dieser zugestimmt haben.

Dosierung

Der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit, muss mit einem validierten Test (z. B. Positronen-Emissions-Tomographie [PET]-Scan, Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit [CSF - *cerebrospinal fluid*] oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden.

Donanemab ist alle 4 Wochen zu verabreichen. Die empfohlene Dosis von Donanemab beträgt 350 mg für die erste Dosis, 700 mg für die zweite Dosis und 1 050 mg für die dritte Dosis, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate, siehe Abschnitt 5.1). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen individuell und unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Krankheitsprogression neu bewertet werden.

Es ist in Erwägung zu ziehen, die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abzubrechen, wenn Patienten zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz fortschreiten.

Versäumte Dosis

Wenn eine Infusion versäumt wurde, ist die Verabreichung der versäumten Dosis so schnell wie möglich nachzuholen und die Behandlung im 4 Wochen-Rhythmus fortzusetzen.

Überwachung, Unterbrechung und Abbruch der Therapie bei Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien

Donanemab kann ARIA verursachen, charakterisiert als ARIA mit Ödemen (ARIA-E), was im MRT als Hirnödeme oder sulcale Ergüsse identifiziert werden kann, sowie ARIA mit Hämosiderinablagerung (ARIA-H), was Mikrohämmorrhagien und superfizielle Siderose umfasst. Zusätzlich zu ARIA traten bei Patienten, die mit Donanemab behandelt wurden, intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm Durchmesser auf.

Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab muss ein aktuelles (maximal 6 Monate altes) MRT des Gehirns verfügbar sein, um einzuschätzen, ob bereits ARIA vorbestehen. Ein MRT ist vor der zweiten Infusion (im 1. Monat), vor der dritten Infusion (im 2. Monat), vor der vierten Infusion (im 3. Monat) und vor der siebten Infusion (im 6. Monat) durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und/oder Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden. Wenn ein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten, ist eine klinische Beurteilung einschließlich eines MRT durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen oder Therapieabbruch bei Patienten mit ARIA-E und ARIA-H sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Therapieempfehlungen für Patienten mit ARIA-E und ARIA-H

Klinisches Symptom	ARIA-E- und ARIA-H-Schweregrad ^a im MRT		
	Leicht	Moderat	Schwer
Asymptomatisch	Unterbrechung der Therapie erwägen	Therapie unterbrechen	Therapie abbrechen
Symptomatisch	Therapie unterbrechen	Therapie unterbrechen	Therapie abbrechen

^a siehe Tabelle 2 für die Kriterien der radiographischen Schweregrad-Klassifizierung der ARIA im MRT

Im Falle von asymptomatischen leichten ARIA ist das Unterbrechen der Therapie auf Grundlage der radiographischen Merkmale der ARIA, der Anzahl an ARIA-Episoden und des klinischen Zustandes zu erwägen.

Im Falle von asymptomatischen moderaten ARIA und symptomatischen leichten/moderaten ARIA ist die Therapie zu unterbrechen bis das MRT radiographisch eine Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zeigt und Symptome, falls vorhanden, verschwunden sind. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung sollte ein weiteres MRT durchgeführt werden, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen. Die Wiederaufnahme der Therapie oder das dauerhafte Absetzen nach Auflösung von ARIA-E und Stabilisierung von ARIA-H sollte sich an der klinischen Beurteilung einschließlich einer erneuten Bewertung von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) orientieren. Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, könnte im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle von radiographisch oder symptomatisch schweren ARIA-E oder ARIA-H ist die Therapie mit Donanemab dauerhaft abzubrechen.

Donanemab muss auch nach klinisch schweren ARIA-E, schweren ARIA-H oder intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten mit wiederkehrenden ARIA ist nach klinischem Ermessen zu entscheiden, ob die Therapie fortgesetzt werden soll. Die Behandlung mit Donanemab sollte nach wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche gibt es keine relevante Anwendung von Donanemab zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

Art der Anwendung

Donanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Die verdünnte Lösung ist über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu verabreichen. Die Patienten sind nach der Infusion mindestens 30 Minuten zu beobachten. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- MRT-Ausgangsbefunde früherer intrazerebraler Hämorrhagien, mehr als 4 Mikrohäorrhagien, superfizielle Siderosen oder vasogene Ödeme (ARIA-E) oder andere Befunde, die auf eine zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA - *cerebral amyloid angiopathy*) hindeuten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit Blutungsstörungen, die nicht unter adäquater Kontrolle sind.
- Beginn der Behandlung bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Erkrankung der weißen Substanz (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie.
- Gegebenheiten, die keine MRT-Beurteilung zulassen, einschließlich Klaustrophobie oder das Vorhandensein metallischer (ferromagnetischer) Implantate/Herzschrittmacher.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Kontrolliertes Zugangsprogramm (*Controlled Access Programme*)

Um die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab zu fördern, hat der Beginn der Behandlung bei allen Patienten über ein zentrales Registrierungssystem zu erfolgen, das Teil eines kontrollierten Zugangsprogramms ist.

Schulungsmaterialien

Verschreibende Ärzte müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, das für die Erkennung und Behandlung von ARIA erstellt wurde und Nutzen und Risiken der Donanemab-Therapie sind mit dem Patienten bzw. einer Begleitperson zu besprechen. MRT-Scans, Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Reaktionen und der Zeitpunkt, wann Hilfe von medizinischem Fachpersonal in Anspruch genommen werden soll, sind mit dem Patienten zu besprechen. Dem Patienten wird der Patientenpass ausgehändigt und er wird angewiesen, den Pass jederzeit bei sich zu tragen.

Amyloid-Beta-Pathologie

Das Vorhandensein einer Amyloid-Beta-Pathologie muss vor Beginn der Behandlung durch einen geeigneten Test bestätigt werden.

Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA)

ARIA-H treten in der Regel gemeinsam mit ARIA-E auf.

ARIA wurden in klinischen Studien mit Donanemab sehr häufig beobachtet. ARIA treten in der Regel früh in der Behandlung auf und sind üblicherweise asymptomatisch. Zu den berichteten Symptomen im Zusammenhang mit ARIA können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören. Symptome, die in Zusammenhang mit ARIA auftreten, klingen üblicherweise im Laufe der Zeit wieder ab (siehe Abschnitt 4.8). Nach einem initialen Auftreten von ARIA ist die Rate des Wiederauftretens bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Donanemab sehr häufig: 24,3 % bei Patienten mit ARIA-E und

35,9 % bei Patienten mit ARIA-H (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden schwerwiegende Fälle von ARIA beobachtet, wenige mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). ARIA können mittels MRT nachgewiesen werden, und während sich ARIA-E typischerweise in der Bildgebung auflösen, können ARIA-H bestehen bleiben und sich stabilisieren.

Die meisten ARIA-Ereignisse wurden erstmals innerhalb von 24 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet. Die meisten schweren ARIA-Ereignisse traten innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Zugang zu MRT muss während des Behandlungszeitraumes mit Donanemab vorhanden sein. Bei vorhandenen Risikofaktoren besteht bei Patienten, die für Amyloid-Behandlungstherapien geeignet sind, auch ein Risiko für spontane ARIA. ARIA sind als mögliche Ursache für neurologische Symptome in Betracht zu ziehen.

Vor Beginn einer Donanemab-Therapie für die Alzheimer-Krankheit ist der Nutzen und das potenzielle Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit ARIA abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8).

MRT-Kontrolle für ARIA

Ein Ausgangs-MRT des Gehirns und regelmäßige Überwachung mittels MRTs werden empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Während der ersten 24 Wochen der Behandlung mit Donanemab wird eine erhöhte klinische Wachsamkeit hinsichtlich ARIA empfohlen.

Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten (siehe Abschnitt 4.8), sollte eine klinische Beurteilung erfolgen, einschließlich einer zusätzlichen MRT-Untersuchung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 „Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA)“).

Empfehlungen für Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche bei Patienten mit ARIA

Wenn Symptome von ARIA-H auftreten, geschieht dies häufig in Gegenwart von ARIA-E und wird wie ARIA-E behandelt.

Die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche bei Patienten mit ARIA-E und ARIA-H sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Donanemab muss nach schweren ARIA-E, schweren ARIA-H, intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm oder wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Radiographischer Schweregrad

Der radiographische Schweregrad von ARIA im Zusammenhang mit Donanemab wurde nach den Kriterien in Tabelle 2 klassifiziert.

Tabelle 2: ARIA-MRT-Klassifikationskriterien

ARIA-Typ	Radiographischer Schweregrad		
	Leicht	Moderat	Schwer
ARIA-E	FLAIR-Hyperintensität, beschränkt auf Sulcus und/oder kortikale/subkortikale weiße Substanz in einem Areal < 5 cm.	FLAIR-Hyperintensität 5 bis 10 cm in der größten Einzeldimension oder mehr als 1 betroffenes Areal, jeweils messend < 10 cm.	FLAIR-Hyperintensität > 10 cm mit assoziierter gyraler Schwellung und verstrichenen Sulci. Es können ein oder mehrere separate/unabhängige betroffene Areale angegeben werden.
ARIA-H Mikrohämorrhagie	≤ 4 neue Mikrohämorrhagien	5 – 9 neue Mikrohämorrhagien	≥ 10 neue Mikrohämorrhagien
ARIA-H superfizielle Siderose	1 neues oder vergrößertes Areal der superfiziellen Siderose	2 neue oder vergrößerte Areale der superfiziellen Siderose	> 2 neue oder vergrößerte Areale der superfiziellen Siderose

Abkürzungen: FLAIR = *fluid-attenuated inversion recovery*; ARIA-E = *amyloid related imaging abnormalities oedema/effusions* (Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien Ödeme/Ergüsse); ARIA-H = *amyloid related imaging abnormalities haemorrhage/hemosiderin deposition* (Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien Hämorrhagie/Hämosiderinablagerung)

ApoE-ε4-Trägerstatus und Risiko von ARIA

ApoE-ε4-Träger haben im Vergleich zu Nichtträgern eine höhere Häufigkeit (Homozygote > Heterozygote) von ARIA-E und ARIA-H, einschließlich schwerer und symptomatischer ARIA. Donanemab ist bei Patienten, die homozygote ApoE-ε4-Träger sind, nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1). Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus muss vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen (siehe Abschnitt 4.2). Vor der Testung haben verschreibende Ärzte mit den Patienten die Risiken von ARIA bezüglich der Genotypen zu besprechen.

Erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien

Vorsicht ist geboten, wenn eine Donanemab-Behandlung bei Patienten erwogen wird, bei denen ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien besteht.

Intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser größer als 1 cm, einschließlich tödlicher Ereignisse, traten bei Patienten auf, die mit Donanemab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige antithrombotische Behandlung

Die Anwendung von Antithrombotika (Acetylsalicylsäure, andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen) zu Beginn der Therapie war in klinischen Studien mit Donanemab erlaubt. In der Mehrzahl der Fälle kam Acetylsalicylsäure als Antithrombotikum zum Einsatz.

Patienten, die Donanemab und ein Antithrombotikum (Acetylsalicylsäure, andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen) erhielten, wiesen keine vermehrte Häufigkeit von ARIA auf. Die Anzahl der Ereignisse und die begrenzte Exposition mit nicht-acetylsalicylsäurehaltigen Antithrombotika, schränkt endgültige Schlussfolgerungen bezüglich des Risikos von ARIA oder einer intrazerebralen Hämorrhagie bei Patienten ein, die Antithrombotika einnehmen.

