

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LEQEMBI 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL di concentrato contiene 100 mg di lecanemab.

Un flaconcino da 5 mL contiene 500 mg di lecanemab (500 mg/5 mL).

Un flaconcino da 2 mL contiene 200 mg di lecanemab (200 mg/2 mL).

Lecanemab è un anticorpo monoclonale (mAb) del tipo immunoglobulina gamma 1 (IgG1) umanizzato ricombinante prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipienti con effetti noti

Un flaconcino da 2 mL contiene 1,0 mg di polisorbato 80 (E 433).

Un flaconcino da 5 mL contiene 2,5 mg di polisorbato 80 (E 433).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido.

La soluzione ha un pH di circa 5,0 e un'osmolalità di 350-430 mOsm/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Leqembi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con diagnosi clinica di disturbo cognitivo lieve o demenza di grado lieve dovuti alla malattia di Alzheimer (malattia di Alzheimer in fase iniziale) che non sono portatori dell'allele  $\epsilon 4$  del gene per l'apolipoproteina E (ApoE  $\epsilon 4$ ) o sono eterozigoti con patologia amiloide confermata (vedere paragrafo 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Alzheimer con accesso tempestivo all'imaging con risonanza magnetica (RM). Le infusioni di lecanemab devono essere somministrate da operatori sanitari qualificati, formati per monitorare, riconoscere e gestire le reazioni correlate all'infusione.

Ai pazienti trattati con lecanemab deve essere consegnata la scheda paziente e i pazienti devono essere informati sui rischi di lecanemab (vedere anche il foglio illustrativo).

## Test ApoE4

Il genotipo ApoE4 deve essere valutato mediante un test diagnostico *in vitro* (IVD) con marchio CE e atto allo scopo specifico. Se non è disponibile un test IVD con marchio CE, è necessario utilizzare un test alternativo convalidato (vedere paragrafo 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con lecanemab, è necessario eseguire il test per lo stato ApoE ε4 per acquisire informazioni in merito al rischio di sviluppare ARIA (vedere paragrafi 4.1 e 5.1). Prima di sottoporre i pazienti al test, questi devono seguire un percorso di consulenza e prestazione del consenso secondo le linee guida nazionali o locali, ove applicabili.

## Posologia

La dose raccomandata di lecanemab è di 10 mg/kg di peso corporeo somministrati tramite infusione endovenosa (e.v.) una volta ogni 2 settimane.

Il trattamento con lecanemab deve essere interrotto quando il paziente mostra progressione verso la malattia di Alzheimer di grado moderato.

Durante il trattamento con lecanemab, i test della funzione cognitiva e la valutazione dei sintomi clinici devono essere effettuati all'incirca ogni 6 mesi. I test cognitivi e la progressione dei sintomi devono essere utilizzati per valutare se il paziente è progredito verso una demenza tipo Alzheimer di grado moderato e/o se il decorso clinico suggerisce che lecanemab non si sia dimostrato efficace per il paziente e orientare la decisione in merito all'eventuale interruzione del trattamento con lecanemab.

## Monitoraggio delle anomalie di imaging relative all'amiloide (ARIA)

Lecanemab può causare ARIA, caratterizzate come ARIA con edema (ARIA-E), che possono essere osservate tramite RM come edema cerebrale o versamenti sulcali, e ARIA con deposito di emosiderina (ARIA-H), che comprendono microemorragia e siderosi superficiale. Oltre alle ARIA, nei pazienti trattati con lecanemab si sono verificate emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm.

Acquisire una RM cerebrale basale recente (non più di 6 mesi) prima di iniziare il trattamento con lecanemab per valutare la presenza di ARIA preesistenti. Eseguire una RM prima della 5<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> e 14<sup>a</sup> infusione. Se un paziente manifesta sintomi suggestivi di ARIA in qualsiasi momento durante il trattamento, è necessario effettuare una valutazione clinica, inclusa una RM (vedere paragrafo 4.4).

