

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LEQEMBI 100 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque mL de solution à diluer contient 100 mg de lécanémab.  
Un flacon de 5 mL contient 500 mg de lécanémab (500 mg/5 mL).  
Un flacon de 2 mL contient 200 mg de lécanémab (200 mg/2 mL).

Le lécanémab est un anticorps monoclonal (AcM) recombinant et humanisé de type immunoglobuline gamma 1 (IgG1) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

### Excipients à effet notoire :

Un flacon de 2 mL contient 1,0 mg de polysorbate 80 (E 433).  
Un flacon de 5 mL contient 2,5 mg de polysorbate 80 (E 433).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion.

Solution incolore à jaune pâle, limpide à légèrement opalescente.

La solution présente un pH d'environ 5,0 et une osmolalité de 350 à 430 mOsmol/kg.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Leqembi est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant un diagnostic clinique de trouble cognitif léger et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante), non porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE  $\epsilon 4$ ) et présentant une pathologie amyloïde confirmée (voir rubrique 4.4).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins disposant d'expérience en matière de diagnostic et de traitement de la maladie d'Alzheimer et d'un accès facilité à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Les perfusions de lécanémab doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés, formés à la surveillance, à la reconnaissance et à la prise en charge des réactions liées à la perfusion.

Les patients traités par le lécanémab doivent recevoir la carte patient et être informés des risques liés au lécanémab (voir également la notice).

## Test ApoE4

Le génotype de l'ApoE4 doit être évalué au moyen d'un test de diagnostic *in vitro* (DIV) disposant du marquage CE et répondant à l'usage prévu. Si aucun test DIV disposant du marquage CE n'est disponible, un autre test validé doit être utilisé (voir rubrique 5.1).

Le test de détermination du statut ApoE  $\epsilon$ 4 doit être effectué avant l'instauration du traitement par le lécanémab afin d'évaluer le risque de développer des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) (voir rubriques 4.1 et 5.1). Avant le test, les patients doivent recevoir les informations appropriées et avoir donné leur consentement, conformément aux directives nationales ou locales, le cas échéant.

## Posologie

La dose recommandée de lécanémab est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 2 semaines.

Le traitement par le lécanémab doit être arrêté lorsque le patient évolue vers le stade modéré de la maladie d'Alzheimer.

Pendant le traitement par le lécanémab, des tests de la fonction cognitive et une évaluation des symptômes cliniques doivent être effectués tous les 6 mois environ. Les tests cognitifs ainsi que l'évolution des symptômes doivent être utilisés pour déterminer si le patient a évolué vers le stade modéré de la maladie d'Alzheimer et/ou si l'évolution clinique suggère que le lécanémab n'a pas démontré d'efficacité chez le patient. Ces éléments doivent orienter la décision d'arrêter ou non le traitement par le lécanémab.

## Surveillance des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA)

Le lécanémab peut provoquer des ARIA, incluant des ARIA associées à un œdème (ARIA-E), visibles à l'IRM sous forme d'œdème cérébral ou d'épanchements leptoméningés, et des ARIA associées à des dépôts d'hémossidérine (ARIA-H), englobant des microhémorragies et des sidéroses superficielles. Outre les ARIA, des hémorragies intracérébrales de plus de 1 cm de diamètre sont survenues chez des patients traités par le lécanémab.

Une IRM cérébrale récente (datant de moins de 6 mois) de référence doit être réalisée avant d'initier le traitement par le lécanémab afin de détecter d'éventuelles ARIA préexistantes. Une IRM doit également être effectuée avant les 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> perfusions. Si un patient présente des symptômes évocateurs d'une ARIA à tout moment du traitement, une évaluation clinique, incluant une IRM, doit être réalisée (voir rubrique 4.4).

## Recommandations relatives aux interruptions ou à l'arrêt du traitement chez les patients présentant des ARIA

### *ARIA-E*

Le traitement peut être poursuivi en cas d'ARIA-E asymptomatiques et légères sur le plan radiographique. En cas d'ARIA-E symptomatiques ou modérées à sévères sur le plan radiographique, le traitement doit être interrompu. Une IRM de suivi doit être effectuée dans un délai de 2 à 4 mois après l'identification initiale pour évaluer la résolution des ARIA. Une fois la résolution radiographique confirmée par l'IRM et la disparition des éventuels symptômes, la reprise du traitement doit être guidée par le jugement clinique. Le tableau 1 présente des informations sur la sévérité radiographique à l'IRM (voir rubrique 4.4).

La décision de poursuivre ou non le traitement chez les patients présentant des ARIA-E récurrentes doit être guidée par le jugement clinique. Après la deuxième apparition d'ARIA-E symptomatiques ou modérées à sévères sur le plan radiographique, le traitement par le lécanémab doit être arrêté (voir rubrique 4.8).

### *ARIA-H*

Le traitement peut être poursuivi en cas d'ARIA-H asymptomatiques et légères sur le plan radiographique. En cas d'ARIA-H légères ou modérées sur le plan symptomatique, ou modérées sur le plan radiographique, le traitement doit être interrompu. Une IRM de suivi doit être effectuée dans un délai de 2 à 4 mois après l'identification initiale pour évaluer la stabilisation des ARIA. Une fois la stabilisation radiographique confirmée par l'IRM et la disparition des éventuels symptômes, la reprise du traitement doit être guidée par le jugement clinique (voir rubrique 4.8). En cas d'ARIA-H sévères sur le plan radiographique ou symptomatiques, le traitement par le lécanémab doit être définitivement arrêté. Le tableau 1 présente des informations sur la sévérité radiographique à l'IRM (voir rubrique 4.4).

### *Hémorragie intracérébrale*

Le lécanémab doit être définitivement arrêté en cas d'hémorragie intracérébrale de plus de 1 cm de diamètre.

### *Doses reportées ou oubliées*

En cas d'oubli d'une perfusion, la dose suivante doit être administrée dès que possible.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.1).

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du lécanémab dans la population pédiatrique.

### Mode d'administration

Le lécanémab doit être utilisé par voie intraveineuse uniquement. Le lécanémab est administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'environ 1 heure, une fois toutes les 2 semaines. Lors de la première perfusion, le patient doit être surveillé pendant environ 2 heures et 30 minutes après la fin de celle-ci afin de détecter tout signe ou symptôme de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Le lécanémab doit être dilué avant administration par perfusion intraveineuse.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant des troubles de la coagulation non contrôlés de manière adéquate.

Résultats d'une IRM réalisée avant le traitement révélant une hémorragie intracérébrale préexistante, plus de 4 microhémorragies, une sidérose superficielle, un œdème vasogénique ou d'autres anomalies évocatrices d'une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) (voir rubrique 4.4).

Le traitement par le lécanémab ne doit pas être instauré chez les patients recevant un traitement anticoagulant (voir rubrique 4.4).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Programme d'accès contrôlé et registre

Afin de garantir une utilisation sûre et efficace du lécanémab, l'instauration du traitement chez tous les patients doit être réalisée dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé, reposant sur un système centralisé d'enregistrement.

##### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

##### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, notamment un angioedème, un bronchospasme et une anaphylaxie, ont été observées chez des patients traités par le lécanémab ; ces réactions peuvent être graves. La perfusion doit être immédiatement arrêtée dès l'observation des premiers signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité, et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.2).

##### Pathologie bêta-amyloïde

La présence d'une pathologie bêta-amyloïde doit être confirmée par un test approprié avant l'instauration du traitement.

##### Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA)

Les ARIA peuvent survenir spontanément chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les ARIA-H se manifestent généralement en association avec des ARIA-E.

Les ARIA apparaissent en général au début du traitement et sont souvent asymptomatiques, bien que des événements graves et mettant en jeu le pronostic vital, tels que des convulsions ou un état de mal épileptique, puissent rarement survenir. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes rapportés associés à des ARIA peuvent inclure des céphalées, une confusion, des troubles visuels, des étourdissements, des nausées et des troubles de la marche. Des troubles neurologiques focaux peuvent également survenir. Parmi les patients ayant présenté des ARIA sous placebo ou sous lécanémab, un tiers ont présenté des récurrences. Après un premier événement d'ARIA, le taux de récurrence à la reprise du traitement par le lécanémab est très élevé (voir rubrique 4.8). Les symptômes associés aux ARIA disparaissent habituellement avec le temps (voir rubrique 4.8).

