

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 100 mg lekanemaba.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 mg lekanemaba (500 mg/5 ml).

Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mg lekanemaba (200 mg/2 ml).

Lekanemab je rekombinantno humanizirano imunoglobulin gama 1 (IgG1) monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 2 ml sadrži 1,0 mg polisorbata 80 (E 433).

Jedna bočica od 5 ml sadrži 2,5 mg polisorbata 80 (E 433).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina.

Otopina ima pH vrijednost od približno 5,0 i osmolalnost 350 – 430 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leqembi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom blagog kognitivnog oštećenja (engl. *mild cognitive impairment*) i blage demencije uzrokovane Alzheimerovom bolesti (rani stadij Alzheimerove bolesti) koji nisu nositelji ε4 alela gena za apolipoprotein E (*ApoE* ε4) ili su heterozigoti s potvrđenom patologijom amiloida (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove bolesti s pravovremenim pristupom snimanju magnetnom rezonancijom (MR). Infuzije lekanemaba trebaju primijeniti kvalificirani zdravstveni radnici obučeni za praćenje, prepoznavanje i zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom.

Bolesnicima koji se liječe lekanemabom mora se dati kartica za bolesnika te ih se mora upozoriti na rizike liječenja lekanemabom (vidjeti i uputu o lijeku).

Testiranje na ApoE4

Postojanje ApoE4 genotipa treba utvrditi uređajem za *in vitro* dijagnostiku (IVD) s oznakom CE i odgovarajuće predviđene namjene. Ako IVD uređaj s oznakom CE nije dostupan, potrebno je provesti drugi validirani test (vidjeti dio 5.1).

Testiranje na status ApoE ε4 treba obaviti prije početka liječenja lekanemabom kako bi se znao rizik od pojave ARIA (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1.). Prije testiranja bolesnike treba na odgovarajući način savjetovati i osigurati njihov pristanak u skladu s nacionalnim ili lokalnim smjernicama, kako je primjenjivo.

Doziranje

Preporučena doza lekanemaba je 10 mg/kg tjelesne težine primijenjeno intravenskom (i.v.) infuzijom jedanput svaka 2 tjedna.

Liječenje lekanemabom treba obustaviti kada bolest prijeđe u umjereni oblik Alzheimerove bolesti.

Tijekom liječenja lekanemabom potrebno je približno svakih 6 mjeseci provoditi ispitivanje kognitivnih funkcija i procjenu kliničkih simptoma. Ispitivanje kognitivnih funkcija i praćenje progresije simptoma služe kako bi se procijenilo je li bolest napredovala u umjereni oblik Alzheimerove demencije i/ili ukazuje li klinički tijek na to da lekanemab ne pokazuje učinkovitost u bolesnika, a kako bi se mogla donijeti odluka o tome treba li obustaviti liječenje lekanemabom.

Praćenje abnormalnosti na snimkama povezanih s nakupljanjem amiloida (engl. *Amyloid Related Imaging Abnormalities*, ARIA)

Lekanemab može uzrokovati pojavu ARIA, karakteriziranu kao ARIA s edemom (ARIA-E) što se može opaziti na MR snimci kao edem mozga ili sulkusna efuzija te kao ARIA s depozitima hemosiderina (ARIA-H), što uključuje mikrokrvarenje i površinsku siderozu. Pored pojave ARIA, u bolesnika liječenih lekanemabom javila se i intracerebralna krvarenje promjera većeg od 1 cm.

Potrebno je imati novu (unutar 6 mjeseci) početnu MR snimku mozga prije početka liječenja lekanemabom kako biste procijenili postojeći status ARIA. Snimanje MR-om potrebno je provesti prije 5., 7. i 14. infuzije. Ako bolesnik u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ima simptome koji upućuju na pojavu ARIA, potrebno je provesti kliničku procjenu uključujući snimanje MR-om (vidjeti dio 4.4).

Preporuke za privremene prekide doziranja ili obustavu liječenja u bolesnika s pojavom ARIA

ARIA-E

Doziranje se može nastaviti u asimptomatskih slučajeva s blagim oblikom ARIA-E vidljivim na radiografskoj snimci. Doziranje je potrebno prekinuti kod simptomatske ili radiografski umjerene ili teške ARIA-E. Od dva do četiri mjeseca nakon prvog prepoznavanja potrebno je provesti kontrolno snimanje MR-om kako bi se procijenilo povlačenje abnormalnosti. Nakon što se snimanjem MR-om pokaže radiografski oporavak i povuku se simptomi, ako su prisutni, nastavak doziranja treba se voditi kliničkom prosudbom. Za klasifikaciju radiografske težine prema MR snimci vidjeti Tablicu 1 (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je na temelju kliničke prosudbe razmotriti nastavak doziranja u bolesnika s rekurentnom pojavom ARIA-E. Nakon što se simptomatska ili radiografski umjerena ili teška ARIA-E ponovno javi, liječenje lekanemabom treba obustaviti (vidjeti dio 4.8).

ARIA-H

Doziranje se može nastaviti u asimptomatskih slučajeva s radiografski blagim oblikom ARIA-H. Doziranje je potrebno prekinuti kod simptomatski blage ili umjerene ili radiografski umjerene ARIA-H. Od dva do četiri mjeseca nakon prvog prepoznavanja potrebno je provesti kontrolno snimanje MR-

om kako bi se procijenila stabilizacija stanja. Nakon što se snimanjem MR-om radiografski pokaže stabilizacija i povuku se simptomi, ako su prisutni, nastavak doziranja treba se voditi kliničkom prosudbom (vidjeti dio 4.8). U slučaju radiografski ili simptomatski teške ARIA-H, liječenje lekanemabom treba trajno obustaviti. Za klasifikaciju radiografske težine prema MR snimci vidjeti Tablicu 1 (vidjeti dio 4.4).

Intracerebralna hemoragija

Liječenje lekanemabom treba trajno obustaviti ako se javi intracerebralna hemoragija promjera većeg od 1 cm.

Odgođena ili propuštena doza

Ako se propusti infuzija, sljedeću dozu potrebno je primijeniti što prije moguće.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lekanemaba u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Lekanemab je namijenjen samo za intravensku primjenu. Lekanemab se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom približno 1 sata jedanput svaka 2 tjedna. Tijekom prve infuzije bolesnika treba promatrati približno 2,5 sata nakon dovršetka infuzije radi moguće pojave znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Lekanemab treba razrijediti prije intravenske infuzije.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s poremećajima koagulacije koji nisu odgovarajuće kontrolirani.

Snimke MR-om napravljene prije uvođenja liječenja koji ukazuju na prethodnu intracerebralnu hemoragiju, više od 4 mikrokrvarenja, površinsku siderozu ili vazogeni edem ili drugi nalazi koji ukazuju na cerebralnu amiloidnu angiopatiju (CAA) (vidjeti dio 4.4).

Liječenje lekanemabom ne smije se započeti u bolesnika koji se trenutno liječe antikoagulantnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Registar i program kontroliranog pristupa

U svrhu promicanja sigurne i učinkovite primjene lekanemaba, početak liječenja u svih bolesnika treba biti putem središnjeg sustava za registraciju koji je uveden kao dio programa kontroliranog pristupa.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje mogu biti ozbiljne, uključujući angioedem, bronhospazam i anafilaksiju, javile su se u bolesnika koji su liječeni lekanemabom. Nakon što se primijete prvi znakovi ili simptomi reakcije preosjetljivosti potrebno je odmah prekinuti infuziju i započeti odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.2).

Patologija beta-amiloida

Prisutnost patologije beta-amiloida mora se potvrditi odgovarajućim testom prije započinjanja liječenja.

Abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (ARIA)

ARIA se može spontano javiti u bolesnika s Alzheimerovom bolesti. ARIA-H obično se javlja povezano s pojavom ARIA-E.