## Raccomandazioni per l'interruzione della somministrazione o la sospensione del trattamento nei pazienti con ARIA

### *ARIA-E*

La somministrazione può essere portata avanti nei casi asintomatici di ARIA-E radiograficamente lieve. Sospendere la somministrazione per qualsiasi ARIA-E sintomatica o radiograficamente moderata o severa. Deve essere eseguita una RM di follow-up per valutare la risoluzione da 2 a 4 mesi dopo l'identificazione iniziale. Quando la RM avrà dimostrato la risoluzione radiografica e i sintomi, se presenti, si saranno risolti, la ripresa della somministrazione deve essere guidata dal giudizio clinico. Consultare la Tabella 1 per la gravità radiografica della RM (vedere paragrafo 4.4).

Utilizzare il giudizio clinico nel valutare se continuare la somministrazione nei pazienti con ARIA-E ricorrente. Dopo la seconda comparsa di ARIA-E sintomatica o radiograficamente moderata o severa, il trattamento con lecanemab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

### *ARIA-H*

La somministrazione può essere portata avanti nei casi asintomatici di ARIA-H radiograficamente lieve. Sospendere la somministrazione per qualsiasi ARIA-H sintomatica lieve o moderata o radiograficamente moderata. Deve essere eseguita una RM di follow-up per valutare la stabilizzazione da 2 a 4 mesi dopo l'identificazione iniziale. Quando la RM avrà dimostrato la stabilizzazione

radiografica e i sintomi, se presenti, si saranno risolti, la ripresa della somministrazione deve essere guidata dal giudizio clinico (vedere paragrafo 4.8). In caso di ARIA-H severa radiograficamente o sintomatica, il trattamento con lecanemab deve essere interrotto definitivamente. Consultare la Tabella 1 per la gravità radiografica della RM (vedere paragrafo 4.4).

#### *Emorragia intracerebrale*

Il trattamento con lecanemab deve essere interrotto definitivamente in caso di emorragia intracerebrale di diametro superiore a 1 cm nel punto di massimo diametro.

#### *Dosi ritardate o saltate*

Se si salta un'infusione, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile.

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti anziani*

Nessun aggiustamento della dose necessario in pazienti di età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.1).

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose specifico nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose specifico nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcun uso pertinente di lecanemab nella popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

Lecanemab è destinato esclusivamente all'uso endovenoso. Lecanemab viene somministrato tramite infusione endovenosa della durata di circa 1 ora una volta ogni 2 settimane. Per la prima infusione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per circa 2,5 ore dopo il completamento dell'infusione per segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Lecanemab viene diluito prima dell'infusione endovenosa.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con disturbi della coagulazione non adeguatamente controllati.

Pazienti risultanti alla RM pretrattamento di una precedente emorragia intracerebrale, più di 4 microemorragie, siderosi superficiale o edema cerebrale vasogenico o altri risultati suggestivi di angiopatia amiloide cerebrale (CAA) (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento con lecanemab non deve essere iniziato nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante in corso (vedere paragrafo 4.4).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Programma di accesso controllato e registro

Al fine di promuovere l'uso sicuro ed efficace di lecanemab, l'inizio del trattamento in tutti i pazienti deve avvenire tramite un sistema di registrazione centrale implementato come parte di un programma di accesso controllato.

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Reazioni da ipersensibilità

Nei pazienti trattati con lecanemab si sono verificate reazioni da ipersensibilità, tra cui angioedema, broncospasmo e anafilassi, che possono essere gravi. Interrompere immediatamente l'infusione alla prima osservazione di segni o sintomi compatibili con una reazione da ipersensibilità e iniziare una terapia appropriata (vedere paragrafo 4.2).

### Patologia beta-amiloide

La presenza di patologia beta-amiloide deve essere confermata mediante un test appropriato prima di iniziare il trattamento.

### Anomalie di imaging relative all'amiloide (ARIA)

Le ARIA possono verificarsi spontaneamente nei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer. Le ARIA-H si verificano generalmente in associazione con un'occorrenza di ARIA-E.

Le ARIA si verificano generalmente all'inizio del trattamento e sono solitamente asintomatiche, anche se raramente possono verificarsi eventi gravi e pericolosi per la vita, tra cui crisi epilettiche e stato epilettico. Quando presenti, i sintomi segnalati associati alle ARIA possono includere cefalea, confusione, alterazioni della vista, capogiro, nausea e difficoltà di deambulazione. Possono verificarsi anche deficit neurologici focali. Nei pazienti che hanno manifestato ARIA durante il trattamento con placebo o con lecanemab, 1/3 ha manifestato ARIA ricorrenti. A seguito di un evento iniziale di ARIA, il tasso di recidiva alla ripresa del trattamento con lecanemab è molto comune (vedere paragrafo 4.8). I sintomi associati alle ARIA di solito si risolvono nel tempo (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ARIA, incluse le ARIA sintomatiche e di grado severo, è maggiore negli omozigoti dell'allele  $\epsilon 4$  del gene per l'apolipoproteina E (ApoE  $\epsilon 4$ ) (vedere paragrafo 4.8). Oltre alle ARIA, nei pazienti trattati con lecanemab si sono verificate emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm.