Le risque d'ARIA, y compris d'ARIA symptomatiques et graves, est augmenté chez les patients homozygotes pour l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E (ApoE  $\epsilon 4$ ) (voir rubrique 4.8). Outre les ARIA, des hémorragies intracérébrales de plus de 1 cm de diamètre sont survenues chez des patients traités par le lécanémab.

La décision d'instaurer un traitement par le lécanémab doit tenir compte du bénéfice du lécanémab dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, ainsi que du risque potentiel d'événements indésirables graves liés aux ARIA (voir rubrique 4.8).

##### *Surveillance des ARIA*

Il est recommandé d'effectuer une IRM cérébrale de référence, suivie d'une surveillance périodique par IRM. Une vigilance clinique accrue est recommandée au cours des 14 premières semaines de traitement par le lécanémab en ce qui concerne les ARIA. Si un patient présente des symptômes

évoqueurs d'ARIA (voir rubrique 4.8), une évaluation clinique doit être réalisée, incluant des examens IRM supplémentaires (voir rubrique 4.2).

#### Résultats radiographiques

La sévérité radiographique des ARIA associées au lécanémab a été définie selon les critères présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Critères de classification des ARIA selon les résultats de l'IRM**

Type d'ARIA	Sévérité radiographique <sup>1</sup>		
	Légère	Modérée	Sévère
ARIA-E	Hypersignaux FLAIR limités au sillon et/ou à la substance blanche corticale/sous-corticale en un seul site < 5 cm	Hypersignaux FLAIR de 5 à 10 cm dans leur plus grande dimension ou atteinte de plusieurs sites, < 10 cm chacun	Hypersignaux FLAIR > 10 cm avec gonflement gyral et effet de masse cérébrale associés. Un ou plusieurs sites d'atteinte distincts/indépendants peuvent être observés.
ARIA-H microhémorragies	≤ 4 nouvelles microhémorragies	5 à 9 nouvelles microhémorragies	≥ 10 nouvelles microhémorragies
ARIA-H sidérose superficielle	1 zone focale de sidérose superficielle	2 zones focales de sidérose superficielle	> 2 zones focales de sidérose superficielle

<sup>1</sup> La sévérité radiologique est définie par le nombre total de nouvelles microhémorragies par rapport aux valeurs de référence ou par le nombre total de zones de sidérose superficielle.

Pour les patients présentant des signes radiologiques asymptomatiques d'ARIA-E, une vigilance clinique accrue est recommandée en ce qui concerne les symptômes d'ARIA (voir rubrique 4.8 pour les symptômes). Pour évaluer la résolution des ARIA, des IRM supplémentaires doivent être réalisées 1 à 2 mois après leur apparition, ou plus tôt en cas de présence de symptômes.

#### Statut de porteur de l'ApoE ε4 et risque d'ARIA

Les patients traités par le lécanémab qui sont homozygotes pour l'allèle ε4 de l'ApoE présentent une incidence accrue d'ARIA, y compris des ARIA symptomatiques graves et récidivantes, par rapport aux patients hétérozygotes ou non porteurs (voir rubrique 4.8). Le lécanémab n'est pas indiqué chez les patients homozygotes (voir rubrique 4.1).

#### Augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale

La prudence s'impose lorsqu'est envisagée l'administration du lécanémab chez les patients présentant des facteurs indiquant un risque accru d'hémorragie intracérébrale.

Des hémorragies intracérébrales supérieures à 1 cm de diamètre, notamment des événements d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant à la fois du lécanémab et des anticoagulants, ou chez des patients recevant des agents thrombolytiques pendant le traitement par le lécanémab. Une prudence accrue est nécessaire lorsqu'un traitement par anticoagulant est envisagé chez un patient déjà traité par le lécanémab.

#### Médicaments antithrombotiques concomitants

L'utilisation initiale de médicaments antithrombotiques (aspirine, autres antiplaquettaires ou anticoagulants) a été autorisée dans les essais cliniques si le patient recevait une dose stable. La majorité des expositions aux médicaments antithrombotiques concernaient l'aspirine. L'utilisation d'antiplaquettaires n'a pas entraîné d'augmentation du risque d'ARIA ou d'hémorragie intracérébrale.

Des hémorragies intracérébrales ayant toutefois été rapportées chez des patients recevant à la fois du lécanémab et des anticoagulants (voir rubrique 4.8), ainsi que chez des patients recevant des agents thrombolytiques pendant leur traitement par le lécanémab, une prudence accrue est donc recommandée lorsque l'administration concomitante d'anticoagulants ou d'agents thrombolytiques

(par exemple, activateur tissulaire du plasminogène) est envisagée chez un patient déjà traité par le lécanémab :

- Si un traitement anticoagulant devient nécessaire pendant le traitement par le lécanémab (par exemple en cas de survenue d'une thrombose artérielle, d'une embolie pulmonaire aiguë ou de toute autre situation mettant en jeu le pronostic vital), le traitement par le lécanémab doit être interrompu. Lorsque le traitement anticoagulant n'est plus indiqué sur le plan médical, le lécanémab peut être repris. L'utilisation concomitante d'aspirine et d'autres antiplaquettaires est autorisée.
- L'exposition aux agents thrombolytiques lors des essais cliniques était limitée ; toutefois, le risque d'hémorragie intracrânienne sévère résultant de leur utilisation concomitante est plausible. L'administration d'agents thrombolytiques doit être évitée, sauf dans des situations où le pronostic vital est immédiatement engagé et aucune autre alternative n'est possible (par exemple, embolie pulmonaire avec instabilité hémodynamique), lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques.
- Étant donné que les ARIA-E peuvent entraîner des troubles neurologiques focaux pouvant simuler un accident vasculaire cérébral ischémique, les médecins doivent évaluer si ces symptômes pourraient être attribués à des ARIA-E avant d'administrer un traitement thrombolytique à un patient traité par le lécanémab.

Le traitement par le lécanémab ne doit pas être instauré chez les patients recevant un traitement anticoagulant (voir rubrique 4.3).

#### *Autres facteurs de risque d'hémorragie intracérébrale*

Les patients présentant des résultats d'imagerie neurologique indiquant un risque accru d'hémorragie intracérébrale ont été exclus de l'étude 301. Ces résultats incluaient des signes évocateurs d'une AAC (hémorragie cérébrale préexistante de plus de 1 cm dans sa plus grande dimension, plus de 4 microhémorragies, une sidérose superficielle ou un œdème vasogénique) ou d'autres lésions (anévrisme ou malformation vasculaire) susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie intracérébrale.

La présence d'un allèle  $\epsilon 4$  de l'ApoE est associée à une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), laquelle augmente le risque d'hémorragie intracérébrale.

#### Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées au cours des essais cliniques portant sur le lécanémab (voir rubrique 4.8). La majorité de ces réactions étaient légères ou modérées et survenaient lors de la première perfusion. En cas de réaction liée à la perfusion, il est possible de réduire le débit de perfusion ou d'interrompre la perfusion, et un traitement approprié peut être administré selon les indications cliniques. Un traitement prophylactique, comprenant des antihistaminiques, du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes, peut être envisagé avant les perfusions suivantes.

#### Patients exclus des essais cliniques (voir également rubrique 5.1)

Les patients ayant des antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT), d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de convulsions dans les 12 mois précédant la sélection ont été exclus des essais cliniques portant sur le lécanémab. La sécurité et l'efficacité de ce traitement chez ces patients ne sont pas connues.

Les patients atteints de troubles immunologiques insuffisamment contrôlés ou nécessitant un traitement par immunoglobulines, anticorps monoclonaux systémiques, immunosuppresseurs systémiques ou plasmaphérèse ont été exclus des essais cliniques portant sur le lécanémab. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité du lécanémab chez ces patients ne sont pas connues.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante ou de syndrome de Down (trisomie 21) pourraient être associés à un risque accru d'AAC ou d'ARIA et ont

été exclus des essais cliniques portant sur le lécanémab. La sécurité et l'efficacité du lécanémab chez ces patients ne sont pas connues.