Bei Patienten, die Donanemab erhalten haben, sowie bei Patienten, die Antithrombotika während der Behandlung mit Donanemab erhalten haben, wurden intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser größer als 1 cm beobachtet. Daher ist bei Erwägung der Verabreichung von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum (z. B. Gewebefibrinolyseaktivator) bei einem Patienten, der bereits mit Donanemab behandelt wird, zusätzliche Vorsicht geboten:

- Wenn während der Therapie mit Donanemab eine Antikoagulation begonnen werden muss (z. B. arterielle Thrombosen, akute Lungenembolien oder andere lebensbedrohliche Indikationen), ist die Behandlung mit Donanemab zu pausieren. Donanemab kann wieder eingesetzt werden, wenn eine Antikoagulation medizinisch nicht mehr indiziert ist. Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure und anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist zulässig.
- Obwohl in den klinischen Studien nur eine begrenzte Exposition mit Thrombolytika bestand, besteht ein plausibles Risiko einer schweren intrakraniellen Hämorrhagie infolge der gleichzeitigen Anwendung von Thrombolytika. Die Anwendung von Thrombolytika ist zu vermeiden, außer bei unmittelbar lebensbedrohlichen Indikationen ohne alternative Therapie (z. B. Lungenembolie mit hämodynamischer Beeinträchtigung), wenn der Nutzen die Risiken überwiegen könnte. Nutzen und Risiko der Behandlung sind von dem behandelnden Facharzt zusammen mit dem Patienten individuell neu zu bewerten.

ARIA können fokale neurologische Defizite verursachen, ähnlich denen, die bei einem ischämischen Schlaganfall beobachtet werden. Klinikärzte, die einen ischämischen Schlaganfall behandeln, sollten bei einem Patienten, der mit Donanemab behandelt wird, vor der thrombolytischen Therapie prüfen, ob die Symptome auf ARIA zurückzuführen sein könnten. Ein MRT oder die Identifizierung eines Gefäßverschlusses können dabei helfen, festzustellen, ob die Ursache eher ein ischämischer

Schlaganfall oder ARIA ist und gegebenenfalls eine Thrombolytika-Behandlung oder eine Thrombektomie angezeigt ist.

Eine Behandlung mit Donanemab darf bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Risikofaktoren für ARIA und intrazerebrale Hämorrhagien

In klinischen Studien mit Donanemab wurde die Unbedenklichkeit von Donanemab bei Patienten, deren MRT vor Behandlungsbeginn folgende Ereignisse anzeigte, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3): ARIA-E, mehr als 4 Mikrohäorrhagien, mehr als 1 Areal mit superfizieller Siderose, eine schwere Erkrankung der weißen Substanz oder intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm. Eine höhere Häufigkeit von ARIA wurde bei Patienten, die vor der Behandlung zerebrale Mikrohäorrhagien und/oder superfizielle Siderosen hatten, beobachtet. Die Behandlung mit Donanemab ist bei Patienten mit vorbestehender, superfizieller Siderose oder > 4 vorbestehenden Mikrohäorrhagien kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Vorhandensein eines ApoE-ε4-Allels ist mit einer zerebralen Amyloid-Angiopathie assoziiert, mit der ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien einhergeht.

Abschätzung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand der Tau-Pathologie

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann von der Höhe der vorbestehenden Tau-Last abhängen. Bei Patienten mit geringer bis mittlerer Tau-Last wurde eine numerisch höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten mit hoher Tau-Last beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Wirksamkeit bei Patienten ohne oder mit sehr geringer Tau-Last ist nicht untersucht. Die Ergebnisse von Tests zur Untersuchung der Tau-Pathologie sind, falls durchgeführt, in individuellen Nutzen-Risiko-Gesprächen zu berücksichtigen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden häufig bei der Verabreichung von Donanemab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können gelegentlich schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein und/oder eine Anaphylaxie einschließen. Sie treten typischerweise während der Infusion oder innerhalb von 30 Minuten nach der Infusion auf. Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen können Erytheme, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Kopfschmerzen, Engegefühl im Brustkorb, Dyspnoe und Blutdruckveränderungen umfassen.

Die Verabreichung von Donanemab ist sofort abubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten, falls schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen auftreten oder es klinisch indiziert ist.

Immunogenität

In placebokontrollierten, klinischen Studien entwickelten 88,1 % der mit Donanemab behandelten Patienten Anti-Wirkstoff-Antikörper (ADA - *anti-drug antibodies*) und alle Patienten mit ADA hatten neutralisierende Antikörper. Alle Patienten, die über infusionsbedingte Reaktionen berichteten, hatten ADA. Ein höherer ADA-Titer war mit einer erhöhten Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen/unmittelbaren Überempfindlichkeitsereignissen verbunden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1)

Patienten mit Down-Syndrom können mit einer höheren Rate an zerebralen Amyloid-Angiopathien und ARIA-Ereignissen in Verbindung gebracht werden. Patienten mit Down-Syndrom wurden in klinischen Studien mit Donanemab nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Donanemab ist bei diesen Patienten nicht bekannt.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Natrium pro 1 400 mg Dosis, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Wenn die Zubereitung mit einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgt, wird durch diese eine Natriummenge im Bereich von 53 mg (bei einer Dosis von 350 mg, verdünnt auf 10 mg/ml) bis 956 mg (bei einer Dosis von 1 400 mg, verdünnt auf 4 mg/ml) verabreicht, entsprechend 3 % - 48 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Polysorbat 80 pro 1 400 mg Dosis des Arzneimittels, was circa 0,23 mg/kg entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Eigenschaften von Donanemab sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erwarten.