Quando si decide di iniziare il trattamento con lecanemab, considerare il beneficio di lecanemab per il trattamento della malattia di Alzheimer e il potenziale rischio di gravi eventi avversi associati ad ARIA (vedere paragrafo 4.8).

### *Monitoraggio per ARIA*

Si raccomandano una RM cerebrale al basale e un monitoraggio periodico con RM. Si raccomanda una maggiore vigilanza clinica per ARIA durante le prime 14 settimane di trattamento con lecanemab. Se un paziente manifesta sintomi suggestivi di ARIA (vedere paragrafo 4.8), è necessario effettuare una valutazione clinica, compresi ulteriori esami RM (vedere paragrafo 4.2).

### *Reperti radiografici*

La gravità radiografica delle ARIA associata a lecanemab è stata classificata secondo i criteri indicati nella Tabella 1.

**Tabella 1: Criteri di classificazione RM ARIA**

Tipo di ARIA	Gravità radiografica <sup>1</sup>		
	Lieve	Moderata	Grave
ARIA-E	Iperintensità in FLAIR limitata alla sostanza bianca del solco e/o della corteccia/sottocorteccia in una posizione < 5 cm	Iperintensità in FLAIR da 5 a 10 cm nella singola dimensione massima o più di 1 sito di coinvolgimento, ciascuno di dimensioni < 10 cm	Iperintensità in FLAIR > 10 cm con associato rigonfiamento dei giri e obliterazione dei solchi. Possono essere notati uno o più siti di coinvolgimento separati/indipendenti.
Microemorragia ARIA-H	≤ 4 nuove microemorragie incidenti	Da 5 a 9 nuove microemorragie incidenti	10 o più nuove microemorragie incidenti
ARIA-H siderosi superficiale	1 area focale di siderosi superficiale	2 aree focali di siderosi superficiale	> 2 aree di siderosi superficiale

<sup>1</sup> La gravità radiografica è definita dal numero totale di nuove microemorragie rispetto al basale o dal numero totale di aree di siderosi superficiale.

Per i pazienti con reperti radiografici asintomatici di ARIA-E, si raccomanda una maggiore vigilanza clinica per i sintomi di ARIA (vedere paragrafo 4.8 per i sintomi). Eseguire ulteriori RM dopo 1 o 2 mesi per valutare l'eventuale risoluzione o prima se si presentano sintomi.

#### *Stato di portatore dell'allele ε4 di ApoE e rischio di ARIA*

I pazienti trattati con lecanemab che sono portatori omozigoti dell'allele ε4 di ApoE presentano un'incidenza più elevata di ARIA, tra cui ARIA sintomatiche gravi e ricorrenti, rispetto ai portatori eterozigoti e ai non portatori (vedere paragrafo 4.8). Lecanemab non è indicato per l'uso nei pazienti omozigoti (vedere paragrafo 4.1).

#### *Aumento del rischio di emorragia intracerebrale*

Si deve usare cautela quando si considera l'uso di lecanemab in pazienti con fattori che indicano un rischio aumentato di emorragia intracerebrale.

Sono state osservate emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm, inclusi eventi fatali, in pazienti che assumevano sia lecanemab sia anticoagulanti o in pazienti che ricevevano agenti trombolitici durante il trattamento con lecanemab. È necessario prestare particolare cautela quando si valuta la somministrazione di anticoagulanti a un paziente già in trattamento con lecanemab.

#### *Farmaci antitrombotici concomitanti*

L'uso al basale di medicinali antitrombotici (aspirina, altri antiplastrinici o anticoagulanti) è stato consentito nelle sperimentazioni cliniche se il paziente assumeva una dose stabile. La maggior parte delle esposizioni ai farmaci antitrombotici è stata all'aspirina. Non è stato osservato un aumento del rischio di ARIA o emorragia intracerebrale con l'uso di antiplastrinici.