#### Carte patient et notice d'information du patient

Le prescripteur doit informer le patient des risques associés au traitement par le lécanémab, de l'importance des examens IRM, ainsi que des signes ou symptômes des effets indésirables, et des situations nécessitant de consulter un professionnel de santé. Le patient recevra une carte patient qu'il devra conserver sur lui en permanence.

#### Excipients à effet notoire :

Une dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline) est nécessaire avant l'administration. Veuillez consulter la notice d'information de la solution de chlorure de sodium pour de plus amples informations.

Chaque millilitre de solution de lécanémab contient 0,5 mg de polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Les patients présentant des allergies connues doivent faire l'objet d'une attention particulière.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le lécanémab.

L'élimination du lécanémab s'effectue probablement par les voies de dégradation normales des immunoglobulines, et sa clairance ne devrait pas être influencée par l'administration concomitante de médicaments à petites molécules. Ainsi, le lécanémab ne devrait ni provoquer ni être sujet à des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (PK) avec les agents coadministrés.

Le risque d'hémorragie intracérébrale peut être accru chez les patients traités par le lécanémab qui reçoivent également des anticoagulants ou des agents thrombolytiques (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

Le statut des femmes en âge de procréer en matière de grossesse doit être vérifié avant l'instauration du traitement par le lécanémab.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après la dernière dose de lécanémab.

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lécanémab chez les femmes enceintes ni de données chez l'animal permettant d'évaluer le risque du lécanémab pendant la grossesse. Les IgG humaines sont connues pour traverser la barrière placentaire à partir du deuxième trimestre de grossesse. En conséquence, le lécanémab peut potentiellement être transmis de la mère au fœtus en développement. Les effets du lécanémab sur le fœtus en développement ne sont pas connus. Le lécanémab n'est pas recommandé pendant la grossesse.

##### Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence du lécanémab dans le lait maternel, sur les effets du lécanémab sur les nouveaux-nés/nourrissons allaités ou sur les effets du médicament sur la production de lait.

Il est établi que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, leur concentration diminuant rapidement par la suite. Les effets de cette exposition sur les nouveaux-nés/nourrissons allaités ne sont pas connus et un risque ne peut pas être exclu. Par conséquent, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec le lécanémab, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet du lécanémab sur la fertilité humaine.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le lécanémab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de recommander la prudence aux patients s'ils doivent conduire des véhicules ou utiliser des machines au cas où ils présenteraient des étourdissements ou une confusion au cours du traitement par le lécanémab.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

La sécurité du lécanémab a été évaluée chez 2 203 patients ayant reçu au moins une dose de lécanémab.

Au cours de la phase en double aveugle, contrôlée par placebo, de l'étude 301 menée chez des patients présentant un trouble cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer ou une démence au stade léger due à la maladie d'Alzheimer, 898 patients au total ont reçu le lécanémab à la dose recommandée de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, dont 757 patients non porteurs ou hétérozygotes (population sur laquelle porte l'indication).

Parmi les patients traités par le lécanémab, 31 % (278/898) étaient non porteurs, 53 % (479/898) étaient hétérozygotes et 16 % (141/898) étaient homozygotes. À l'exception des événements d'ARIA, le profil de sécurité était similaire quel que soit le génotype.

Des convulsions, notamment des états de mal épileptique, ont été rapportées avec le traitement par le lécanémab dans le cadre des essais cliniques.

Dans la population sur laquelle porte l'indication, les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions liées à la perfusion (26 %), les ARIA-H (13 %), les céphalées (11 %) et les ARIA-E (9 %).

Des hémorragies intracérébrales d'un diamètre supérieur à 1 cm ont été rapportées chez 0,5 % (4/757) des patients de l'étude 301 après un traitement par le lécanémab, contre 0,1 % (1/764) des patients sous placebo. Des cas d'hémorragies intracérébrales d'issue fatale ont également été observés chez des patients traités par le lécanémab.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, répertoriés dans le tableau 2 ci-dessous, ont été rapportés dans le cadre des essais cliniques portant sur le lécanémab.

Les effets indésirables sont présentés sous forme de termes préférentiels MedDRA et sont classés par classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Ils sont classés par classes de systèmes d'organes, selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité <sup>1</sup>	Fréquent
	Réactions d'hypersensibilité retardée <sup>2,3</sup>	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	ARIA <sup>4</sup>	Très fréquent
	ARIA-H <sup>5,6</sup>	Très fréquent
	ARIA-H symptomatiques <sup>7</sup>	Fréquent
	Microhémorragie cérébrale ≤ 10	Très fréquent
	Microhémorragie cérébrale > 10	Fréquent
	Sidérose superficielle	Fréquent
	Hémorragie intracérébrale > 1 cm	Peu fréquent
	ARIA-E <sup>8,9</sup>	Fréquent
	ARIA-E symptomatiques <sup>7</sup>	Fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à la perfusion <sup>10</sup>	Très fréquent

<sup>1</sup> Comprend l'angioedème, le bronchospasme, l'anaphylaxie, le rash et les céphalées.

<sup>2</sup> Comprend le rash, les céphalées, la rhinorrhée, la rhinite et perte de cheveux ou de poils.

<sup>3</sup> Survenu 24 heures après la perfusion.

<sup>4</sup> Comprend les ARIA-E radiographiques, les ARIA-E symptomatiques, les ARIA-H radiographiques et les ARIA-H symptomatiques.

<sup>5</sup> Comprend les ARIA-H radiographiques et les ARIA-H symptomatiques.

<sup>6</sup> Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde – microhémorragie et dépôt d'hémosidérine ; sidérose superficielle du système nerveux central et microhémorragie cérébelleuse.

<sup>7</sup> Comprend des symptômes fréquents de céphalées, et des symptômes peu fréquents tels que confusion, troubles visuels (diplopie, éblouissement, vision floue, diminution de l'acuité visuelle, défauts visuels), étourdissements, nausées, troubles de la marche et convulsions.

<sup>8</sup> Comprend les ARIA-E radiographiques et les ARIA-E symptomatiques.

<sup>9</sup> Les ARIA-E sont fréquentes dans la population sur laquelle porte l'indication et très fréquentes dans la population homozygote.

<sup>10</sup> Comprend les réactions liées à la perfusion et les réactions au site de perfusion.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Incidence des ARIA dans la population sur laquelle porte l'indication*

Dans l'étude 301, des ARIA symptomatiques ont été observées chez 2 % (16/757) des patients traités par le lécanémab non porteurs ou hétérozygotes. Des symptômes graves associés aux ARIA ayant nécessité une hospitalisation ont été rapportés chez 0,4 % (3/757) des patients traités par le lécanémab. Les symptômes cliniques liés aux ARIA sont résolus chez 75 % (12/16) des patients au cours de la période de suivi.

En incluant les événements radiographiques asymptomatiques, des ARIA ont été observées chez 17 % (128/757) des patients sous lécanémab contre 7 % (55/764) des patients sous placebo dans l'étude 301.

Dans cette étude, des ARIA-E ont été observées chez 9 % (67/757) des patients sous lécanémab contre 1 % (10/764) des patients sous placebo. La majorité des ARIA-E étaient asymptomatiques. Des ARIA-E symptomatiques ont été rapportées chez 2 % (12/757) des patients sous lécanémab et chez aucun patient sous placebo. Lorsqu'ils étaient présents, les symptômes associés aux ARIA-E incluaient :

céphalées (50 %, 6/12), confusion (17 %, 2/12), étourdissements (8 %, 1/12) et nausées (8 %, 1/12). Des troubles neurologiques focaux sont également survenus (8 %, 1/12).