ARIA se obično javlja rano tijekom liječenja i obično je asimptomatska, iako se rijetko mogu javiti i događaji opasni za život koji uključuju napadaj i epileptički status. Kada su prisutni, zabilježeni simptomi povezani s pojavom ARIA mogu uključivati glavobolju, konfuziju, promjene vida, omaglicu, mučninu i poteškoće pri hodu. Može se javiti i fokalni neurološki deficit. U bolesnika koji su imali pojavu ARIA dok su uzimali placebo ili lekanemab, 1/3 je imala rekurentnu pojavu ARIA. Nakon prve pojave događaja ARIA, stopa ponavljanja nakon nastavka liječenja lekanemabom vrlo je česta (vidjeti dio 4.8). Simptomi povezani s pojavom ARIA obično se povlače s vremenom (vidjeti dio 4.8).

Rizik od pojave ARIA, uključujući simptomatsku i ozbiljnu ARIA, povećava se u homozigotnih nositelja $\epsilon 4$ alela gena za apolipoprotein E (*ApoE* $\epsilon 4$) (vidjeti dio 4.8). Pored pojave ARIA, u bolesnika liječenih lekanemabom javila se i intracerebralna hemoragija promjera većeg od 1 cm.

Potrebno je razmotriti korist lekanemaba za liječenje Alzheimerove bolesti i potencijalni rizik od štetnih događaja povezanih s pojavom ARIA kada se donosi odluka o početku liječenja lekanemabom (vidjeti dio 4.8).

Praćenje pojave ARIA

Preporučuje se početno snimanje mozga MR-om i povremeno praćenje snimanjem MR-om. Tijekom prvih 14 tjedana liječenja lekanemabom preporučuje se pojačano kliničko praćenje pojave ARIA. Ako bolesnik ima simptome koji upućuju na pojavu ARIA (vidjeti dio 4.8), potrebno je provesti kliničku procjenu uključujući snimanje MR-om (vidjeti dio 4.2).

Radiografski nalazi

Kriteriji za klasifikaciju radiografske težine događaja ARIA povezanog s lekanemabom navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1: Kriteriji za klasifikaciju ARIA na temelju snimanja MR-om

Vrsta ARIA	Težina simptoma vidljiva na radiografskoj snimci ¹		
	Blaga	Umjerena	Teška
ARIA-E	Hiperintenzitet na FLAIR snimkama ograničen je na sulkus i/ili kortikalnu/supkortikalnubijelu tvar na jednoj lokaciji < 5 cm.	Hiperintenzitet na FLAIR snimkama od 5 do 10 cm u jednoj najvećoj dimenziji ili više od 1 obuhvaćenog mjesta, od čega je svako < 10 cm.	Hiperintenzitet na FLAIR snimkama > 10 cm s povezanim oticanjem moždanih girusa i brisanjem sulkusa. Može se opaziti obuhvaćenost jednog zasebnog/neovisnog mjesta ili više njih.
ARIA-H mikrokrvarenje	≤ 4 novonastala mikrokrvarenja	od 5 do 9 novonastalih mikrokrvarenja	10 ili više novonastalih mikrokrvarenja
ARIA-H površinska sideroza	1 fokalno područje površinske sideroze	2 fokalna područja površinske sideroze	> 2 područja površinske sideroze

¹ Radiografska težina definira se ukupnim brojem novih mikrokrvarenja od početne vrijednosti ili ukupnim brojem područja za površinsku siderozu.

Za bolesnike s asimptomatskim radiografskim nalazima ARIA-E, preporučuje se pojačano kliničko praćenje pojave simptoma koji ukazuju na ARIA (vidjeti dio 4.8 za simptome). Potrebno je provesti dodatna snimanja MR-om nakon 1 – 2 mjeseca kako bi se procijenilo povlačenje nuspojave ili prije toga ako su simptomi prisutni.

Status nositelja ApoE ε4 i rizik od pojave ARIA

Bolesnici liječeni lekanemabom koji su homozigotni nositelji ApoE ε4 imaju veću incidenciju pojave ARIA, uključujući simptomatsku ozbiljnu i rekurentnu ARIA, u usporedbi s heterozigotnim nositeljima i bolesnicima koje nisu nositelji (vidjeti dio 4.8). Lekanemab nije indiciran za primjenu u bolesnika koji su homozigoti (vidjeti dio 4.1).

Povećan rizik od intracerebralne hemoragije

Potreban je oprez pri razmatranju primjene lekanemaba u bolesnika s čimbenicima koji ukazuju na povećan rizik od intracerebralne hemoragije.

U bolesnika koji su uzimali i lekanemab i antikoagulanse ili u bolesnika koji su primali trombolitike tijekom liječenja lekanemabom opažena je intracerebralna hemoragija promjera većeg od 1 cm uključujući događaje sa smrtnim ishodom. Potrebno je dodatan oprez pri razmatranju primjene antikoagulanasa u bolesnika koji se već liječi lekanemabom.

Istodobno liječenje antitromboticima

U kliničkim ispitivanjima je na početku ispitivanja bila dopuštena primjena antitrombotika (acetilsalicilatna kiselina, drugi antitrombocitni lijekovi ili antikoagulansi) ako je bolesnik primao stabilnu dozu. Većina bolesnika koja je primala antitrombotike primala je acetilsalicilatnu kiselinu. Pri primjeni antitrombocitnih lijekova nije opažen povećan rizik od pojave ARIA ili intracerebralne hemoragije.

Budući da je intracerebralna hemoragija opažena u bolesnika koji su uzimali i lekanemab i antikoagulanse (vidjeti dio 4.8) te u bolesnika koji su primali trombolitike tijekom liječenja lekanemabom, potreban je dodatan oprez pri razmatranju primjene antikoagulanasa ili trombolitika (npr. tkivni aktivator plazminogena) u bolesnika koji se već liječi lekanemabom:

- Ako je potrebno započeti terapiju antikoagulansima tijekom terapije lekanemabom (na primjer zbog novonastale arterijske tromboze, akutne plućne embolije ili drugih indikacija opasnih za život), potrebno je privremeno prekinuti primjenu lekanemaba. Primjena lekanemaba može se nastaviti ako antikoagulantna terapija više nije medicinski indicirana. Dopuštena je istodobna primjena aspirina i druge antitrombocitne terapije.

- U kliničkim ispitivanjima trombolitici su se primali samo ograničeno vrijeme, međutim rizik od teškog intrakranijalnog krvarenja zbog istodobne primjene je vjerojatan. Primjenu trombolitika treba izbjegavati osim u slučaju indikacija neposredne životne opasnosti bez mogućnosti zamjenskog liječenja (npr. plućna embolija s ugrozom hemodinamike) kada bi koristi mogle nadmašiti rizike.
- Budući da ARIA-E može izazvati fokalne neurološke deficite koji mogu oponašati ishemijski moždani udar, liječnik koji provodi liječenje treba razmotriti jesu li takvi simptomi uzrokovani pojavom ARIA-E prije primjene trombolitičke terapije u bolesnika koji se liječi lekanemabom.

Liječenje lekanemabom ne smije se započeti u bolesnika koji se trenutno liječe antikoagulantnom terapijom (vidjeti dio 4.3).

Drugi faktori rizika za intracerebralnu hemoragiju

Bolesnici su bili izuzeti iz uključivanja u ispitivanje 301 zbog nalaza na neurološkim snimkama koji upućuju na povećan rizik od intracerebralne hemoragije. Oni su uključivali nalaze koji su upućivali na CAA (prethodna cerebralna hemoragija veća od 1 cm u najvećem promjeru, više od 4 mikrokrvarenja, površinska sideroza, vazogeni edem) ili druge lezije (aneurizma, vaskularna malformacija) koje bi mogle povećati rizik od intracerebralne hemoragije.

Prisutnost $\epsilon 4$ alela gena za ApoE povezana je s CAA-om što može povećati rizik od intracerebralne hemoragije.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom opažene su u kliničkim ispitivanjima s lekanemabom (vidjeti dio 4.8). Većinom su bile blage ili umjerene i javile su se kod prve infuzije. U slučaju reakcije povezane s infuzijom, može se smanjiti brzina infuzije ili se infuzija može prekinuti te započeti s odgovarajućom terapijom, kako je kliničkoj indicirano. Prije sljedećih infuzija može se razmotriti profilaktičko liječenje antihistaminicima, paracetamolom, nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili kortikosteroidima.