Poiché sono state osservate emorragie intracerebrali in pazienti che assumevano sia lecanemab sia anticoagulanti (vedere paragrafo 4.8) e in pazienti che ricevevano agenti trombolitici durante il trattamento con lecanemab, è necessario prestare ulteriore cautela quando si considera la somministrazione di anticoagulanti o di un agente trombolitico (ad es. attivatore tissutale del plasminogeno) a un paziente già in trattamento con lecanemab:

- Se è necessario iniziare una terapia anticoagulante durante la terapia con lecanemab (ad esempio in caso di trombosi arteriose incidentali, embolia polmonare acuta o altre condizioni pericolose per la vita), la somministrazione di lecanemab deve essere sospesa. Il trattamento con lecanemab può essere ripreso se la terapia anticoagulante non è più indicata dal punto di vista medico. È consentito l'uso concomitante di aspirina e di altre terapie antiplastriniche.

- Nelle sperimentazioni cliniche l'esposizione agli agenti trombolitici è stata limitata, tuttavia, il rischio di grave emorragia intracranica derivante dall'uso concomitante è plausibile. L'uso di agenti trombolitici deve essere evitato, fatta eccezione per situazioni che comportano un imminente pericolo di vita e per le quali non vi sono alternative terapeutiche (ad esempio, embolia polmonare con compromissione emodinamica), quando i benefici potrebbero superare i rischi.
- Poiché le ARIAE possono causare deficit neurologici focali simili a quelli di un ictus ischemico, i medici curanti devono valutare se tali sintomi possano essere dovuti ad ARIAE prima di somministrare una terapia trombolitica a un paziente in cura con lecanemab.

Il trattamento con lecanemab non deve essere iniziato nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante in corso (vedere paragrafo 4.3).

#### *Altri fattori di rischio per emorragia intracerebrale*

I pazienti sono stati esclusi dall'arruolamento nello Studio 301 se i reperti delle indagini di neuroimaging indicavano un rischio aumentato di emorragia intracerebrale. Tra questi rientravano reperti suggestivi di CAA (emorragia cerebrale pregressa di diametro maggiore di 1 cm al punto di massimo diametro, più di 4 microemorragie, siderosi superficiale, edema cerebrale vasogenico) o altre lesioni (aneurisma, malformazione vascolare) che potevano potenzialmente aumentare il rischio di emorragia intracerebrale.

La presenza di un allele  $\epsilon 4$  di ApoE è associata alla CAA, che comporta un rischio aumentato di emorragia intracerebrale.

#### Reazioni correlate all'infusione

Sono state osservate reazioni correlate all'infusione nelle sperimentazioni cliniche con lecanemab (vedere paragrafo 4.8); la maggior parte è stata di entità lieve o moderata e si è verificata con la prima infusione. In caso di reazione correlata all'infusione, la velocità di infusione può essere ridotta o l'infusione può essere interrotta e può essere avviata una terapia appropriata come clinicamente indicato. Prima di future infusioni, può essere preso in considerazione un trattamento profilattico con antistaminici, acetaminofene, farmaci antinfiammatori non steroidei o corticosteroidi.

#### Pazienti esclusi dalle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 5.1)

I pazienti con un'anamnesi di attacchi ischemici transitori (TIA), ictus o crisi epilettiche nei 12 mesi precedenti lo screening sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche con lecanemab. La sicurezza e l'efficacia in questi pazienti non sono note.

I pazienti con disturbi immunologici che non erano adeguatamente controllati o che necessitavano di terapia con immunoglobuline, anticorpi monoclonali sistemici, immunosoppressori sistemici o plasmaferesi sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche con lecanemab; pertanto, la sicurezza e l'efficacia in questi pazienti non sono note.

I pazienti con malattia di Alzheimer autosomica dominante o con sindrome di Down possono essere associati a un tasso più elevato di eventi CAA e ARIA e sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche con lecanemab. La sicurezza e l'efficacia di lecanemab in questi pazienti non sono note.

#### Scheda del paziente e opuscolo informativo per il paziente

Il medico prescrittore deve parlare con il paziente dei rischi della terapia con lecanemab, delle RM e dei segni o sintomi di reazioni avverse, nonché di quando è necessario rivolgersi a un operatore sanitario. Al paziente verrà consegnata la scheda del paziente e gli verrà chiesto di portarla sempre con sé.