Des ARIA-H ont été observées chez 13 % (98/757) des patients sous lécanémab contre 7 % (52/764) des patients sous placebo. La majorité des ARIA-H étaient asymptomatiques. Des ARIA-H symptomatiques ont été rapportées chez 0,8 % (6/757) des patients sous lécanémab et 0,1 % (1/764) des patients sous placebo. Les ARIA-H et ARIA-E peuvent survenir simultanément. Il n'y a pas eu d'augmentation des ARIA-H isolées (c'est-à-dire des ARIA-H sans ARIA-E concomitantes) sous lécanémab par rapport au placebo.

La majorité des événements radiographiques d'ARIA-E sont survenus au début du traitement (au cours des 7 premières doses), bien que des ARIA-E puissent survenir à tout moment et qu'un patient puisse présenter plusieurs épisodes. La sévérité radiographique des ARIA-E chez les patients traités par le lécanémab a été : légère chez 4 % (31/757), modérée chez 4 % (33/757) et sévère chez 0,3 % (2/757) des patients. La résolution des anomalies à l'IRM a été constatée chez 64 % (43/67) des patients en 12 semaines, 87 % (58/67) en 17 semaines et 100 % (67/67) après la détection, comparativement à 80 % (8/10) des patients sous placebo.

La sévérité radiographique des ARIA-H de type microhémorragies chez les patients traités par le lécanémab a été : légère chez 8 % (60/757), modérée chez 1 % (8/757) et sévère chez 1 % (10/757) des patients ; la sévérité radiographique des ARIA-H de type sidérose superficielle a été : légère chez 3 % (26/757), modérée chez 0,5 % (4/757) et sévère chez 0,3 % (2/757) des patients. Voir le tableau 1 de la rubrique 4.4 pour plus de détails sur la sévérité radiographique à l'IRM.

#### *Récidive des ARIA dans la population sur laquelle porte l'indication*

Des ARIA-E ont été observées chez 9 % (67/757) des patients sous lécanémab, dont 88 % (59/67) ont poursuivi le traitement, avec ou sans interruption du traitement. Parmi les patients ayant poursuivi le traitement par le lécanémab, 14 % (8/59) ont présenté une récurrence des ARIA-E.

Des ARIA-H (avec ou sans ARIA-E concomitantes) ont été observées chez 13 % (98/757) des patients sous lécanémab et 7 % (52/764) des patients sous placebo. Parmi ces patients ayant présenté des ARIA-H, 80 % (78/98) des patients sous lécanémab et 77 % (40/52) des patients sous placebo ont poursuivi le traitement, avec ou sans interruption du traitement. Chez les patients ayant poursuivi le traitement, 36 % (28/78) des patients sous lécanémab et 30 % (23/40) des patients sous placebo ont présenté une récurrence des ARIA-H.

Des ARIA-H isolées ont été observées chez 8 % (61/757) des patients sous lécanémab et 6 % (45/764) des patients sous placebo. Parmi ces patients ayant présenté des ARIA-H, 97 % (59/61) des patients sous lécanémab et 100 % (45/45) des patients sous placebo ont poursuivi le traitement, avec ou sans interruption du traitement. Chez les patients ayant poursuivi le traitement, 20 % (12/59) des patients sous lécanémab et 20 % (10/45) des patients sous placebo ont présenté une récurrence des ARIA-H.

#### *Hémorragie intracérébrale dans la population sur laquelle porte l'indication*

L'incidence des hémorragies intracérébrales a été de 0,3 % (1/286) chez les patients traités par le lécanémab et recevant un traitement antithrombotique concomitant au moment de la survenue contre 0,7 % (3/450) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antithrombotique. Chez les patients prenant le lécanémab avec un anticoagulant, seul ou associé à un antiplaquettaire ou de l'aspirine, l'incidence des hémorragies intracérébrales a été de 1,5 % (1/68), tandis qu'aucun cas n'a été observé chez les patients sous placebo.

#### *Statut de porteur de l'ApoE ε4 et risque d'ARIA*

Environ 15 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont homozygotes pour l'allèle ε4 du gène ApoE. Dans l'étude 301, l'incidence des ARIA était plus faible chez les non porteurs (13 % avec le lécanémab contre 4 % avec le placebo) et les hétérozygotes (19 % avec le lécanémab contre 9 % avec le placebo) que chez les homozygotes (45 % avec le lécanémab contre 22 % avec le placebo). Parmi les patients traités par le lécanémab, des ARIA-E sont survenues chez 5 % des non porteurs et 11 % des hétérozygotes contre 33 % des homozygotes. Des ARIA-E symptomatiques sont survenues

chez 1 % des non porteurs, 2 % des hétérozygotes, comparativement à 9 % des homozygotes. Des ARIA-H sont survenues chez 12 % des non porteurs et 14 % des hétérozygotes contre 38 % des homozygotes. Des ARIA-H symptomatiques sont survenues chez 1 % des non porteurs et des hétérozygotes contre 4 % des homozygotes. Des événements graves d'ARIA sont survenus chez environ 1 % des non porteurs et hétérozygotes et 3 % des homozygotes.

Les recommandations en matière de prise en charge des ARIA ne diffèrent pas entre les porteurs et les non porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène ApoE.

#### Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées dans l'étude 301 chez 26 % (237/898) des patients traités par le lécanémab, dont 75 % (178/237) sont survenues lors de la première perfusion. En termes de sévérité, la majorité des réactions liées à la perfusion ont été principalement légères (69 %) ou modérées (28 %), tandis que des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées chez moins de 1 % des patients. Des réactions graves liées à la perfusion sont également survenues. Les réactions liées à la perfusion ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1 % (12/898) des patients sous lécanémab. Les symptômes de réactions liées à la perfusion incluent : fièvre, syndrome grippal (frissons, douleurs généralisées, tremblements et douleurs articulaires), nausées, vomissements, hypotension, hypertension et désaturation en oxygène. Plus de 63 % des patients ayant initialement présenté des réactions liées à la perfusion n'ont connu aucune autre réaction après instauration d'un traitement prophylactique (voir rubrique 4.4). L'incidence des réactions liées à la perfusion était similaire, indépendamment du génotype ApoE  $\epsilon 4$ .

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

L'expérience clinique du surdosage avec le lécanémab est limitée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, autres médicaments anti-démence, Code ATC : N06DX04

#### Mécanisme d'action

Le lécanémab est un anticorps monoclonal de type IgG1 conçu pour cibler les formes agrégées solubles et insolubles de bêta-amyloïde, réduisant ainsi les plaques bêta-amyloïdes.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Effet du lécanémab sur la pathologie bêta-amyloïde*

Le lécanémab a permis de réduire au cours du temps les plaques bêta-amyloïdes par rapport au placebo. L'effet du lécanémab sur la charge bêta-amyloïde dans le cerveau a été évalué par interprétation visuelle d'imagerie TEP et quantifié à l'aide du rapport de valeurs de fixation normalisée SUVR (Standard Uptake Value Ratio) et de l'échelle Centiloïde. Dans l'étude 301, la variation moyenne de la charge bêta-amyloïde depuis l'inclusion a été statistiquement significative pour le lécanémab (10 mg/kg toutes les 2 semaines) par rapport au placebo à la semaine 79, dans la population sur laquelle porte l'indication (-59,437).

### *Relations exposition-réponse*

L'analyse de la relation exposition-réponse a montré que le SUVR de la TEP amyloïde observé diminuait avec l'augmentation de l'exposition au lécanémab. L'analyse PK/PD a mis en évidence une corrélation entre l'augmentation de l'exposition au lécanémab et les éléments suivants : les variations du taux d'Aβ1-42 dans le LCS, du rapport Aβ42/40 dans le plasma et du taux de p-tau181 dans le plasma.

### *Immunogénicité*

L'immunogénicité du lécanémab n'a pas été suffisamment évaluée en raison des limites du dosage des AAM (anticorps anti-médicament). L'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité n'a pas été suffisamment évalué.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du lécanémab a été évaluée dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et mené en groupes parallèles (étude 301). Cet essai a été mené auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer débutante (patients présentant une pathologie amyloïde confirmée et souffrant d'un trouble cognitif léger [62 % des patients] ou de démence au stade léger [38 % des patients]).