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti i dio 5.1)

Bolesnici s anamnezom tranzitorne ishemijske atake (TIA), moždanim udarom ili napadajima unutar 12 mjeseci od probira bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja s lekanemabom. Sigurnost i djelotvornost u tih bolesnika nisu poznati.

Bolesnici s poremećajima imunskog sustava koji nisu na odgovarajući način kontrolirani ili zahtijevaju terapiju imunoglobulinima, sistemskim monoklonskim protutijelima, sistemskim imunosupresivima ili plazmaferezom isključeni su iz kliničkih ispitivanja s lekanemabom, stoga sigurnost i djelotvornost u tih bolesnika nisu poznati.

Bolesnici s autosomno dominantnom Alzheimerovom bolesti ili s Downovim sindromom mogu biti povezani s višom stopom CAA-a i događaja ARIA te su isključeni iz kliničkih ispitivanja s lekanemabom. Sigurnost i djelotvornost lekanemaba u tih bolesnika nisu poznati.

Kartica za bolesnika i uputa o lijeku

Liječnik koji propisuje lijek mora razgovarati s bolesnikom o rizicima terapije lekanemabom, snimanju MR-om i znakovima ili simptomima nuspojava te kada je potrebno zatražiti pregled zdravstvenog radnika. Bolesnik će dobiti karticu za bolesnika uz uputu da karticu uvijek nosi sa sobom.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Lijek je prije primjene potrebno razrijediti 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida. Vidjeti informacije o lijeku za otopinu natrijeva klorida.

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u 1 ml lekanemaba. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Potrebno je uzeti u obzir bolesnike s alergijama za koje znaju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka s lekanemabom.

Vjerojatno je da će do eliminacije lekanemaba doći putem redovnih putova razgradnje za imunoglobuline i istodobno primijenjeni lijekovi malih molekula ne bi trebali utjecati na klirens. Stoga se ne očekuje da će lekanemab uzrokovati ili biti podložan farmakokinetičkim interakcijama s istodobno primijenjenim lijekovima.

Rizik od intracerebralne hemoragije uz liječenje lekanemabom može biti povećan u bolesnika koji se liječe antikoagulantnom terapijom ili tromboliticima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Status trudnoće u žena reproduktivne dobi treba provjeriti prije početka liječenja lekanemabom.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon zadnje doze lekanemaba.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lekanemaba u trudnica ili podataka o ispitivanjima na životinjama kojima bi se procijenio rizik primjene lekanemaba tijekom trudnoće. Poznato je da ljudski IgG prelazi placentu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Stoga lekanemab ima potencijal prijenosa s majke na fetus u razvoju. Učinci lekanemaba na fetus u razvoju nisu poznati. Ne preporučuje se primjena lekanemaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti lekanemaba u majčinom mlijeku, učincima na dojenčad ili učincima lijeka na stvaranje mlijeka.

Poznato je da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih dana nakon poroda i smanjuje se na niske koncentracije ubrzo nakon toga. Učinci ove izloženosti na dojenčad nisu poznati i rizik se ne može isključiti. Stoga je potrebno odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lekanemabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lekanemabom za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima lekanemaba na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lekanemab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima u slučaju da osjete omaglicu ili konfuziju tijekom liječenja lekanemabom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lekanemaba procijenjena je u 2203 bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu lekanemaba.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom razdoblju ispitivanja 301 u bolesnika s blagim kognitivnim oštećenjem uzrokovanim Alzheimerovom bolesti ili blagom demencijom uzrokovanom Alzheimerovom bolesti, ukupno je 898 bolesnika primilo lekanemab u preporučenoj dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna od kojih 757 bolesnika nisu bili nositelji ili su bili heterozigoti (ciljana populacija).

Od bolesnika liječenih lekanemabom njih 31 % (278/898) nisu bili nositelji, 53 % (479/898) su bili heterozigoti i 16 % (141/898) su bili homozigoti. Uz izuzetak događaja ARIA, sigurnosni je profil bio isti u svim genotipovima.

U kliničkim ispitivanjima su uz liječenje lekanemabom prijavljeni napadaji uključujući epileptički status.

U ciljanoj populaciji najčešće nuspojave bile su reakcije povezane s infuzijom (26 %), ARIA-H (13 %), glavobolja (11 %) i ARIA-E (9 %).

Intracerebralna hemoragija promjera većeg od 1 cm prijavljena je u 0,5 % (4/757) bolesnika u ispitivanju 301 nakon liječenja lekanemabom u usporedbi s 0,1 % (1/764) bolesnika koji su primali placebo. Opaženi su događaji intracerebralne hemoragije sa smrtnim ishodom u bolesnika koji su primali lekanemab.

Tablični popis nuspojava

U kliničkim ispitivanjima s lekanemabom prijavljene su sljedeće nuspojave navedene u Tablici 2 u nastavku.

Nuspojave su navedene kao MedDRA preporučeni pojmovi unutar MedDRA klasifikacije organskih sustava. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava sa sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti ¹	često
	odgođene reakcije preosjetljivosti ^{2,3}	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	ARIA ⁴	vrlo često
	ARIA-H ^{5,6}	vrlo često
	simptomatska ARIA-H ⁷	često
	cerebralna mikrohemoragija ≤ 10	vrlo često
	cerebralna mikrohemoragija > 10	često
	površinska sideroza	često
	intracerebralna hemoragija > 1 cm	manje često
	ARIA-E ^{8,9}	često
	simptomatska ARIA-E ⁷	često
Srčani poremećaji	fibrilacija atrijske	često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije povezane s infuzijom ¹⁰	vrlo često

¹ Obuhvaća angioedem, bronhospazam, anafilaksiju, osip i glavobolju.

² Obuhvaća osip, glavobolju, rinoreju, rinitis i gubitak kose.

³ Javilo se 24 sata nakon infuzije.

⁴ ARIA: obuhvaća radiografsku ARIA-E, simptomatsku ARIA-E, radiografsku ARIA-H i simptomatsku ARIA-H.

⁵ ARIA-H: obuhvaća radiografsku ARIA-H i simptomatsku ARIA-H.

⁶ ARIA-H: abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida – mikrokrvarenje i taloženje hemosiderina; površinska sideroza središnjeg živčanog sustava i cerebelarna mikrohemoragija.

⁷ Obuhvaća česte simptome glavobolje, manje česte simptome konfuzije, promjena vida (diplopija, blještanje, zamagljen vid, smanjenu oštrinu vida, oštećenje vida), omaglicu, mučninu, poteškoće pri hodu i napadaje.

⁸ ARIA-E: obuhvaća radiografsku ARIA-E i simptomatsku ARIA-E.

⁹ ARIA-E često se javlja u ciljanoj populaciji i vrlo često se javlja u populaciji homozigota.

¹⁰ Obuhvaća reakcije povezane s infuzijom i reakcije na mjestu infuzije.

Opis odabranih nuspojava

Incidencija pojave ARIA u ciljanoj populaciji

U ispitivanju 301, simptomatska ARIA javila se u 2 % (16/757) bolesnika koji su primali lekanemab i koji nisu nositelji ili su heterozigoti. U 0,4 % (3/757) bolesnika koji su primali lekanemab prijavljeni su ozbiljni simptomi povezani s pojavom ARIA koji su zahtijevali hospitalizaciju. Klinički simptomi povezani s pojavom ARIA povukli su se u 75 % (12/16) bolesnika tijekom razdoblja promatranja.

Uključujući asimptomatske radiografske događaje, ARIA je opažena u 17 % (128/757) bolesnika koji su primali lekanemab u usporedbi sa 7 % (55/764) bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju 301.

U ispitivanju 301, ARIA-E opažena je u 9 % (67/757) bolesnika koji su primali lekanemab u usporedbi s 1 % (10/764) bolesnika koji su primali placebo. Većina slučajeva ARIA-E bila je asimptomatska, dok je simptomatska ARIA-E prijavljena u 2 % (12/757) bolesnika koji su primali lekanemab i u nijednog bolesnika koji je primao placebo. Kad su prisutni, prijavljeni simptomi povezani s pojavom ARIA-E uključivali su glavobolju (50 %, 6/12), konfuziju (17 %, 2/12), omaglicu (8 %, 1/12) i mučninu (8 %, 1/12). Javili su se i fokalni neurološki deficiti (8 %, 1/12).