Bei Donanemab-Patienten wurden ARIA-H und intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser größer als 1 cm beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn die Verabreichung von Antithrombotika in Erwägung gezogen wird, da das Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien mit Donanemab erhöht sein kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Donanemab bei Schwangeren vor. Ein evidenzbasierter Ansatz ergab keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Donanemab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Donanemab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht, welches kurze Zeit später auf niedrige Konzentrationen abfällt. Folglich kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte die Anwendung von Donanemab während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Donanemab auf die menschliche Fertilität vor. Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um Donanemab auf mögliche Beeinträchtigungen der Fertilität zu testen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Donanemab hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen falls neurologische Defizite auftreten, zum Beispiel Sehstörungen, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer placebokontrollierten, pivotalen Studie, die Patienten mit einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit oder einer leichten Alzheimer-Demenz eingeschlossen hat (siehe Abschnitt 5.1), erhielten insgesamt 853 erwachsene Probanden mindestens eine Dosis von Donanemab. Davon gehörten 710 Teilnehmer zur indizierten Population (heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger).

Basierend auf dem ApoE-ε4-Trägerstatus waren von den mit Donanemab behandelten Patienten 29,9 % (255/853) Nichtträger, 53,0 % (452/853) heterozygote und 16,8 % (143/853) homozygote ApoE-ε4-Träger. Mit Ausnahme der ARIA-Ereignisse war das Sicherheitsprofil über die Genotypen hinweg vergleichbar.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) und Kopfschmerzen (14,6 %). Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren: Schwerwiegende ARIA-E (1,3 %), schwerwiegende ARIA-H (0,3 %) und schwerwiegende Überempfindlichkeit, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen (0,4 %). Anaphylaktische Reaktionen wurden gelegentlich berichtet (0,4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Donanemab (Tabelle 3) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Reaktionen an erster Stelle stehen. Darüber hinaus basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf der folgenden Häufigkeitsdefinition: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 3. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Mikrohämorrhagien Superfizielle Siderose Kopfschmerzen	Intrakranielle Hämorrhagien ^c	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Erbrechen	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen ^d Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktionen

^a Mittels MRT beurteilt.

^b Zu den Symptomen können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören.

^c Umfasst subdurale Hämatome, Subarachnoidalblutungen, zerebrale Hämorrhagien, hämorrhagische Schlaganfälle und apoplektischen Insult.

^d Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeit können Erythem, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Kopfschmerzen, Engegefühl im Brustkorb, Dyspnoe und Blutdruckveränderungen umfassen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien bei der indizierten Population

In der pivotalen, placebokontrollierten Studie, in der Donanemab in einem Dosierungsschema von 700 mg alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und dann 1 400 mg alle 4 Wochen verabreicht wurde, wurden ARIA (ARIA-E oder ARIA-H) bei 33 % (234/710) der mit Donanemab behandelten ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und -Nichtträger-Patienten beobachtet, verglichen mit 13,5 % (98/728) der Heterozygoten-Placebo-Patienten und Nichtträger-Placebo-Patienten. Schwerwiegende ARIA-Ereignisse wurden bei 1,4 % (10/710) der mit Donanemab behandelten Patienten berichtet. ARIA-bedingte Todesfälle im Zusammenhang mit Donanemab traten in der pivotalen Studie gelegentlich auf (0,4 %, drei Patienten). Die mit ARIA-E assoziierten klinischen Symptome verschwanden bei etwa 80 % der Patienten. Zu den ARIA-E-Symptomen können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören.

ARIA-E wurden bei 20,6 % (146/710) der mit Donanemab behandelten ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und -Nichtträger-Patienten beobachtet, verglichen mit 1,8 % (13/728) der Placebo-Patienten. Der maximale radiographische Schweregrad von ARIA-E war bei 6,2 % (44/710) der Patienten leicht, bei 12,7 % (90/710) der Patienten moderat und bei 1,4 % (10/710) der Patienten schwer. Symptomatische ARIA-E wurden bei 5,6 % (40/710) der mit Donanemab behandelten Patienten in der pivotalen Studie berichtet. Die mediane Zeit bis zum Abklingen von ARIA-E betrug circa 8,3 Wochen. Von den mit Donanemab behandelten Patienten mit ARIA-E erlitten etwa 24,3 % (35/144) mehrere Episoden von ARIA-E.

ARIA-H wurden bei 27,6 % (196/710) der mit Donanemab behandelten ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und Nichtträger-Patienten beobachtet, verglichen mit 12,2 % (89/728) der Placebo-Patienten. Der maximale radiographische Schweregrad der ARIA-H war bei 14,4 % (102/710) der Patienten leicht, bei 5,5 % (39/710) der Patienten moderat und bei 7,6 % (54/710) der Patienten schwer. Symptomatische ARIA-H wurden bei 1,1 % (8/710) der mit Donanemab behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 0,3 % (2/728) der Placebo-Patienten. Isolierte ARIA-H (d. h. ARIA-H bei Patienten, bei denen ARIA-E nicht auch auftraten) wurden bei 12,4 % (88/710) der mit Donanemab behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit 11,5 % (84/728) unter Placebo. Von den mit Donanemab behandelten Patienten mit ARIA-H erlitten etwa 35,9 % (70/195) der Teilnehmer mehrere Episoden von ARIA-H.

Die Mehrzahl der erstmals radiographisch festgestellten ARIA-Ereignisse traten in den placebokontrollierten Studien früh in der Behandlung auf (innerhalb von 24 Wochen nach Beginn der Behandlung), obwohl ARIA jederzeit auftreten können und die Patienten mehr als ein solches Ereignis erfahren können.

Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, kann im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden, die Wirksamkeit der Behandlung ist jedoch nicht erwiesen.