La pathologie bêta-amyloïde a été confirmée par interprétation visuelle à l'aide de radiotraceurs TEP pour le peptide Aβ approuvés pour cette utilisation, et par une analyse du LCS basée sur le rapport tau total (t-tau)/Aβ42, avec un seuil validé > 0,54 (test : Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

Les patients inclus devaient répondre aux critères suivants :

- Un score global sur l'échelle de démence clinique (CDR, Clinical Dementia Rating) de 0,5 ou 1,0, accompagné d'un score Memory Box de 0,5 ou plus
- Les critères cliniques principaux définis par le National Institute on Aging (NIA) et l'Alzheimer's Association (AA) pour un trouble cognitif léger ou une démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer
- Un score au Mini-Mental State Examination (MMSE)  $\geq 22$  et  $\leq 30$
- Un déclin objectif de la mémoire épisodique, caractérisé par un écart type au moins inférieur à la moyenne ajustée selon l'âge au sous-test de mémoire logique II de l'échelle de mémoire de Wechsler IV (WMSIV LMII; Wechsler Memory Scale IV Logical Memory II)

Les patients étaient exclus s'ils présentaient des antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT), d'AVC ou de convulsions au cours des 12 mois précédant la sélection, une contusion cérébrale, des lésions infectieuses, des infarctus lacunaires multiples, des AVC affectant un territoire vasculaire majeur, une atteinte sévère des petits vaisseaux ou de la substance blanche, des troubles de la coagulation mal contrôlés, des troubles immunologiques qui n'ont pas été correctement contrôlés (par exemple, vascularite active) ou nécessitant un traitement par immunoglobulines, anticorps monoclonaux systémiques, immunosuppresseurs systémiques ou plasmaphérèse.

La sécurité et l'efficacité du traitement n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une démence au stade modéré due à la maladie d'Alzheimer, d'une forme atypique de la maladie d'Alzheimer (sans atteinte mnésique prédominante), de la maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante ou chez les adultes atteints de syndrome de Down (trisomie 21).

Dans l'étude 301, 1 795 patients ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg/kg de lécanémab toutes les 2 semaines, soit un placebo pendant 18 mois. Parmi eux, 1 521 faisaient partie de la population sur laquelle porte l'indication. Sur l'ensemble des patients randomisés, 31 % étaient non porteurs, 53 % étaient hétérozygotes et 16 % étaient homozygotes. À l'inclusion, l'âge médian des participants randomisés était de 72 ans (intervalle : 50 à 90 ans). Parmi ces patients, 52 % étaient des femmes, 77 % étaient caucasiens, 17 % asiatiques et 3 % noirs. Les comorbidités comprenaient l'hyperlipidémie (60 %), l'hypertension (55 %), l'obésité (17 %), la cardiopathie ischémique (16 %) et le diabète (15 %).

La randomisation était stratifiée en fonction du sous-groupe clinique, de l'utilisation de traitements symptomatiques concomitants pour la maladie d'Alzheimer à l'inclusion, du statut de porteur de l'allèle ε4 du gène ApoE et de la région géographique.

#### Résultats de l'étude 301

Le critère principal d'efficacité était la variation du score mesuré sur l'échelle CDR-SB après 18 mois par rapport à l'inclusion. Les principaux critères d'évaluation secondaires incluaient les variations après 18 mois par rapport aux valeurs à l'inclusion, concernant les mesures suivantes : la TEP amyloïde en utilisant l'échelle Centiloïde, l'ADAS-Cog14, le score composite de la maladie d'Alzheimer ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score) et l'échelle des activités de la vie quotidienne pour les troubles cognitifs légers - étude coopérative de la maladie d'Alzheimer - (ADCS MCI-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment).

Pour l'ensemble de la population étudiée, la différence des variations du score CDR-SB entre le lécanémab et le placebo par rapport à l'inclusion était de -0,401 (IC à 95 % : -0,622, -0,180). L'effet était similaire dans la population globale et dans la population restreinte sur laquelle porte l'indication. Les résultats importants de l'étude concernant la population sur laquelle porte l'indication sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3 : Résultats sur la CDR-SB, l'ADAS-Cog14 et l'ADCS MCI-ADL dans l'étude 301**

Critères d'évaluation cliniques	Population sur laquelle porte l'indication	
	Lécanémab 10 mg/kg toutes les 2 semaines	Placebo
<b>CDR-SB</b>	N = 757	N = 764
Valeur moyenne à l'inclusion (ET)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur à l'inclusion à 18 mois Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	1,217 -0,535 (-0,778 ; -0,293)	1,752
<b>ADAS-Cog14</b>	N = 757	N = 764
Valeur moyenne à l'inclusion (ET)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur à l'inclusion à 18 mois Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	4,389 -1,512 (-2,486 ; -0,538)	5,901
<b>ADCS MCI-ADL</b>	N = 757	N = 764
Valeur moyenne à l'inclusion (ET)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur à l'inclusion à 18 mois Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	-3,873 1,936 (1,029 ; 2,844)	-5,809

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le lécanémab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de maladie d'Alzheimer débutante (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du lécanémab a été définie à l'aide d'une analyse PK de population, basée sur des données de concentration recueillies auprès de 1 619 patients atteints de la maladie d'Alzheimer débutante ayant reçu le lécanémab en dose unique ou en doses multiples. Les

concentrations du lécanémab à l'état d'équilibre ont été atteintes après 6 semaines de traitement à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, avec une accumulation systémique multipliée par 1,4 environ. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) du lécanémab et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique du lécanémab en fonction du temps ont augmenté de manière proportionnelle à la dose dans un intervalle allant de 0,3 à 15 mg/kg après une dose unique.

#### Absorption

Sans objet.

#### Distribution

La valeur moyenne (IC à 95 %) du volume de distribution à l'état d'équilibre est de 5,52 (5,14 – 5,93) L.

#### Biotransformation

Le lécanémab est un anticorps monoclonal ciblant les formes solubles et insolubles agrégées de la bêta-amyloïde et n'interagissant pas avec les voies modulées par les cytokines.

#### Élimination

Le lécanémab est dégradé par des enzymes protéolytiques, de la même manière que les IgG endogènes. La clairance du lécanémab est de 0,370 L/jour (IC à 95 % : 0,353 – 0,384 L/jour). La demi-vie terminale est comprise entre 5 et 7 jours.

#### Linéarité/non-linéarité

Le lécanémab présente une pharmacocinétique linéaire.

#### Insuffisance hépatique ou rénale

Le lécanémab est éliminé via les voies normales de dégradation des immunoglobulines et la clairance systémique ne devrait pas être affectée par une insuffisance hépatique ou rénale. Les biomarqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine totale) et la clairance de la créatinine n'ont pas influencé les paramètres PK du lécanémab.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Carcinogénèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

#### Mutagenèse

Aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée.

#### Toxicité pour le développement et la reproduction

Aucune étude n'a été menée sur l'animal pour évaluer les effets du lécanémab sur la fertilité masculine ou féminine, ni sur les fonctions de développement et de reproduction. Lors d'une étude de 39 semaines évaluant la toxicité du produit administré par voie intraveineuse chez des singes recevant chaque semaine du lécanémab à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (équivalant à une exposition plasmatique 27 fois supérieure à celle observée chez l'homme à la dose recommandée), aucun effet indésirable n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles ou femelles. La pertinence de ces données pour l'homme demeure limitée, car les agrégats bêta-amyloïde ne sont pas présents chez les singes sains.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Histidine (pour l'ajustement du pH)

Chlorhydrate d'histidine monohydraté (pour l'ajustement du pH)

Chlorhydrate d'arginine

Polysorbate 80 (E 433)

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon non ouvert : 2 ans.

Après préparation de la solution pour perfusion.

La stabilité physicochimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution exclut les risques d'une contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la responsabilité des durées de conservation du produit en cours d'utilisation et des conditions de conservation avant utilisation incombe à l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler ou agiter les flacons.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2 mL de solution à diluer contenant 200 mg de lécanémab dans un flacon de 6 mL (verre transparent de type I), muni d'un bouchon (en chlorobutyle), d'un opercule (en aluminium) et d'un capuchon amovible gris foncé. Conditionnement d'une unité.