ARIA-H opažena je u 13 % (98/757) bolesnika koji su primali lekanemab u usporedbi sa 7 % (52/764) bolesnika koji su primali placebo. Većina slučajeva ARIA-H bila je asimptomatska, dok je simptomatska ARIA-H prijavljena u 0,8 % (6/757) bolesnika koji su primali lekanemab i u 0,1 % (1/764) bolesnika koji su primali placebo. ARIA-H i ARIA-E mogu se javiti zajedno. Nije bilo povećanja u izoliranoj ARIA-H (tj. ARIA-H u bolesnika koji nisu imali i ARIA-E) za lekanemab u usporedbi s placebom.

Većina radiografskih događaja ARIA-E javila se rano tijekom liječenja (unutar prvih 7 doza) iako se ARIA-E može javiti u bilo koje vrijeme i bolesnici mogu imati više od 1 epizode. Maksimalna težina ARIA-E vidljive na radiografskoj snimci u bolesnika koji su primali lekanemab bila je blaga u 4 % (31/757), umjerena u 4 % (33/757) i teška u 0,3 % (2/757) bolesnika. Povlačenje vidljivo na MR snimci javilo se u 64 % (43/67) bolesnika do 12. tjedna, 87 % (58/67) do 17. tjedna i 100 % (67/67) sveukupno nakon otkrivanja, u usporedbi s 80 % (8/10) bolesnika koji su primali placebo.

Maksimalna težina ARIA-H mikrokrvarenja vidljivih na radiografskoj snimci u bolesnika koji su primali lekanemab bila je blaga u 8 % (60/757), umjerena u 1 % (8/757) i teška u 1 % (10/757) bolesnika. ARIA-H površinska sideroza bila je blaga u 3 % (26/757), umjerena u 0,5 % (4/757) i teška u 0,3 % (2/757) bolesnika. Za procjenu težine simptoma vidljivih na MR snimci vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.4.

Ponovna pojava ARIA u ciljanoj populaciji

ARIA-E opažena je u 9 % (67/757) bolesnika koji su primali lekanemab, od kojih je 88 % (59/67) nastavilo liječenje lekanemabom s privremenim prekidom doziranja ili bez prekida. Među onima koji su nastavili liječenje lekanemabom, 14 % (8/59) je imalo ponovnu pojavu ARIA-E.

ARIA-H (s istodobnom pojavom ARIA-E ili bez istodobne pojave) opažena je u 13 % (98/757) bolesnika koji su primali lekanemab i 7 % (52/764) bolesnika koji su primali placebo, od kojih je 80 % (78/98) nastavilo liječenje s privremenim prekidom doziranja odnosno 77 % (40/52) nastavilo liječenje bez prekida doziranja. Među onima koji su nastavili liječenje, 36 % (28/78) bolesnika koji su primali lekanemab i 30 % (23/40) bolesnika koji su primali placebo imalo je ponovnu pojavu ARIA-H.

Izolirana ARIA-H opažena je u 8 % (61/757) bolesnika koji su primali lekanemab i 6 % (45/764) bolesnika koji su primali placebo, od kojih je 97 % (59/61) nastavilo liječenje s privremenim prekidom doziranja odnosno 100 % (45/45) nastavilo liječenje bez prekida doziranja. Među onima koji su nastavili liječenje, 20 % (12/59) bolesnika koji su primali lekanemab i 20 % (10/45) bolesnika koji su primali placebo imalo je ponovnu pojavu ARIA-H.

Intracerebralna hemoragija i ciljana populacija

Incidencija intracerebralne hemoragije bila je 0,3 % (1/286) u bolesnika koji su primali lekanemab istodobno s antitromboticima u vrijeme događaja u usporedbi s 0,7 % (3/450) u bolesnika koji nisu istodobno primali antitrombotike. Bolesnici koji su primali lekanemab samo s antikoagulansom ili u kombinaciji s antitrombotičnim lijekovima ili acetilsalicilatnom kiselinom imali su incidenciju intracerebralne hemoragije od 1,5 % (1/68 bolesnika) u usporedbi s nijednim zabilježenim slučajem u bolesnika koji su primali placebo.

Status nositelja ApoE ε4 i rizik od pojave ARIA

Približno 15 % bolesnika s Alzheimerovom bolesti homozigotni su nositelji ε4 alela gena za ApoE. U ispitivanju 301, incidencija pojave ARIA bila je niža u bolesnika koje nisu nositelji (13 % kod primjene lekanemaba naspram 4 % kod primjene placeba) i heterozigota (19 % kod primjene lekanemaba naspram 9 % kod primjene placeba) u odnosu na homozigote (45 % kod primjene lekanemaba naspram 22 % kod primjene placeba). Među bolesnicima koji su primali lekanemab, ARIA-E javila se u 5 % bolesnika koji nisu nositelji i 11 % heterozigota u usporedbi s 33 % homozigota. Simptomatska ARIA-E javila se u 1 % bolesnika koji nisu nositelji i 2 % heterozigota u usporedbi s 9 % homozigota. ARIA-H javila se u 12 % bolesnika koji nisu nositelji i 14 % heterozigota u usporedbi s 38 % homozigota. Simptomatska ARIA-H javila se u 1 % bolesnika koji nisu nositelji i heterozigota u usporedbi s 4 % homozigota. Ozbiljni događaji pojave ARIA javili su se u približno 1 % bolesnika koji nisu nositelji i heterozigotnim nositeljima te u 3 % homozigota.

Preporuke o zbrinjavanju ARIA ne razlikuju se za bolesnike koji su nositelji $\epsilon 4$ alela gena za ApoE i one koje nisu nositelji.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom opažene su u ispitivanju 301 u 26 % (237/898) bolesnika liječenih lekanemabom, a njih 75 % (178/237) javilo se tijekom prve infuzije. Reakcije povezane s infuzijom uglavnom su bile blage (69 %) ili umjerene (28 %) težine, teške reakcije povezane s infuzijom zabilježene su u manje od 1 % bolesnika. Javile su se i ozbiljne reakcije povezane s infuzijom. Reakcije povezane s infuzijom rezultirale su obustavom liječenja u 1 % (12/898) bolesnika koji su primali lekanemab. Simptomi reakcija povezanih s infuzijom obuhvaćaju vrućicu i simptome nalik gripi (zimica, opći bolovi, drhtavica i bol u zglobovima), mučninu, povraćanje, hipotenziju, hipertenziju i desaturaciju kisikom. Više od 63 % bolesnika koji su u početku imali reakcije povezane s infuzijom nisu imali daljnje reakcije uz primjenu preventivnih lijekova (vidjeti dio 4.4). Incidencija reakcija povezanih s infuzijom bila je slična bez obzira na genotip *ApoE* $\epsilon 4$.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s predoziranjem lekanemabom je ograničeno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, drugi lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX04

Mehanizam djelovanja

Lekanemab je IgG1 monoklonsko protutijelo usmjereno protiv agregiranih topivih i netopivih oblika beta-amiloida te smanjuje beta-amiloidne plakove.

Farmakodinamički učinci

Učinci lekanemaba na patologiju beta-amiloida

Lekanemab je smanjio beta-amiloidni plak na vremenski ovisan način u usporedbi s placebom. Učinak lekanemaba na razine beta-amiloidnog plaka u mozgu procijenjen je vizualnim očitanjem PET snimke i kvantificiran je metodom omjera standardne vrijednosti unosa (engl. *Standard Uptake Value Ratio*, SUVR) i Centiloid ljestvicom. U ispitivanju 301, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u odnosu na placebo statistički je bila značajna za primjenu lekanemaba u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u 79. tjednu u ciljanoj populaciji (-59,437).

Odnos izloženosti i odgovora

Analiza odnosa izloženosti i odgovora pokazala je da se promatrani SUVR na PET snimkama amiloida smanjivao s povećanjem izloženosti lekanemabu. Farmakokinetička/farmakodinamička analiza pokazala je da su promjene u razini A β 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini, omjeru A β 42/40 u plazmi i razini p-tau181 u plazmi korelirale s povećanjem izloženosti lekanemabu.