### Eccipienti con effetti noti

Prima della somministrazione è necessaria la diluizione con cloruro di sodio (soluzione salina allo 0,9%). Per ulteriori informazioni, consultare le informazioni sul prodotto per il diluente al cloruro di sodio.

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 in ogni 1 mL di lecanemab. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Devono essere presi in considerazione anche i pazienti con allergie note.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica con lecanemab.

È probabile che l'eliminazione di lecanemab avvenga attraverso i normali percorsi di degradazione delle immunoglobuline e la clearance non dovrebbe essere influenzata dalla somministrazione concomitante di farmaci a piccole molecole. Pertanto, non si prevede che lecanemab possa causare o essere suscettibile a interazioni farmacocinetiche (PK) con altri agenti somministrati contemporaneamente.

Il rischio di emorragia intracerebrale con il trattamento con lecanemab può aumentare nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante o agenti trombolitici (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento con lecanemab, è necessario verificare lo stato di gravidanza delle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'ultima dose di lecanemab.

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di lecanemab nelle donne in gravidanza né dati sugli animali per valutare il rischio di lecanemab durante la gravidanza. È noto che le IgG umane attraversano la placenta dopo il primo trimestre di gravidanza. Pertanto, lecanemab potrebbe essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Gli effetti di lecanemab sul feto in via di sviluppo non sono noti. Lecanemab non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non esistono dati relativi alla presenza di lecanemab nel latte materno, ai suoi effetti sui neonati allattati al seno o agli effetti del farmaco sulla produzione di latte.

È noto che le IgG umane vengono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, per poi diminuire gradualmente fino a raggiungere basse concentrazioni subito dopo. Gli effetti di questa esposizione sui neonati allattati al seno non sono noti e il rischio non può essere escluso. Pertanto, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con lecanemab, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con lecanemab per la donna.

#### Fertilità

Non esistono dati circa gli effetti di lecanemab sulla fertilità umana.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lecanemab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si deve consigliare ai pazienti di usare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari nel caso in cui avvertano capogiri o confusione durante il trattamento con lecanemab.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lecanemab è stata valutata in 2203 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di lecanemab.

Nel periodo in doppio cieco controllato con placebo dello Studio 301 su pazienti con disturbo cognitivo lieve dovuto alla malattia di Alzheimer o demenza lieve da malattia di Alzheimer, in totale 898 pazienti hanno ricevuto lecanemab alla dose raccomandata di 10 mg/kg ogni 2 settimane; di questi, 757 pazienti erano non portatori o eterozigoti (la popolazione indicata).

Tra i pazienti trattati con lecanemab, il 31% (278/898) era non portatore, il 53% (479/898) era eterozigote e il 16% (141/898) era omozigote. Ad eccezione degli eventi di ARIA, il profilo di sicurezza è risultato lo stesso in tutti i genotipi.

Nelle sperimentazioni cliniche sono state segnalate crisi epilettiche, tra cui stato epilettico, in associazione al trattamento con lecanemab.

Nella popolazione indicata, le reazioni avverse più comuni sono state reazione correlata all'infusione (26%), ARIA-H (13%), cefalea (11%) e ARIA-E (9%).

Emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm sono state segnalate nello 0,5% (4/757) dei pazienti dello Studio 301 dopo il trattamento con lecanemab rispetto allo 0,1% (1/764) dei pazienti trattati con placebo. Sono stati osservati eventi fatali di emorragia intracerebrale nei pazienti trattati con lecanemab.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse elencate nella Tabella 2 seguente sono state riportate nelle sperimentazioni cliniche con lecanemab.

Le reazioni avverse sono presentate come termini preferiti MedDRA nella classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2: Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Categoria di frequenza</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazioni da ipersensibilità <sup>1</sup>	Comune
	Reazioni da ipersensibilità ritardate <sup>2,3</sup>	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Molto comune
	ARIA <sup>4</sup>	Molto comune
	ARIA-H <sup>5,6</sup>	Molto comune
	ARIA-H sintomatica <sup>7</sup>	Comune
	Microemorragia cerebrale ≤ 10	Molto comune
	Microemorragia cerebrale > 10	Comune
	Siderosi superficiale	Comune
	Emorragia intracerebrale > 1 cm	Non comune
	ARIA-E <sup>8,9</sup>	Comune
	ARIA-E sintomatica <sup>7</sup>	Comune
<b>Patologie cardiache</b>	Fibrillazione atriale	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Comune
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Reazioni correlate a infusione <sup>10</sup>	Molto comune

<sup>1</sup> Include angioedema, broncospasmo, anafilassi, eruzione cutanea e cefalea.