Intrakranielle Hämorrhagien bei der indizierten Population

Bei 1,4 % (10/710) der ApoE-ε4-Heterozygoten-Patienten und -Nichtträger-Patienten wurde über intrakranielle Hämorrhagien nach der Behandlung mit Donanemab berichtet, verglichen mit 0,8 % (6/728) der Patienten unter Placebo. Bei diesen wurden intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm bei 0,4 % (3/710) der mit Donanemab behandelten Patienten und bei 0,3 % (2/728) der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Zusätzlich wurde bei einem Teilnehmer mit vorbestehender superfizieller Siderose, der in der pivotalen Studie mit Donanemab behandelt wurde, tödliche ARIA-H mit gleichzeitiger, intrazerebraler Hämorrhagie berichtet.

ApoE-ε4-Trägerstatus und das Risiko von ARIA

In der pivotalen Studie war die Gesamtinzidenz von ARIA bei Nichtträgern (24,7 % Donanemab vs. 12,0 % Placebo) und heterozygoten Trägern (37,6 % Donanemab vs. 14,1 % Placebo) niedriger als bei homozygoten Trägern (55,9 % Donanemab vs. 21,9 % Placebo). Bei Patienten, die Donanemab erhielten, traten ARIA-E bei 15,7 % der Nichtträger und bei 23,2 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 41,3 % bei Homozygoten. Symptomatische ARIA-E traten bei 3,9 % der Nichtträger und bei 6,6 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 8,4 % bei Homozygoten. ARIA-H traten bei 18,8 % der Nichtträger und bei 32,5 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 50,3 % bei Homozygoten. Symptomatische ARIA-H traten bei 0,4 % der Nichtträger auf, bei 1,5 % der Heterozygoten und bei 1,4 % der Homozygoten. Schwerwiegende ARIA traten bei 0,8 % der Nichtträger und bei 1,8 % der Heterozygoten auf, verglichen mit 2,8 % bei Homozygoten.

Infusionsbedingte Reaktionen bei der indizierten Population

In der pivotalen placebokontrollierten Studie wurden Infusionsreaktionen bei 8,3 % der mit Donanemab behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit 0,4 % unter Placebo. Anaphylaktische Reaktionen wurden gelegentlich berichtet (0,4 %). Schwerwiegende Infusionsreaktionen oder Überempfindlichkeiten traten bei 0,4 % der mit Donanemab behandelten Patienten auf, verglichen mit 0,1 % unter Placebo.

Alle Patienten, die über infusionsbedingte Reaktionen berichteten, hatten ADA. Ein höherer ADA-Titer war mit einer erhöhten Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen/unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden.

Die meisten Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen traten innerhalb der ersten 4 Dosen von Donanemab auf, obwohl sie jederzeit auftreten können. Zu Therapieabbrüchen bei mit Donanemab behandelten Patienten kam es durch infusionsbedingte Reaktionen (3,5 %), durch Überempfindlichkeit (0,6 %) und durch anaphylaktische Reaktion (0,4 %), wobei in der Placebogruppe keine Abbrüche aufgrund dieser Ereignisse stattfanden.

Eine erneute Verabreichung führte bei etwa 46,9 % der Patienten zu weiteren infusionsbedingten Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, wobei Schweregrad und Art der Symptome in der Regel ähnlich zu den initialen Ereignissen waren.

Der Einsatz prophylaktischer Arzneimittel vor weiteren Infusionen verhinderte das Wiederauftreten der infusionsbedingten Reaktionen nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden Einzeldosen von bis zu 40 mg/kg (circa 2 800 mg bei einer 70 kg schweren Person) verabreicht. ARIA-E traten bei 2 von 4 Patienten auf, denen diese Dosis verabreicht wurde und diese

bildeten sich wieder zurück. Im Falle einer Überdosierung kann bei Bedarf eine MRT-Überwachung und eine unterstützende Therapie eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidementiva, ATC-Code: N06DX05

Wirkmechanismus

Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-gamma 1 (IgG1)-Antikörper mit einer hohen Affinität für die modifizierte, N-terminal verkürzte Form des Beta-Amyloids (N3pE-A β). N3pE-A β ist in geringen Mengen in Amyloid-Plaques im Gehirn vorhanden und wurde im Plasma und im Liquor nicht nachgewiesen. Donanemab bindet an N3pE-A β und unterstützt die Plaques-Entfernung durch Mikroglia-vermittelte Phagozytose.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der Prozentsatz, der mit Donanemab behandelten Patienten in der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2, die eine Amyloid-Entfernung erreichten (das heißt, weniger als 24,1 Centiloids), lag in der indizierten Population bei 32,5 % in Woche 24, 69,5 % in Woche 52 und 80,8 % in Woche 76.

In der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war die Differenz zwischen Donanemab und Placebo in der Veränderung des Amyloid-Ausgangswertes in Woche 76 in der indizierten Population statistisch signifikant (- 89,24 Centiloids).

In der Studie TRAILBLAZER-ALZ 6 wurde eine ähnliche Reduktion der Amyloid-Plaques in Woche 24 für das Dosierungsschema von 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen beobachtet, verglichen mit dem Dosierungsschema von 700 mg für die ersten drei Infusionen, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen, welches in der pivotalen Studie untersucht wurde.

Die Donanemab-Exposition nahm mit zunehmendem ADA-Titer ab. Eine Amyloid-Beta-Reduktion wurde unabhängig vom ADA-Titer festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von ADA und den Ergebnissen im iADRS und CDR-SB beobachtet (siehe ebenso Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Phase III-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Donanemab wurde in einer Phase III-Studie (TRAILBLAZER-ALZ 2) untersucht. Die Studie wurde doppelblind, placebokontrolliert und mit einer Vergleichsgruppe bei Patienten im Alter von 60 bis 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Störung [MCI - *mild cognitive impairment*] infolge der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz, MMST-Score 20 bis einschließlich 28) und mittels Amyloid-PET-Scan bestätigter Amyloid-Beta-Pathologie durchgeführt. Die Teilnehmer zeigten innerhalb eines Flortaucipir-PET-Scans auch Hinweise auf pathologische Tau-Ablagerungen.