Imunogenost

Imunogenost lekanemaba nije bila dovoljno procijenjena zbog ograničenja testa na prisutnost protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA). Utjecaj ADA-a na farmakokinetiku, djelotvornost i sigurnost nije dovoljno procijenjen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lekanemaba procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama (ispitivanje 301) u bolesnika s ranim stadijem Alzheimerove bolesti (bolesnici s potvrđenim prisustvom patologije amiloida i blagim kognitivnim oštećenjem [62 % bolesnika] ili blagim stadijem demencije uzrokovane Alzheimerovom bolešću [38 % bolesnika]).

Patologija beta-amiloida utvrđena je vizualnim očitanjem uz upotrebu odobrenih PET obilježivača za beta-amiloidu u skladu s uputama te analizom cerebrospinalne tekućine prema omjeru ukupnog tau proteina (engl. *total tau*, t-tau) / A β 42 s validiranom graničnom vrijednošću > 0,54 (test: Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

Bolesnici su uključeni na temelju sljedećih kriterija:

- globalni rezultat prema ljestvici za kliničku procjenu demencije (engl. *Clinical Dementia Rating*, CDR) od 0,5 ili 1,0 te rezultat za memorijsku kutiju (engl. *Memory box*) od 0,5 ili veći
- ključni klinički kriteriji Nacionalnog instituta za starenje i Udruge za Alzheimerovu bolest (engl. *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*, NIA-AA) za blago kognitivno oštećenje ili vjerojatnu demenciju uzrokovanu Alzheimerovom bolesti
- rezultat testa za procjenu mentalnog stanja (engl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) od ≥ 22 i ≤ 30
- objektivno oštećenje epizodnog pamćenja indicirano najmanje 1 standardnim odstupanjem ispod srednje vrijednosti prilagođene prema dobi u podljestvici logičkog pamćenja II Wechslerove ljestvice pamćenja IV (engl. *Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II*, WMS-IV LMII)

Bolesnici su isključeni ako su u anamnezi imali tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), moždani udar ili napadaje unutar 12 mjeseci od probira, cerebralnu kontuziju, infektivne lezije, više lakunarnih infarkata ili moždanih udara koji obuhvaćaju veliko vaskularno područje, tešku bolest malih krvnih žila ili bijele tvari, poremećaje koagulacije koji nisu odgovarajuće kontrolirani, poremećaje imunosnog sustava koji nisu odgovarajuće kontrolirani (npr. aktivni vaskulitis) ili su zahtijevali terapiju imunoglobulinima, sistemskim monoklonskim protutijelima, sistemskim imunosupresivima ili plazmaferezom.

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost liječenja u bolesnika s umjerenim oblikom Alzheimerove bolesti, atipičnim sindromima Alzheimerove bolesti (ne uključuje Alzheimerovu bolest s pretežitim oštećenjem pamćenja), autosomno dominantnom Alzheimerovom bolesti ili u odraslih osoba s Downovim sindromom.

U ispitivanju 301, 1795 bolesnika randomizirano je za primanje lekanemaba u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna ili placebo u trajanju od 18 mjeseci od kojih je 1521 bolesnik bio u ciljanoj populaciji. Od ukupnog broja randomiziranih bolesnika 31 % nisu bili nositelji, 53 % su bili heterozigoti i 16 % su bili homozigoti. Na početku ispitivanja je medijan dobi randomiziranih bolesnika iznosio 72 godine, s rasponom od 50 do 90 godina. Pedeset i dva posto bolesnika bile su žene; 77 % bilo je bijele rase, 17 % azijske i 3 % crne rase. Komorbiditeti su uključivali hiperlipidemiju (60 %), hipertenziju (55 %), pretilost (17 %), ishemijsku bolest srca (16 %) i dijabetes (15 %).

Randomizacija je stratificirana prema kliničkoj podskupini; istodobna primjena ili izostanak istodobne primjene simptomatskih lijekova za Alzheimerovu bolest na početku ispitivanja; status nositelja *ApoE* ϵ 4 i regija.

Rezultati ispitivanja 301

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena u ukupnom zbroju ljestvice za kliničku procjenu demencije (CDR-SB) od početne vrijednosti nakon 18 mjeseci. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su promjenu od početne vrijednosti nakon 18 mjeseci za sljedeće mjere: PET snimka amiloida uz upotrebu centiloida, ADAS-Cog14 (engl. *14-item Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*), ljestvicu ADCOMS (engl. *Alzheimer's Disease Composite Score*) i ljestvicu aktivnosti dnevnog života za blago kognitivno oštećenje Udruge za Alzheimerovu bolest (engl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, ADCS MCI-ADL*).

Za ukupnu populaciju je razlika između lekanemaba i placeba u promjeni od početne vrijednosti za CDR-SB bila -0,401 (95 % CI: -0,622; -0,180). Učinak je bio sličan u ukupnoj i ciljanoj ograničenoj populaciji. Važni nalazi iz ispitivanja za ciljanu populaciju navedeni su u Tablici 3 u nastavku.

Tablica 3: Rezultati za CDR-SB, ADAS-Cog14 i ADCS MCI-ADL u ispitivanju 301

Kliničke mjere ishoda	Ciljana populacija	
	Lekanemab 10 mg/kg svaka 2 tjedna	Placebo
CDR-SB	N = 757	N = 764
Srednja početna vrijednost (SD)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti nakon 18 mjeseci	1,217	1,752
Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)	-0,535 (-0,778; -0,293)	
ADAS-Cog14	N = 757	N = 764
Srednja početna vrijednost (SD)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti nakon 18 mjeseci	4,389	5,901
Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)	-1,512 (-2,486; -0,538)	
ADCS MCI-ADL	N = 757	N = 764
Srednja početna vrijednost (SD)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti nakon 18 mjeseci	-3,873	-5,809
Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)	1,936 (1,029; 2,844)	

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lekanemaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje ranog stadija Alzheimerove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lekanemaba okarakterizirana je upotrebom analize populacijske farmakokinetike s podacima o koncentraciji prikupljenima u 1619 bolesnika s Alzheimerovom bolesti koji su primili lekanemab u jednokratnoj ili višekratnim dozama. Koncentracije lekanemaba u stanju dinamičke ravnoteže dostignute su nakon 6 tjedana liječenja u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, a sistemska akumulacija bila je približno 1,4 puta veća. Vršna koncentracija (C_{max}) i površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) koncentracije u plazmi tijekom vremena za lekanemab povećavale su se proporcionalno dozi u rasponu doziranja od 0,3 do 15 mg/kg nakon primjene jednokratne doze.

Apsorpcija

Nije primjenjivo.

Distribucija

Srednja vrijednost (95 % CI) za volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 5,52 (5,14 – 5,93) l.

Biotransformacija

Lekanemab je monoklonsko protutijelo koje cilja agregirane topive i netopive oblike beta-amiloida te se ne očekuje da će biti uključen u putove koje moduliraju citokini.

Eliminacija

Proteolitički enzimi razgrađuju lekanemab na isti način kao i endogene IgG-ove. Klirens lekanemaba (95 % CI) iznosi 0,370 (0,353 – 0,384) l/dan. Terminalni poluvijek je od 5 do 7 dana.

Linearnost/nelinearnost

Lekanemab pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Eliminacija lekanemaba odvija se putem normalnih putova razgradnje za imunoglobuline i oštećenje funkcije bubrega ili jetre ne bi trebalo utjecati na sistemski klirens. Biomarkeri funkcije jetre (ALT, AST, ALP, ukupni bilirubin) i klirens kreatinina nisu utjecali na farmakokinetičke parametre lekanemaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Mutagenost

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti.