5 mL de solution à diluer contenant 500 mg de lécanémab dans un flacon de 6 mL (verre transparent de type I), muni d'un bouchon (en chlorobutyle), d'un opercule (en aluminium) et d'un capuchon amovible blanc. Conditionnement d'une unité.

Chaque boîte contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence de particules ou une décoloration avant administration. Si l'un de ces signes est constaté, le médicament doit être jeté.

### Préparation de la solution pour perfusion

La dose, le volume total de solution de lécanémab requis, ainsi que le nombre de flacons nécessaires doivent être calculés en fonction du poids corporel réel du patient. Chaque flacon contient une concentration de 100 mg/mL de lécanémab.

Prélever dans le(s) flacon(s) le volume approprié de lécanémab et l'ajouter à 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

Retourner doucement la poche de perfusion contenant la solution diluée de lécanémab pour garantir un mélange homogène. Ne pas secouer.

Il a été confirmé que les poches de perfusion en polypropylène, en chlorure de polyvinyle, en polyoléfine/polyamide coextrudé ou en copolymère d'éthylène/propylène sont compatibles avec l'administration du lécanémab.

Il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution après dilution.

### Administration de la solution pour perfusion

Avant la perfusion, laisser la solution diluée de lécanémab revenir à température ambiante.

Administrer la totalité du volume de lécanémab par voie intraveineuse sur une durée d'environ une heure, en utilisant une ligne intraveineuse équipée d'un filtre terminal de 0,2 micron à faible liaison protéique (les filtres compatibles incluent ceux en polytétrafluoroéthylène, polyéthersulfone, polycarbonate, polyfluorure de vinylidène, polypropylène, polyuréthane et polysulfone). Rincer la ligne de perfusion pour garantir que tout le lécanémab a été administré.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße  
360549 Frankfurt am Main  
Allemagne  
email : medinfo\_de@eisai.net

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1891/001  
EU/1/24/1891/002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Biogen International GmbH  
Attisholzstrasse 11  
Luterbach  
So  
4542  
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans chaque État membre, avant la commercialisation de LEQEMBI, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire et de délivrer LEQEMBI et tous les patients susceptibles de recevoir LEQEMBI ont accès au/ont reçu le dossier d'information suivant, qui doit être validé avec les autorités nationales compétentes de ces États membres :

- **Guide destiné aux professionnels de santé**

Le guide destiné aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- Mention précisant l'existence d'un programme d'accès contrôlé.
- Mention précisant que tous les patients de l'Union européenne traités par le lécanémab doivent être inscrits dans le registre et une brève explication de la procédure d'inclusion des patients.
- Contre-indications.
- Informations relatives aux ARIA, incluant leur nature, leur fréquence et leurs symptômes (ARIA-E et ARIA-H : microhémorragies et sidérose superficielle).
- Informations relatives aux hémorragies intracérébrales associées aux ARIA, d'un diamètre > 1 cm, notamment leur nature, leur fréquence et les interactions avec les médicaments antithrombotiques coadministrés.
- Examens à réaliser avant le début du traitement, comprenant une IRM de référence et un test de détermination du génotype ApoE4.
- Comment identifier et prendre en charge les ARIA : surveillance par IRM, évaluation de la sévérité radiographique et recommandations thérapeutiques (à ajuster selon les pratiques cliniques nationales).
- Les patients homozygotes pour le gène ApoE ε4 présentent une incidence accrue d'ARIA lorsqu'ils sont traités par des anticorps monoclonaux ciblant les formes bêta-amyloïdes agrégées, comme le lécanémab, comparativement aux patients hétérozygotes pour le gène ApoE ε4 et aux patients non porteurs. Le lécanémab n'est pas indiqué chez les porteurs homozygotes pour le gène ApoE ε4.
- Mention selon laquelle les ARIA-E peuvent provoquer des troubles neurologiques focaux pouvant simuler un accident vasculaire cérébral ischémique.
- Obligation de fournir la notice et la carte patient au patient/à l'aidant.
- Rappel des modalités et des lieux de signalement des effets indésirables.
- Liste des examens à effectuer pour la sélection initiale du patient :
  - Le patient présente un diagnostic clinique d'un trouble cognitif léger ou d'une démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer, avec une pathologie bêta-amyloïde confirmée. Une IRM cérébrale récente (datant de moins de 6 mois) de référence a été réalisée avant d'initier le traitement par Leqembi.
  - Une analyse du génotype ApoE ε4 (essentielle pour évaluer l'éligibilité des patients au traitement).
  - Une absence de signes évocateurs d'une AAC à l'IRM avant traitement.
  - Une organisation des rendez-vous pour les IRM de suivi.

- **Carte patient**

La carte patient doit contenir les principaux éléments suivants :

- Une invitation à lire la notice.
- Un résumé des indications de Leqembi.
- Des informations relatives au fait que le traitement par Leqembi ne doit pas être instauré chez les patients recevant un traitement anticoagulant.
- Des informations sur le mode d'administration de Leqembi, la gestion de la durée d'administration, la nécessité de procéder à des examens IRM et leur nombre.

- Un message d'avertissement à destination des médecins amenés à traiter le patient à tout moment, y compris en cas d'urgence, indiquant que le patient est traité par le lécanémab.
- Des signes ou symptômes associés aux problèmes de tolérance, avec des consignes indiquant quand consulter un professionnel de santé.

- **Programme d'accès contrôlé**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, en accord avec chaque autorité nationale compétente, définir le Programme d'Accès Contrôlé (PAC) et mettre en place ce programme au niveau national pour s'assurer qu'il garantit une utilisation sûre et efficace du lécanémab et prévient toute utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Le Programme d'Accès Contrôlé comprend les principes clés suivants, qui seront incorporés dans chaque système pour tous les États membres :

- Chaque professionnel de santé devra être individuellement enregistré avant de pouvoir inscrire des patients dans le cadre du PAC. Dans le cadre de cette procédure d'enregistrement, les professionnels de santé devront confirmer qu'ils ont reçu et compris le Guide destiné aux professionnels de santé ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et qu'ils répondent aux exigences afin de respecter le statut de prescription médicale restreinte (décrit à la rubrique 4.2 du RCP).
- Le traitement de tous les patients doit être instauré via un système centralisé d'enregistrement imposé. Ce système garantira des informations pertinentes et appropriées sur les champs de données spécifiés (tels que pathologie bêta-amyloïde, trouble cognitif léger ou démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer, génotype ApoE4, examen IRM, antécédents d'hémorragie cérébrale, traitement anticoagulant, carte patient et notice, connaissance des risques) avant l'administration de la première perfusion de lécanémab pour chaque patient.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude de l'UE de tous les patients traités par le lécanémab	Ébauche du protocole : Janvier 2025
	Protocole final : Mars 2025
	Rapports d'avancement : Une fois par an, à partir de septembre 2026

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Carton extérieur**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LEQEMBI 100 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
lécanémab

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque mL de solution contient 100 mg de lécanémab.  
Un flacon de 2 mL contient 200 mg de lécanémab  
Un flacon de 5 mL contient 500 mg de lécanémab

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : chlorhydrate d'arginine, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

solution à diluer pour perfusion  
1 flacon de 2 mL  
1 flacon de 5 mL

### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Administration intraveineuse après dilution  
Lire la notice avant utilisation.

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### **7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE**

### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.

### **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière

À conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler ou agiter.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH,  
Edmund-Rumpler-Straße 3,  
60549 Frankfurt am Main,  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1891/001 flacon de 200 mg  
EU/1/24/1891/002 flacon de 500 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

LEQEMBI 100 mg/mL solution à diluer pour perfusion

lécanémab

Voie intraveineuse après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

200 mg/2 mL

500 mg/5 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### LEQEMBI 100 mg/mL solution à diluer pour perfusion lécanémab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous conserviez la carte patient sur vous à tout moment.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que LEQEMBI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser LEQEMBI
3. Comment utiliser LEQEMBI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LEQEMBI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce-que LEQEMBI et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que LEQEMBI**

LEQEMBI contient la substance active lécanémab. Il fait partie d'une classe de médicaments appelés médicaments anti-démence, utilisés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Le lécanémab est un anticorps monoclonal. Ces médicaments agissent de manière similaire aux anticorps naturellement produits par votre organisme. Ils agissent en se fixant sur des protéines cibles toxiques, activant ainsi le système immunitaire pour éliminer ces protéines. Le lécanémab cible une protéine appelée *bêta-amyloïde*, impliquée dans le développement de la maladie d'Alzheimer.