In dieser Studie wurden 1 736 Patienten 1:1 randomisiert und erhielten alle 4 Wochen 700 mg Donanemab für die ersten 3 Dosen und dann 1 400 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion (N = 860) oder Placebo (N = 876) für bis zu 72 Wochen. In der indizierten Population wurden 1 447 (83,4 %) Patienten randomisiert. Die Verabreichung wurde bis zum Abschluss der Studie oder bis zur Entfernung der Amyloid-Plaques fortgesetzt, definiert als der Nachweis eines Plaque-Spiegels von weniger als 25 Centiloids für zwei aufeinanderfolgende Amyloid-PET-Scans oder der Nachweis eines Plaque-Spiegels von weniger als 11 Centiloids für einen einzelnen PET-Scan. Darüber hinaus wurde eine Therapieunterbrechung für behandlungsbedingte ARIA gestattet. Wenn Patienten bei

Studienbeginn bereits eine symptomatische Behandlung (Acetylcholinesterase-Hemmer [AChEI - *acetylcholinesterase inhibitors*] und/oder den N-Methyl-D-Aspartat-Hemmer Memantin) erhielten, konnten diese Behandlungen fortgesetzt werden. Symptomatische Behandlungen konnten während der Studie nach Ermessen des Prüfarztes hinzugefügt oder geändert werden. Die Studie schloss Patienten mit vorbestehenden ARIA-E, Patienten mit mehr als 4 Mikrohämmorrhagien, Patienten mit mehr als 1 Areal superfizieller Siderose, Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie > 1 cm oder Patienten mit einer schweren Erkrankung der weißen Substanz aus.

Zu Studienbeginn betrug das mittlere (SD – *standard deviation*, Standardabweichung) Alter 73 (6,2) Jahre, mit einer Spanne von 59 bis 86 Jahren und das mittlere (SD) Ausgangsgewicht 71,7 kg (15,7); zudem entsprach die stufenweise und fortschreitende Veränderung der Gedächtnisfunktion für mindestens 6 Monate einem mittleren (SD) Mini-Mental-Status-Test (MMST)-Score von 22,29 (3,88). Zu Studienbeginn hatten 59,4 % einen MMST-Score < 24. 57,4 % waren weiblich, 91,5 % waren weiß, 5,7 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft, 6,0 % waren asiatisch und 2,3 % waren schwarz. Von der Gesamtzahl der randomisierten Patienten waren 29 % ApoE-ε4-Nichtträger, 54 % heterozygot und 17 % homozygot. 55,6 % der Patienten erhielten AChEI und 20,3 % Memantin. 61,0 % der Patienten wandten entweder AChEI oder Memantin an. Der Mittelwert (SD) der Amyloid-Last betrug zu Studienbeginn 102,5 (34,5) Centiloids. 68,2 % entfielen auf die Kategorie der geringen bis mittleren Tau-Last und 31,8 % entfielen auf die Kategorie der hohen Tau-Last. Insgesamt brachen 24,7 % der Patienten die Behandlung in der Studie ab. Davon waren 29,3 % der Patienten im Donanemab-Arm und 20,1 % im Placebo-Arm.

Es gab basierend auf der Tau-PET-Bildgebung beim Screening mit Flortaucipir zwei primäre Analysepopulationen: 1) Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last und 2) gesamte Population (Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last und hoher Tau-Last).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der Kognition und Funktion, gemessen anhand der *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* (iADRS) vom Ausgangswert bis Woche 76. Die iADRS ist eine integrierte Skala zur Bewertung von Kognition und Alltagsfunktion, die aus Punkten der *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* (ADAS-Cog₁₃: Score-Bereich 0 - 85) und der *Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living scale* (ADCS-iADL: Score-Bereich 0 - 59) besteht und die Kernbereiche des klinischen Kontinuums der Alzheimer-Krankheit misst. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 144, wobei niedrigere Werte eine schlechtere kognitive und funktionelle Leistung widerspiegeln. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes* (CDR-SB), ADAS-Cog₁₃ und ADCS-iADL.

In der untenstehenden Tabelle 4 sind wichtige Erkenntnisse aus der Studie für die indizierte Population in einer Post-Hoc-Analyse unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten dargestellt.

Für die gesamte Population betrug der Unterschied bei der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Donanemab und Placebo bei Verwendung derselben konservativen Methode 2,38 (95 % KI: 0,985, 3,782) im iADRS und -0,61 (95 % KI: -0,850, -0,366) im CDR-SB. Der Effekt war in der gesamten und der indizierten eingeschränkten Population ähnlich.

Tabelle 4: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Donanemab-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 in Woche 76 in der indizierten (heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger) Population unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten^a.

Klinischer Endpunkt	Heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger	
	Dona N = 717	Placebo N = 730
iADRS (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	104,35 (14,23)	103,48 (14,23)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	-10,82	-13,47
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	2,65 (1,04, 4,26)	
CDR-SB (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	3,97 (2,10)	3,98 (2,08)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	1,73	2,42
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	-0,69 (-0,95, -0,43)	
ADAS-Cog₁₃ (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	28,53 (8,88)	29,14 (8,98)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	5,67	7,03
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	-1,35 (-2,19, -0,51)	
ADCS-iADL (MMRM)		
Mittlerer Ausgangswert (SD)	47,84 (7,90)	47,65 (7,97)
Veränderung des mittleren LS gegenüber dem Ausgangswert	-4,91	-6,37
Unterschied zu Placebo (95 % KI)	1,46 (0,50, 2,42)	

Abkürzungen: ApoE-ε4 = Allel-Subtyp 4 des Gens, das für das Apolipoprotein Klasse E kodiert; CDR-SB = *Clinical Dementia Rating Scale – Sum of boxes*; KI = Konfidenzintervall; Dona = Donanemab; iADRS = *integrated Alzheimers Disease Rating Scale*; LS = *Least-Square*, MMRM = *Mixed Model for Repeated Measures*; N = Anzahl der Teilnehmer; SD = *standard deviation* (Standardabweichung).