Razvojna i reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kako bi se procijenili učinci lekanemaba na plodnost u muškaraca ili žena te na razvojnu i reproduktivnu funkciju. Nisu opaženi štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka ili ženki u 39-tjednom ispitivanju intravenske toksičnosti u majmuna kojima je lekanemab primjenjivan jedanput tjedno u dozama do 100 mg/kg (što odgovara izloženostima u plazmi 27 puta većima nego u ljudi pri preporučenoj dozi). Relevantnost ovih podataka za ljude ograničena je budući da u zdravih majmuna nema agregirane vrste beta-amiloida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Histidin (za prilagođavanje pH)
Histidinklorid hidrat (za prilagođavanje pH)
Argininklorid
Polisorbat 80 (E 433)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 42 mjeseca.

Nakon pripreme otopine za infuziju.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za 24 sata pri temperaturi od 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati ili tresti bočice.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml koncentrata koji sadrži 200 mg lekanemaba u bočici od 6 ml (prozirno staklo tipa I), s čepom (klorbutil) i prstenom (aluminij) te tamnosivom *flip-off* kapicom, veličina pakiranja od 1 bočice.

5 ml koncentrata koji sadrži 500 mg lekanemaba u bočici od 6 ml (prozirno staklo tipa I), s čepom (klorbutil) i prstenom (aluminij) te bijelom *flip-off* kapicom, veličina pakiranja od 1 bočice.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanje lijekom

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno provjeriti na eventualnu prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. U slučaju da se ijedno od toga opazi, bacite lijek.

Priprema otopine za infuziju

Izračunajte dozu, ukupni potreban volumen koncentrata lekanemaba i potreban broj bočica na temelju stvarne tjelesne težine bolesnika. Jedna bočica sadrži lekanemab u koncentraciji od 100 mg/ml.

Navucite potreban volumen lekanemaba iz bočice(a) i dodajte ga u 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %).

Nježno preokrenite vrećicu za infuziju u kojoj se nalazi razrijeđena otopina lekanemaba kako biste je u potpunosti promiješali. Nemojte tresti.

Vrećice za infuziju proizvedene od polipropilena, poli(vinilklorida), koekstrudiranog poliolefina/poliamida ili etilen/propilen kopolimera potvrđene su kao kompatibilne za primjenu lekanemaba.

Nakon razrjeđivanja preporučuje se odmah primijeniti lijek.

Primjena otopine za infuziju

Prije primjene infuzije ostavite razrijeđenu otopinu lekanemaba da se zagrije na sobnu temperaturu.

Primijenite cjelokupan volumen lekanemaba intravenskom infuzijom tijekom približno 1 sata putem intravenske linije u kojoj se nalazi terminalni linijski filter (engl. *in-line*) s malom sposobnošću vezivanja proteina veličine pora od 0,2 mikrometra (kompatibilni materijali za filter uključuje politetrafluoretilen, polisersulfon, polikarbonat, polivinildenedifluorid, polipropilen, poliuretan i polisulfon). Isperite infuzijsku liniju kako biste se pobrinuli da je sav lekanemab primijenjen.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 360549 Frankfurt am Main
Njemačka
e-mail: medinfo_de@eisai.net

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. travnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Biogen International GmbH
Attisholzstrasse 11
Luterbach
So
4542
Švicarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici prije stavljanja lijeka LEQEMBI u promet, svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati lijek i bolesnici za koje se očekuje da će primjenjivati lijek LEQEMBI imaju pristup / dobiju sljedeći edukacijski paket koji treba dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom tih država članica:

- **Vodič za zdravstvene radnike**

Vodič za zdravstvene radnike treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Izjava o postojanju programa kontroliranog pristupa.
- Izjava da svi bolesnici u EU koji primaju lekanemab moraju biti registrirani u registru i kratke informacije o načinu uključivanja bolesnika.
- Kontraindikacije.
- Informacije o pojavi ARIA, uključujući objašnjenje, incidenciju i simptome (ARIA-E i ARIA-H (mikrokrvarenje i površinska sideroza)).
- ARIA intracerebralna hemoragija promjera > 1 cm uključujući objašnjenje, incidenciju i istodobnu primjenu antitrombotika.
- Aktivnosti koje treba poduzeti prije liječenja uključujući snimanje MR-om i testiranje na *APOE4* na početku liječenja.
- Kako se može prepoznati i zbrinjavati ARIA putem praćenja snimanjem MR-om, kriterija težine simptoma vidljivih na radiografskoj snimci i preporuka za liječenje (može se prilagoditi na temelju kliničke prakse pojedine države).
- Bolesnici koji su homozigotni nositelji *APOE4* imaju višu incidenciju pojave ARIA kada su liječeni monoklonskim protutijelima usmjerenima protiv agregiranih oblika beta-amiloida, uključujući lekanemab, u usporedbi s heterozigotnim nositeljima *APOE4* i onima koji nisu nositelji. Lekanemab nije indiciran za primjenu u homozigotnih nositelja *APOE4*.
- Izjava da ARIA-E može izazvati fokalni neurološki deficit koji može oponašati ishemijski inzult.
- Bolesniku/njegovatelju treba dati uputu o lijeku i karticu za bolesnika.
- Podsjetnik o načinu i mjestu prijave nuspojava.
- Popis testova koje treba provesti za početni probir bolesnika:
 - Bolesnik ima kliničku dijagnozu blagog kognitivnog oštećenja zbog Alzheimerove bolesti ili blagu Alzheimerovu bolest, uključujući prisutnost patologije beta-amiloida. Nedavna (unutar 6 mjeseci) početna MR snimka mozga dobivena prije početka liječenja lijekom Leqembi.
 - *APOE ε4* (gen) (razumijevanje genotipa *APOE ε4* važno je za prepoznavanje odgovarajućih bolesnika za liječenje).
 - Nema znakova koji upućuju na CAA na MR snimkama prije liječenja.
 - Organizacija kontrolnih pregleda za snimanje MR-om.

- **Kartica za bolesnika**

Kartica s upozorenjima za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Zahtjev da se pročita uputa o lijeku.
- Sažeto navedeno za što se Leqembi koristi.
- Informacije o tome da se liječenje lijekom Leqembi ne smije započeti u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju.
- Informacije o tome kako se Leqembi primjenjuje, vremenski raspored primjene i informacije o potrebi i potrebnom broju snimanja MR-om.
- Poruka upozorenja za liječnike koji provode liječenje bolesnika u bilo koje vrijeme, uključujući u hitnim slučajevima, da bolesnik prima lekanemab.
- Znakovi i simptomi pojedinih sigurnosnih problema i naputak o tome kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika.

- **Program kontroliranog pristupa**

Nositelj odobrenja dogovorit će pojedinosti programa kontroliranog pristupa sa svakim nadležnim nacionalnim tijelom i mora implementirati takav program na razini države kako bi se pobrinuo da program kontroliranog pristupa (engl. *Controlled Access Programme*, CAP) promiče sigurnu i učinkovitu primjenu lekanemaba i sprječava primjenu izvan odobrene indikacije.

Program kontroliranog pristupa obuhvaća sljedeća ključna načela koja će se uključiti u svaki sustav u svim državama članicama. Ona su:

- Svaki zdravstveni radnik treba biti zasebno registriran kako bi mogao upisivati bolesnike u CAP. Kao dio postupka registracije zdravstvenog radnika, zdravstveni radnici morat će potvrditi da su primili i da razumiju vodič za zdravstvene radnike i sažetak opisa svojstava lijeka te da zadovoljavaju zahtjeve za status liječnika koji može propisati lijek na ograničeni recept (opisano u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka).
- Liječenje u svih bolesnika treba započeti putem nametnutog centralnog sustava za registraciju. Sustav će jamčiti odgovarajuće i relevantne informacije o određenim podatkovnim poljima (kao što su patologija amiloida, blago kognitivno oštećenje ili blaga Alzheimerova demencija, *APOE4* genotip, snimanje MR-om, cerebralna hemoragija u anamnezi, terapija antikoagulansima, kartica za bolesnika i uputa o lijeku, prihvaćanje rizika) prije prve infuzije lekanemaba, za sve bolesnike.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje koje obuhvaća sve bolesnike u EU-u koji primaju lekanemab	Nacrt plana: siječanj 2025. Konačni plan: ožujak 2025. Izveštaj o napretku: godišnje počevši od rujna 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
lekanemab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedan ml otopine sadrži 100 mg lekanemaba.
Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mg lekanemaba
Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 mg lekanemaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: argininklorid, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 2 ml
1 bočica od 5 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Nakon razrjeđivanja lijek treba odmah primijeniti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati ili tresti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1891/001 bočica od 200 mg
EU/1/24/1891/002 bočica od 500 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
lekanemab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

200 mg/2 ml
500 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju lekanemab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da uvijek sa sobom nosite karticu za bolesnika.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je LEQEMBI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEQEMBI
3. Kako primjenjivati LEQEMBI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LEQEMBI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LEQEMBI i za što se koristi

Što je LEQEMBI

LEQEMBI sadrži djelatnu tvar lekanemab. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju lijekovi protiv demencije i primjenjuju se za liječenje Alzheimerove bolesti. Lekanemab je monoklonsko protutijelo. Ovi lijekovi djeluju poput protutijela koje Vaše tijelo prirodno stvara. Djeluju na način da se vežu za štetne ciljne proteine, stimulirajući imunosti sustav tijela da ukloni te proteine. Lekanemab se veže za protein nazvan *beta-amiloid* koji je uključen u Alzheimerovu bolest.