##### **Qui peut prendre LEQEMBI**

LEQEMBI est utilisé pour traiter le trouble cognitif léger ou la démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (également connue sous le nom de maladie d'Alzheimer débutante) chez les adultes porteurs d'une copie d'un gène appelé apolipoprotéine E4 (ApoE4) ou chez ceux qui n'en sont pas porteurs. Votre médecin réalisera des tests pour déterminer si LEQEMBI vous convient.

##### **Comment agit LEQEMBI**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie qui affecte le cerveau. Les plaques bêta-amyloïdes endommagent les cellules cérébrales, les empêchant de fonctionner correctement. Cela finit par entraîner des problèmes de mémoire, de réflexion et de comportement. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer peuvent varier d'une personne à l'autre. Ils se développent généralement lentement et s'aggravent avec le temps, jusqu'à devenir suffisamment sévères pour interférer avec les tâches quotidiennes.

LEQEMBI agit en se fixant sur ces plaques pour les réduire. Chez les patients présentant un trouble cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer, LEQEMBI pourrait retarder l'apparition de la démence au stade léger due à la maladie d'Alzheimer. Pour les personnes atteintes d'une démence au stade léger due à la maladie d'Alzheimer, LEQEMBI pourrait ralentir le développement de symptômes plus sévères.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser LEQEMBI

### N'utilisez jamais LEQEMBI

- si vous êtes allergique au lécanémab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez un trouble de la coagulation non contrôlé.
- si votre Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), une technique d'imagerie médicale qui utilise un champ magnétique et des ondes radio générées par ordinateur pour produire des images détaillées des organes et tissus de votre corps, ou votre examen d'imagerie cérébrale, révèle de petites zones de saignement ou de liquide dans le cerveau, ou des signes d'un saignement plus important survenu dans le passé.
- si vous recevez des médicaments (appelés anticoagulants) pour prévenir la formation de caillots sanguins.

### Avertissements et précautions

#### Réactions allergiques

Informez immédiatement le professionnel de santé qui vous prescrit LEQEMBI si vous présentez une réaction allergique pendant ou peu après l'administration de LEQEMBI. Consultez la rubrique 4 pour obtenir des informations sur les signes d'une réaction allergique.

#### Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA)

LEQEMBI peut provoquer un effet indésirable appelé anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde ou « ARIA » (pour « *amyloid related imaging abnormalities* »). Il existe deux principaux types d'ARIA :

- Une accumulation de liquide dans une ou plusieurs zones du cerveau (ce que l'on appelle des ARIA-E).
- De petites zones de saignement dans ou à la surface du cerveau (ce que l'on appelle des ARIA-H).

La majorité des personnes avec des ARIA ne présentent aucun symptôme. Des symptômes d'ARIA peuvent toutefois apparaître chez 2 personnes sur 100. Ces symptômes peuvent inclure des maux de tête, une confusion, des étourdissements, une vision floue, des nausées, des difficultés à marcher ou des convulsions (crises convulsives). Dans de rares cas (moins de 1 personne sur 100), ces symptômes peuvent être sévères.

### Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

Les ARIA sont visibles à l'IRM cérébrale.

Votre médecin planifiera des IRM avant vos cinquième, septième et quatorzième doses de LEQEMBI. Il s'agit d'un suivi de sécurité standard visant à surveiller l'apparition d'ARIA. Des examens d'imagerie supplémentaires pourront être réalisés à tout moment au cours du traitement si votre médecin estime qu'ils sont nécessaires.

En fonction des résultats de votre IRM, votre médecin pourrait décider d'interrompre temporairement ou d'arrêter définitivement le traitement par LEQEMBI.

#### Facteurs de risque génétiques d'ARIA

Certaines personnes sont porteuses d'un gène appelé « apolipoprotéine E4 », également connu sous le nom d'ApoE4, ce qui peut augmenter leur risque d'ARIA. Votre médecin vous proposera la réalisation d'un test génétique pour déterminer si vous êtes porteur du gène ApoE4 et si vous présentez un risque plus élevé d'ARIA.

### Médicaments utilisés pour prévenir ou dissoudre les caillots sanguins

Les patients qui reçoivent des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins (anticoagulants) ou dissoudre les caillots (agents thrombolytiques) présentent un risque accru de saignement plus important dans le cerveau (connu sous le nom d'hémorragie intracérébrale) lorsqu'ils sont traités par LEQEMBI. Avant de recevoir un médicament permettant de prévenir la formation de caillots sanguins ou de les dissoudre, informez votre médecin que vous êtes traité(e) par LEQEMBI. LEQEMBI peut être administré en association avec de l'aspirine ou d'autres médicaments empêchant l'agglutination des cellules sanguines (ce que l'on appelle des agents antiplaquettaires).

### Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion sont des effets indésirables très fréquents, parfois graves (voir la rubrique 4 pour découvrir les symptômes). Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, vous pourrez recevoir, avant vos perfusions, des médicaments visant à réduire le risque de récurrence, comme des antihistaminiques, du paracétamol, des anti-inflammatoires ou des corticoïdes. Vous serez surveillé(e) pendant 2 heures et 30 minutes après votre première perfusion pour détecter la survenue de signes de réaction liée à la perfusion.

### Maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante et trisomie 21

L'utilisation de LEQEMBI dans le traitement de la maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante et chez les adultes atteints de trisomie 21 (syndrome de Down) n'a pas été établie.

### Mini-accidents vasculaires cérébraux (accident ischémique transitoire, AIT), AVC ou convulsions

Informez votre médecin avant de recevoir LEQEMBI si vous avez présenté un mini-AVC (AIT), un AVC ou des convulsions (crise convulsive) au cours des 12 derniers mois. L'utilisation de LEQEMBI chez les patients ayant présenté un mini-AVC, un AVC ou des convulsions dans le passé n'a pas été établie.

### Patients présentant une faible réponse immunitaire ou sous immunosuppresseurs

Informez votre médecin, avant de recevoir LEQEMBI, si vous présentez un trouble immunologique ou si vous prenez d'autres médicaments par injection ou des médicaments qui inhibent votre système immunitaire. L'utilisation de LEQEMBI chez les patients dont le système immunitaire est affaibli n'a pas été établie.

### **Enfants et adolescents**

LEQEMBI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et LEQEMBI**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin :

- Si vous prenez des médicaments (appelés anticoagulants) qui préviennent la formation de caillots sanguins. LEQEMBI ne doit pas être utilisé avec ces médicaments.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. On ne sait pas si LEQEMBI nuit à l'enfant à naître.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par LEQEMBI et jusqu'à 2 mois après la dernière dose de LEQEMBI. Une vérification sera réalisée avant le début du traitement afin d'établir l'absence de grossesse.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par LEQEMBI, informez-en votre médecin. L'utilisation de LEQEMBI n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Si vous allaitez, discutez avec votre médecin pour déterminer si vous devez poursuivre l'allaitement ou le traitement. On ne sait pas si LEQEMBI passe dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Lors du traitement par LEQEMBI, certains patients peuvent présenter des symptômes tels que des étourdissements ou une confusion. Ces effets peuvent altérer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous présentez de tels effets indésirables liés à LEQEMBI, demandez à votre médecin si vous pouvez continuer à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **LEQEMBI contient du polysorbate 80**

Chaque millilitre de LEQEMBI contient 0,5 mg de polysorbate. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Avertissez votre médecin si vous présentez des allergies connues.

Ce médicament ne contient pas de sodium. Cependant, la solution à diluer doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium, un élément à prendre en compte dans le calcul de votre apport alimentaire quotidien en sodium.