^a Analysen, die in einer ITT (*intent to treat*) Population durchgeführt wurden, die alle randomisierten Teilnehmer erfassten; Post-Hoc Sensitivitäts-Analysen unter Verwendung konservativer Methoden beim Umgang mit fehlenden Daten (*multiple imputation with jump to reference and copy increments in reference*).

Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last

In der Population mit geringer bis mittlerer Tau-Last (588 Patienten unter Donanemab vs. 594 Patienten unter Placebo) betrug der Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (*LS mean*) zwischen Donanemab und Placebo 3,15 (32,2 %) (95 % KI: 1,738, 4,557) im iADRS und -0,61 (32,0 %) (95 % KI: -0,891, -0,330) im CDR-SB in Woche 76 unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten.

Population mit hoher Tau-Last

In einer Post-Hoc-Analyse der Population mit hoher Tau-Last (271 Patienten unter Donanemab vs. 281 Patienten unter Placebo) betrug der Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate zwischen Donanemab und Placebo 0,41 (2,1 %) (95% KI: -2,518, 3,338) im iADRS und -0,54 (16,0 %) (95 % KI: -1,014, -0,066) im CDR-SB in Woche 76 unter Verwendung einer konservativen Methode beim Umgang mit fehlenden Daten.

Phase-III-Studie TRAILBLAZER-ALZ 6

Das Donanemab-Dosierungsschema von 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen, wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-IIIb-Studie (TRAILBLAZER-ALZ 6) bei Erwachsenen mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (MCI aufgrund von

Alzheimer-Krankheit oder leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, MMST 20 bis einschließlich 28) und Evidenz einer Amyloid-Beta-Pathologie, die durch einen Amyloid-PET-Scan bestätigt wurde, untersucht.

843 Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 in vier Donanemab-Dosierungsschemata randomisiert und erhielten für insgesamt 72 Wochen: 700 mg für die ersten drei Infusionen, 1 400 mg alle 4 Wochen (n = 207) oder eines der drei alternativen Dosierungsschemata (einschließlich des Dosierungsschemas: 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen; n = 212), wobei in allen Schemata die gleiche Menge an Arzneimittel verabreicht wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Teilnehmer mit einem Auftreten von ARIA-E in Woche 24. Die Ergebnisse zeigten, dass 14 % der Patienten, die 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen erhielten, verglichen mit 24 %, die 700/700/700 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen erhielten, in Woche 24 ein um 41 % geringeres relatives Risiko für das Auftreten von ARIA-E aufwiesen. Ähnliche Amyloid-Plaque-Reduktionen wurden nach 24 Wochen in allen Dosierungsschemata beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Donanemab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Donanemab ist ausschließlich zur intravenösen Verabreichung bestimmt.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung unterliegt Donanemab einer biphasischen Elimination. Das zentrale Verteilungsvolumen beträgt 3,36 l mit 18,7 % interindividueller Variabilität. Das periphere Verteilungsvolumen beträgt 4,83 l mit 93,9 % interindividueller Variabilität. In einer klinischen Pharmakologiestudie wurde ein Verhältnis von Liquor zu Serumkonzentration von circa 0,2 % beobachtet.

Biotransformation

Donanemab ist ein monoklonaler Antikörper und wird voraussichtlich auf die gleiche Weise wie ein endogenes IgG über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut, daher gibt es keine metabolische Inhibition oder Induktion enzymatischer Signalwege. Es ist nicht zu erwarten, dass Donanemab durch die Cytochrom-P450-Familien der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme metabolisiert wird, die für die Metabolisierung und die Eliminierung kleiner Moleküle verantwortlich sind. Daher ist zu erwarten, dass von Donanemab keine aktiven Metaboliten produziert werden.

Elimination

Die Halbwertszeit von Donanemab beträgt etwa 12,1 Tage. Die Donanemab-Clearance betrug 0,0255 l/h (24,9 % interindividuelle Variabilität).

Linearität/Nicht-Linearität

Donanemab zeigte einen dosisproportionalen Anstieg und eine zeitliche Linearität der Serumexposition im Dosisbereich von 350 mg bis 1 400 mg.

Andere intrinsische Faktoren

Die PK von Donanemab wurde nicht durch Alter (54-88), Geschlecht (55,0 % weiblich) oder Ethnie (89,9 % Weiße, 6,3 % Asiaten, 2,9 % Schwarze und 0,3 % Indigene oder Andere) beeinflusst, basierend auf einer Populations-PK-Analyse. Obwohl das Körpergewicht (Bereich 39 bis 157 kg, Mittelwert von 74 kg) sowohl die Clearance als auch das Verteilungsvolumen beeinflusst, deuten die daraus resultierenden Veränderungen nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung hin.

Immunogenität

Die Donanemab-Clearance stieg linear mit dem Logarithmus (ADA-Titer) an. Diese Erhöhung der Clearance mit dem Titer führte zu einer Abnahme der $AUC_{\tau,ss}$ um 17 % und einer Abnahme der Arzneimittelkonzentration um 31 % vor der nächsten Dosis ($C_{trough,ss}$) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Obwohl die Donanemab-Exposition mit zunehmendem ADA-Titer abnahm, war die Entwicklung von ADA nicht mit einem Verlust der klinischen Wirksamkeit von Donanemab verbunden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Nieren- und Leberfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die PK von Donanemab, basierend auf einer Populations-PK-Analyse. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Modellbasierte Expositions-Wirkungs-Analysen zeigten, dass die Donanemab-Behandlung mit einer Verringerung des klinischen Rückgangs im iADRS und CDR-SB verbunden war. Ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der Amyloid-Beta-Plaques gegenüber dem Ausgangswert und der klinischen Abnahme im iADRS und CDR-SB wurde ebenfalls beobachtet.