Tko treba primjenjivati LEQEMBI

LEQEMBI se primjenjuje za liječenje blagog kognitivnog oštećenja ili blage demencije uzrokovane Alzheimerovom bolesti (poznata i kao rani stadij Alzheimerove bolesti) u odraslih osoba koje nose jednu kopiju gena koji se naziva apolipoprotein E4, također poznatog kao *ApoE4*, ili u odraslih koji ne nose taj gen. Vaš će liječnik napraviti pretrage kako bi se uvjerio da je LEQEMBI odgovarajući lijek za Vas.

Kako LEQEMBI djeluje

Alzheimerova bolest je bolest koja zahvaća mozak. Nakupine beta-amiloida oštećuju stanice mozga i sprječavaju njihovo normalno funkcioniranje. To s vremenom dovodi do problema s pamćenjem, razmišljanjem i ponašanjem. Simptomi Alzheimerove bolesti mogu se razlikovati od osobe do osobe. Simptomi se obično razvijaju polako i pogoršavaju se s vremenom, postajući sve teži na način da ometaju svakodnevne aktivnosti.

LEQEMBI djeluje tako da se veže za te nakupine i smanjuje ih. U bolesnika s blagim kognitivnim oštećenjem LEQEMBI može odgoditi početak demencije. U osoba s blagom demencijom LEQEMBI može usporiti razvoj težih simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEQEMBI

Nemojte primjenjivati lijek LEQEMBI

- Ako ste alergični na lekanemab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate poremećaj zgrušavanja krvi koji nije kontroliran.
- Ako snimka mozga dobivena snimanjem magnetnom rezonancijom (MR), medicinskom tehnikom snimanja tijekom koje se upotrebljava magnetsko polje i računalno generirani radiovalovi za stvaranje detaljnih slika organa i tkiva u Vašem tijelu, pokaže male točke krvarenja ili tekućine u mozgu ili dokaz većeg krvarenja u prošlosti.
- Ako primete lijekove za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (antikoagulansi).

Upozorenja i mjere opreza

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji Vam primjenjuje LEQEMBI ako dobijete alergijsku reakciju tijekom ili ubrzo nakon što Vam je primijenjen LEQEMBI. Pogledajte dio 4. za znakove alergijske reakcije.

Abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida (engl. *amyloid related imaging abnormalities*, ARIA)

LEQEMBI može izazvati nuspojavu koja se naziva abnormalnosti na snimkama povezane s nakupljanjem amiloida ili „ARIA“. Dva su osnovna oblika ARIA.

- Nakupljanje tekućine u jednom ili više područja mozga (naziva se ARIA-E).
- Točkice krvarenja u mozgu ili na površini mozga (naziva se ARIA-H).

Većina osoba s pojavom ARIA nema simptoma. Simptomi ARIA mogu se javiti u 2 od 100 osoba. Simptomi uključuju glavobolju, smetenost, omaglicu, zamagljen vid, mučninu, poteškoće u hodu ili napadaje. U malog broja osoba (manje od 1 na 100 osoba) ti simptomi mogu biti teški.

Hitno se obratite svojem liječniku ako primijetite bilo koji od ovih simptoma.

ARIA se vidi na MR snimci mozga.

Vaš će liječnik dogovoriti snimanje MR-om prije pete, sedme i četrnaeste doze lijeka LEQEMBI. Ovo je rutinsko sigurnosno praćenje kako bi se vidjelo imate li pojavu ARIA. Dodatna snimanja mogu se provesti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja ako Vaš liječnik smatra da su potrebna.

Vaš liječnik može privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom LEQEMBI, ovisno o rezultatima snimanja MR-om.

Genetski faktori rizika za pojavu ARIA

Neki ljudi su nositelji gena nazvanog „apolipoprotein E4“ koji je poznati i kao *ApoE4*. To znači da mogu biti pod povećanim rizikom od pojave ARIA. Vaš liječnik može dogovoriti genetsko testiranje na *ApoE4* kako bi provjerio jeste li nositelj i imate li povećan rizik od pojave ARIA.

Lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje nastanka ili otapanje krvnih ugrušaka

Rizik od velikog krvarenja u mozgu (poznato kao intracerebralna hemoragija) uz liječenje lijekom LEQEMBI povećava se u bolesnika koji primaju lijekove koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (antikoagulansi) ili za njihovo otapanje (trombolitici). Obavijestite svog liječnika da primete lijek LEQEMBI prije nego što primite lijekove za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka ili njihovo otapanje. LEQEMBI se može primjenjivati zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom i drugim lijekovima koji sprječavaju sljepljivanje krvnih stanica (antitrombocitni lijekovi).

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom vrlo su česta nuspojava koja može biti ozbiljna (pogledajte dio 4. za simptome). Ako imate reakciju povezanu s infuzijom, mogli biste dobiti lijekove prije sljedeće infuzije kako bi se smanjila mogućnost za reakciju povezanu s infuzijom. Ti lijekovi mogu obuhvaćati antihistaminike, paracetamol, protuupalne lijekove ili steroide. Promatrat će Vas 2,5 sata nakon prve infuzije kako bi se pratili znakovi reakcije povezane s infuzijom.

Autosomno dominantna Alzheimerova bolest i odrasli s Downovim sindromom

Primjena lijeka LEQEMBI u liječenju autosomno dominantne Alzheimerove bolesti i odraslih s Downovim sindromom nije ustanovljena.

Mini moždani udar (tranzitorna ishemijska ataka, TIA), moždani udar ili napadaji

Obavijestite svog liječnika prije nego što primite LEQEMBI da ste imali mini moždani udar (TIA), moždani udar ili napadaj unutar posljednjih 12 mjeseci. Primjena lijeka LEQEMBI u bolesnika koji su imali mini moždani udar, moždani udar ili napadaj u prošlosti nije ustanovljena.

Bolesnici sa smanjenim imunosnim odgovorom ili oni koji uzimaju imunosupresive

Obavijestite svog liječnika prije nego što primite LEQEMBI ako imate poremećaj imunosnog sustava ili ako uzimate druge lijekove putem injekcije ili lijekove koji potiskuju imunosni sustav. Primjena lijeka LEQEMBI u bolesnika koji imaju potisnuti imunosni sustav nije ustanovljena.

Djeca i adolescenti

LEQEMBI nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i LEQEMBI

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebno obavijestite svog liječnika:

- Ako uzimate lijekove za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (antikoagulansi). LEQEMBI se ne smije primjenjivati s takvim lijekovima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Nije poznato hoće li LEQEMBI naškoditi nerođenom djetetu.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, trebali biste koristiti kontracepciju tijekom liječenja lijekom LEQEMBI i još 2 mjeseca nakon zadnje doze lijeka LEQEMBI. Prije nego što primite lijek potvrdit će se da niste trudni.

Ako zatrudnite dok primete LEQEMBI, obavijestite o tome svog liječnika. Ne preporučuje se primjena lijeka LEQEMBI u trudnica.