### **Carte patient**

Vous trouverez également les informations clés de cette notice sur la carte patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est essentiel de conserver cette carte avec vous en permanence et de la partager avec votre conjoint ou vos aidants.

## **3. Comment utiliser LEQEMBI**

LEQEMBI vous sera administré sous la supervision d'un professionnel de santé.

### **Posologie**

La dose recommandée est de 10 milligrammes par kilogramme de poids corporel (mg/kg). Ce traitement doit vous être administré toutes les 2 semaines.

LEQEMBI est administré par « goutte-à-goutte », c'est-à-dire une perfusion intraveineuse (IV) (à l'aide d'une aiguille insérée dans une veine). Chaque perfusion dure environ une heure.

### **Si vous manquez une perfusion de LEQEMBI**

Si vous manquez une perfusion de LEQEMBI, contactez votre médecin pour que la perfusion soit administrée dès que possible. N'attendez pas jusqu'à la prochaine perfusion prévue.

### **Quand arrêter le traitement par LEQEMBI**

Votre médecin pourrait recommander d'interrompre ou d'arrêter le traitement en fonction des résultats de vos examens cliniques, notamment en cas de survenue d'ARIA ou d'autres effets indésirables.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec LEQEMBI :

## Effets indésirables graves

**Jusqu'à 1 personne sur 10** peut présenter l'effet indésirable suivant :

- Une réaction allergique survenant pendant ou peu après l'administration de ce médicament. Les signes d'une telle réaction incluent un gonflement sous la peau, une difficulté à respirer due à un rétrécissement des voies respiratoires, une réaction allergique grave pouvant engager le pronostic vital, une éruption cutanée et des maux de tête.

**Jusqu'à 1 personne sur 100** peut présenter l'effet indésirable suivant :

- Des zones de saignements étendues dans le cerveau (également appelés hémorragies intracrâniennes). Cela peut provoquer des symptômes tels que des maux de tête sévères, une confusion, des convulsions ou un accident vasculaire cérébral.

Si vous présentez ces effets indésirables, contactez immédiatement votre médecin.

## Autres effets indésirables

**Plus d'une personne sur 10** peut présenter les effets indésirables suivants :

- Des réactions liées à la perfusion. Ces réactions incluent des symptômes comme de la fièvre, des frissons, des douleurs dans le corps, des tremblements, des douleurs articulaires, des nausées, des vomissements, une pression artérielle basse ou haute, ou une diminution de l'oxygène dans le sang (entraînant des difficultés respiratoires ou un essoufflement), des modifications du rythme cardiaque, une sensation de battements dans la poitrine ou une agitation.

- Des maux de tête.

ARIA. Les symptômes d'ARIA peuvent inclure des maux de tête, une confusion, des étourdissements, une vision floue, des nausées, des difficultés à marcher ou des convulsions (crises convulsives). Les ARIA-H, l'un des deux principaux types d'ARIA, sont associées à de petites zones de saignement dans le cerveau.

**Jusqu'à 1 personne sur 10** peut présenter les effets indésirables suivants :

- Des réactions allergiques retardées, dont les signes incluent une éruption cutanée, des maux de tête, un écoulement nasal ou une perte de cheveux.
- Des ARIA-E, liées à une accumulation temporaire de liquide dans une ou plusieurs régions du cerveau. Voir les signes d'ARIA ci-dessus.
- Un rythme cardiaque anormal (que l'on appelle fibrillation auriculaire). Les signes associés comprennent un rythme cardiaque irrégulier (accélération du rythme cardiaque ou palpitation), des douleurs thoraciques, un essoufflement, des étourdissements ou une sensation de faiblesse, une fatigue ou des difficultés plus importantes pour effectuer des exercices physiques.
- Des nausées.

Discutez avec votre médecin des modalités de prise en charge de ces effets indésirables.

## Déclarations des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver LEQEMBI

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler ou agiter.
- Il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution après dilution. La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution exclut les risques d'une contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la responsabilité des durées et conditions de conservation du produit en cours d'utilisation incombe à l'utilisateur.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient LEQEMBI

- La substance active est le lécanémab. Chaque mL de solution à diluer contient 100 mg de lécanémab.
- Les autres composants sont l'eau pour préparations injectables, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le chlorhydrate d'arginine et le polysorbate 80.

### Comment se présente LEQEMBI et contenu de l'emballage extérieur

LEQEMBI est une solution à diluer pour perfusion. Chaque boîte contient 1 flacon de 2 mL de solution à diluer ou 1 flacon de 5 mL de solution à diluer. La solution à diluer est incolore à jaune pâle, limpide à légèrement opalescente.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne  
email : medinfo\_de@eisai.net

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

#### **Lietuva**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

#### **България**

Eisai GmbH  
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

#### **Magyarország**

Eisai GmbH  
Tél.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Suède)

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Ελλάδα**

Eisai GmbH  
Τηλ: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tél: + (34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Irlande**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Suède)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tél: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Eisai GmbH  
Τηλ: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Malte**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tél: + 31 (0) 900 575 3340

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Suède)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tél: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Eisai GmbH  
Tél.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Portugal**

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda  
Tél: + 351 214 875 540

**România**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Slovenská republika**

Eisai GmbH  
Tél: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Allemagne)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tél.: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi/Suède)

**Sverige**

Eisai AB  
Tél: + 46 (0) 8 501 01 600

## Latvija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Allemagne)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

### Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

### Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Consulter la rubrique 3 pour connaître la posologie du médicament.

#### Instructions pour la préparation

LEQEMBI est exclusivement à usage unique.

LEQEMBI est une solution à diluer avant perfusion.

#### *Calcul de la dose*

Il peut être nécessaire d'utiliser plusieurs flacons de LEQEMBI solution à diluer pour administrer la dose totale requise pour le patient.

La dose prescrite pour le patient est exprimée en mg/kg (voir rubrique 3). En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer.

La dose totale de LEQEMBI (en mg) = le poids du patient (en kg) × la dose prescrite (en mg/kg).

Le volume de LEQEMBI solution à diluer nécessaire pour préparer la dose (en mL) = la dose totale (en mg) divisée par 100 (la concentration de LEQEMBI solution à diluer est de 100 mg/mL).

#### *Préparation de la perfusion de LEQEMBI*

Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de la préparation de la solution diluée de LEQEMBI pour administration intraveineuse.

- Vérifier que la solution de LEQEMBI est incolore à jaune pâle, limpide ou légèrement opalescente.
- Prélever dans le(s) flacon(s) le volume approprié de LEQEMBI et l'ajouter à 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Retourner doucement la poche de perfusion contenant la solution diluée de LEQEMBI pour garantir un mélange homogène. Ne pas secouer.
- Il a été confirmé que les poches de perfusion en polypropylène, en chlorure de polyvinyle, en polyoléfine/polyamide coextrudé ou en copolymère d'éthylène/propylène sont compatibles avec l'administration du lécanémab.
- Il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution après dilution. La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution exclut les risques d'une contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la responsabilité des durées de conservation du produit en cours d'utilisation et des conditions de conservation avant utilisation incombe à l'utilisateur.
- Avant la perfusion, laisser la solution diluée de LEQEMBI revenir à température ambiante.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### Mode d'administration

LEQEMBI doit être utilisé par voie intraveineuse uniquement.

LEQEMBI doit être dilué avant perfusion intraveineuse (selon les instructions de préparation mentionnées ci-dessus).

La solution diluée de médicament doit être inspectée visuellement pour garantir l'absence de particules ou de décoloration avant administration. Si la solution présente une décoloration ou contient des particules opaques, elle ne doit pas être utilisée.

La perfusion de la solution diluée s'effectue par voie intraveineuse sur une durée d'environ une heure. L'utilisation d'un filtre en ligne stérile de 0,2 micron, à faible liaison protéique, est recommandée (les filtres compatibles incluent ceux en polytétrafluoroéthylène, polyéthersulfone, polycarbonate, polyfluorure de vinylidène, polypropylène, polyuréthane et polysulfone).