Darüber hinaus wurde ein modellbasierter Zusammenhang zwischen der Donanemab-Behandlung und ARIA-E nachgewiesen und Risikofaktoren wie der ApoE-ε4-Genotyp, die Anzahl der Mikrohämmorrhagien zum Ausgangszeitpunkt und das Vorhandensein von superfizieller Siderose zum Ausgangszeitpunkt identifiziert.

Während einer behandlungsfreien Periode begannen die Amyloid-PET-Werte mit einer medianen Rate von 2,80 Centiloids/Jahr zu steigen.

Bei Einzeldosen von 350 bis 2 800 mg (etwa das Doppelte der Dosierung von 1 400 mg für 70 kg Körpergewicht, die in der pivotalen Studie untersucht wurden) und Mehrfachdosen von 350 bis 1 400 mg stiegen die Expositionen (C_{max} und AUC) proportional an. Im Vergleich mit dem Dosierungsschema, für das in der pivotalen Studie die klinische Wirksamkeit belegt wurde (700 mg für die ersten drei Infusionen, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen), wurde für das Donanemab-Dosierungsschema von 350/700/1 050 mg, gefolgt von 1 400 mg alle 4 Wochen, eine ähnliche Exposition beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um Donanemab auf das Potenzial der Karzinogenität, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität oder Fertilitätsbeeinträchtigung zu testen.

Eine Gewichtung der Beweisbewertung (*weight-of-evidence assessment*) aller Daten deutet auf ein geringes Risikopotenzial einer Reproduktionstoxizität oder Karzinogenität hin. Dies beinhaltet eine Bewertung der Biologie des Zielmoleküls (das sich nur in abgelagerten Aβ-Plaques ansiedelt), der Beschaffenheit des Produkts (hohe Spezifität des monoklonalen Antikörpermoleküls für das Zielmolekül und die Zusammensetzung aus natürlich vorkommenden Aminosäuren und

Monosacchariden), des Wirkmechanismus (phagozytäre Entfernung von Amyloid-Plaques im ZNS) und des Fehlens von Wirkungen in den toxikologischen Studien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (E 330)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Kisunla enthält Polysorbat 80. Es ist bekannt, dass Polysorbate die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöhen. Materialien, die für die Herstellung und Verabreichung von Donanemab-Infusionslösung verwendet werden, müssen DEHP-frei sein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Bis zur Verwendung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern.
Ungekühlt bis zu 3 Tage bei Raumtemperatur (bis 25 °C) lagerfähig.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren oder schütteln.

Verdünnte Infusionslösung

Verwenden Sie die vorbereitete Infusionslösung sofort.
Wenn die Donanemab-Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, lagern Sie sie im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für bis zu 72 Stunden oder bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C), vorausgesetzt, die Verdünnung hat unter aseptischen Bedingungen stattgefunden.
Die Lagerzeiten beinhalten die Dauer der Infusion.
Frieren Sie die Donanemab-Infusionslösung nicht ein.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kisunla wird als Einzeldosis in einer 20 ml Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit einem Chlorbutyl-Elastomerstopfen und einer Aluminiumversiegelung mit einer Polypropylen-Kappe geliefert, die einzeln in einem Karton verpackt ist. Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche und Bündelpackungen mit 2 (2 Packungen mit 1) Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kisunla enthält Polysorbat 80; daher müssen geeignete Materialien für die Zubereitung und Verabreichung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Die Donanemab-Infusionslösung ist von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten und zu verabreichen:

Lassen Sie Donanemab vor der Zubereitung sich circa 30 Minuten an die Raumtemperatur anpassen.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu untersuchen, sofern Lösung und Behälter dies zulassen. Verwenden Sie Donanemab nicht, wenn es trüb ist oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

Nach Verdünnung und Vorbereitung in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (siehe Tabelle 5) wird Donanemab als intravenöse Infusion verabreicht.

Tabelle 5: Herstellung von Donanemab

Kisunla Dosis (mg)	Kisunla Volumen (ml)	Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (ml)	Endvolumen der zu infundierenden verdünnten Lösung (ml)	Endkonzentration der verdünnten Lösung (mg/ml) ^a
350 mg	20 ml	15 ml bis 67,5 ml	35 ml bis 87,5 ml	350 mg/87,5 ml (4 mg/ml) bis 350 mg/35 ml (10 mg/ml)
700 mg	40 ml ^b	30 ml bis 135 ml	70 ml bis 175 ml	700 mg/175 ml (4 mg/ml) bis 700 mg/70 ml (10 mg/ml)
1 050 mg	60 ml ^c	45 ml bis 202,5 ml	105 ml bis 262,5 ml	1 050 mg/262,5 ml (4 mg/ml) bis 1 050 mg/105 ml (10 mg/ml)
1 400 mg	80 ml ^d	60 ml bis 270 ml	140 ml bis 350 ml	1 400 mg/350 ml (4 mg/ml) bis 1 400 mg/140 ml (10 mg/ml)

^a Endkonzentration von 4 mg/ml bis 10 mg/ml

^b 2 Durchstechflaschen Kisunla

^c 3 Durchstechflaschen Kisunla

^d 4 Durchstechflaschen Kisunla

Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig zum Mischen.

Verabreichen Sie die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten.
Verabreichen Sie die gesamte Infusionslösung.

Spülen Sie den Schlauch am Ende der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).

Beobachten Sie den Patienten nach der Infusion mindestens 30 Minuten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Niederlande.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1926/001

EU/1/25/1926/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.