Ako dojite, Vi i Vaš liječnik možete razgovarati o tome hoćete li nastaviti dojenje ili liječenje. Nije poznato izlučuje li se LEQEMBI u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Pri uzimanju lijeka LEQEMBI neki bolesnici mogu imati simptome poput omaglice ili smetenosti. To može utjecati na mogućnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako imate ove nuspojave zbog lijeka LEQEMBI, pitajte liječnika možete li nastaviti upravljati vozilima i strojevima.

LEQEMBI sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata u 1 ml lijeka LEQEMBI. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Ovaj lijek ne sadrži natrij, ali koncentrat treba razrijediti otopinom natrijeva klorida, pa to treba uzeti u obzir za dnevni unos natrija.

Kartica za bolesnika

Ključne informacije iz ove upute o lijeku pronaći ćete i u kartici za bolesnika koju Vam je dao Vaš liječnik. Važno je da tu karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom i da je pokažete svome partneru ili njegovateljima.

3. Kako primjenjivati LEQEMBI

LEQEMBI ćete primiti pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Doziranje

Preporučena doza je 10 miligrama po kilogramu tjelesne težine (mg/kg). Lijek trebate primiti svaka 2 tjedna.

LEQEMBI se daje kao „drip” (kap po kap; igla je postavljena u Vašu venu), a naziva se i intravenska (i.v.) infuzija. Jedna infuzija traje približno 1 sat.

Ako propustite infuziju lijeka LEQEMBI

Ako propustite infuziju lijeka LEQEMBI, razgovarajte s liječnikom kako biste dogovorili novi termin što je prije moguće. Ne čekajte na sljedeću zakazanu infuziju.

Kada prestati s primjenom lijeka LEQEMBI

Liječnik Vam može preporučiti privremeni prekid ili obustavu liječenja, ovisno o rezultatima kliničkih testova, ako Vam se pojavi ARIA ili imate neke druge nuspojave.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave zabilježene su s lijekom LEQEMBI:

Ozbiljne nuspojave

U do 1 na 10 osoba mogu se javiti sljedeće nuspojave:

- Alergijska reakcija tijekom primanja lijeka ili ubrzo nakon toga. Znakovi alergijske reakcije obuhvaćaju oticanje ispod kože, otežano disanje izazvano sužavanjem dišnih putova, ozbiljne alergijske reakcije koje mogu biti opasne za život, osip i glavobolju.

U do 1 na 100 osoba mogu se javiti sljedeće nuspojave:

- Velika područja krvarenja u mozgu (poznato kao intracerebralna hemoragija). To može izazvati simptome koji obuhvaćaju jake glavobolje, smetenost, napadaje ili moždani udar.

Hitno se javite liječniku ako imate neku od tih nuspojava.

Ostale nuspojave

U više od 1 na 10 osoba mogu se javiti sljedeće nuspojave:

- Reakcije povezane s infuzijom. Znakovi obuhvaćaju vrućicu, simptome nalik gripi poput zimice, bolova u tijelu, drhtavice i boli u zglobovima, mučninu, povraćanje, nizak krvni tlak, visok krvni tlak ili nisku razinu kisika u krvi što može uzrokovati otežano disanje ili nedostatak zraka, promjene srčane frekvencije, osjećaj lupanja u prsima ili nemir.
- Glavobolja.
- ARIA. Znakovi ARIA uključuju glavobolju, smetenost, omaglicu, zamagljen vid, mučninu, poteškoće u hodu ili napadaje. Jedna od dviju glavnih vrsta ARIA, ARIA-H, povezana je s malim područjima krvarenja u mozgu.

U do 1 na 10 osoba mogu se javiti sljedeće nuspojave:

- Odgođene alergijske reakcije. Znakovi obuhvaćaju osip, glavobolju, curenje iz nosa i gubitak kose.
- ARIA-E. povezana s privremenim nakupljanjem tekućine u jednoj ili više regija mozga. Pogledajte znakove za ARIA gore.
- Abnormalni srčani ritam (to se zove fibrilacija atrijs). Znakovi obuhvaćaju nepravilne otkucaje srca (ubrzani rad srca ili treperenje u prsnoj koži), bol u prsnoj koži, nedostatak zraka, omaglicu ili osjećaj nesvjestice, umor ili poteškoće tijekom tjelovježbe.
- Mučnina.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o zbrinjavanju nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LEQEMBI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati ili tresti.
- Nakon razrjeđivanja preporučuje se odmah primijeniti lijek. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za 24 sata pri temperaturi od 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži LEQEMBI

- Djelatna tvar je lekanemab. Jedan ml koncentrata sadrži 100 mg lekanemaba.
- Drugi sastojci su voda za injekcije, histidinklorid hidrat, argininklorid i polisorbit 80.

Kako LEQEMBI izgleda i sadržaj pakiranja

LEQEMBI je koncentrat za otopinu za infuziju. Jedna kutija sadrži 1 bočicu s 2 ml koncentrata ili 1 bočicu s 5 ml koncentrata. Koncentrat je bistar do blago opalescentan, bezbojan do blijedožute boje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Njemačka

e-mail: medinfo_de@eisai.net

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV

Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Lietuva

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)**България**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)**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
(Germany)**Magyarország**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)**Danmark**

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)**Malta**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)**Deutschland**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Nederland

Eisai B.V.

Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Eesti

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)**Norge**

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)**Ελλάδα**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)**Österreich**

Eisai GesmbH

Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

España

Eisai Farmacéutica, S.A.

Tel: + (34) 91 455 94 55

Polska

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)**France**

Eisai SAS

Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda

Tel: + 351 214 875 540

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Pogledajte dio 3. za informacije o doziranju lijeka.

Upute za pripremu

LEQEMBI je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

LEQEMBI je koncentrat i potrebno ga je razrijediti prije infuzije.

Izračun doze

Možda će biti potrebno više od jedne bočice koncentrata lijeka LEQEMBI da bi se dobila ukupna doza za bolesnika.

Propisana doza za bolesnika izražava se u mg/kg (pogledajte dio 3.). Na temelju te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti.

Ukupna doza lijeka LEQEMBI u mg = tjelesna težina bolesnika u kg × propisana doza u mg/kg.

Volumen koncentrata lijeka LEQEMBI za pripremu doze (ml) = ukupna doza u mg, podijeljena sa 100 (jačina koncentrata lijeka LEQEMBI iznosi 100 mg/ml).

Priprema lijeka LEQEMBI za infuziju

Tijekom pripreme razrijeđene otopine lijeka LEQEMBI za intravensku infuziju potrebno je pridržavati se aseptične tehnike.

- Provjerite je li tekućina lijeka LEQEMBI bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedožute boje.
- Navucite potreban volumen lijeka LEQEMBI iz bočice(a) i dodajte ga u 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).
- Nježno preokrenite vrećicu za infuziju u kojoj se nalazi razrijeđena otopina lijeka LEQEMBI kako biste je u potpunosti promiješali. Nemojte tresti.
- Vrećice za infuziju proizvedene od polipropilena, poli(vinilklorida), koekstrudiranog poliolefina/poliamida ili etilen/propilen kopolimera potvrđene su kao kompatibilne za primjenu lekanemaba.
- Nakon razrjeđivanja preporučuje se odmah primijeniti lijek. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za 24 sata pri temperaturi od 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.
- Prije infuzije ostavite razrijeđenu otopinu lijeka LEQEMBI da se zagrije na sobnu temperaturu.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Način primjene

LEQEMBI je namijenjen samo za intravensku primjenu.

LEQEMBI se razrjeđuje prije intravenske infuzije (u skladu s gornjim uputama za pripremu).

Razrijeđeni lijek treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se provjerilo da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenio boju. Nemojte primijeniti ako je lijek promijenio boju ili se vide neprozirne čestice.

Razrijeđena otopina primjenjuje se infuzijom putem intravenske linije tijekom približno 1 sata. Preporučuje se primjena sterilnog linijskog (engl. *in-line*) filtra s malom sposobnošću vezivanja proteina veličine pora od 0,2 mikrometra (kompatibilni materijali za filter uključuju politetrafluoretilen, polietersulfon, polikarbonat, polivinildenedifluorid, polipropilen, poliuretan i polisulfon).