<sup>2</sup> Include eruzione cutanea, cefalea, rinorrea, rinite e perdita di capelli.

<sup>3</sup> Verificatesi 24 ore dopo l'infusione.

<sup>4</sup> ARIA: include ARIA-E radiografica, ARIA-E sintomatica, ARIA-H radiografica e ARIA-H sintomatica.

<sup>5</sup> ARIA-H: include ARIA-H radiografica e ARIA-H sintomatica.

<sup>6</sup> ARIA-H: Anomalie di imaging relative all'amiloide-microemorragie e depositi emosiderinici, siderosi superficiale del sistema nervoso centrale e microemorragia cerebellare.

<sup>7</sup> Include sintomi comuni di cefalea; sintomi non comuni di confusione, alterazioni della vista (diplopia, abbagliamento, visione offuscata, acuità visiva ridotta, compromissione della visione), capogiro, nausea, difficoltà nell'andatura e crisi convulsive.

<sup>8</sup> ARIA-E: include ARIA-E radiografica e ARIA-E sintomatica.

<sup>9</sup> Le ARIA-E sono comuni nella popolazione indicata e molto comuni nella popolazione omozigote.

<sup>10</sup> Include reazione correlata a infusione e reazione in sede di infusione.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Incidenza di ARIA nella popolazione indicata

Nello Studio 301, ARIA sintomatica si è verificata nel 2% (16/757) dei pazienti trattati con lecanemab che erano non portatori ed eterozigoti. Sintomi gravi associati ad ARIA che hanno richiesto ospedalizzazione sono stati segnalati nello 0,4% (3/757) dei pazienti trattati con lecanemab. I sintomi clinici associati ad ARIA si sono risolti nel 75% (12/16) dei pazienti durante il periodo di osservazione.

Considerando gli eventi radiografici asintomatici, sono state osservate ARIA nel 17% (128/757) dei pazienti trattati con lecanemab rispetto al 7% (55/764) dei pazienti trattati con placebo nello Studio 301.

Nello Studio 301, ARIA-E sono state osservate nel 9% (67/757) dei pazienti trattati con lecanemab rispetto all'1% (10/764) dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte delle ARIA-E era asintomatica, con ARIA-E sintomatica segnalata nel 2% (12/757) dei pazienti trattati con lecanemab e in nessun paziente trattato con placebo. Quando presenti, i sintomi segnalati associati ad ARIA-E

includevano cefalea (50%, 6/12), confusione (17%, 2/12), capogiro (8%, 1/12) e nausea (8%, 1/12). Si sono verificati anche deficit neurologici focali (8%, 1/12).

ARIA-H sono state osservate nel 13% (98/757) dei pazienti trattati con lecanemab rispetto al 7% (52/764) dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte delle ARIA-H era asintomatica, con ARIA-H sintomatica segnalata nel 0,8% (6/757) dei pazienti trattati con lecanemab e nello 0,1% (1/764) dei pazienti trattati con placebo. ARIA-H e ARIA-E possono verificarsi contemporaneamente. Non è stato riscontrato alcun aumento di ARIA-H isolate (ovvero, ARIA-H in pazienti che non hanno manifestato anche ARIA-E) per lecanemab rispetto al placebo.

La maggior parte degli eventi di ARIA-E radiografiche si è verificata all'inizio del trattamento (entro le prime 7 dosi), sebbene le ARIA-E possano verificarsi in qualsiasi momento e i pazienti possano avere più di 1 episodio. La massima gravità radiografica di ARIA-E nei pazienti trattati con lecanemab è stata lieve nel 4% (31/757), moderata nel 4% (33/757) e grave nello 0,3% (2/757) dei pazienti. La risoluzione alla RM si è verificata nel 64% (43/67) dei pazienti entro 12 settimane, nell'87% (58/67) entro 17 settimane e nel 100% (67/67) complessivamente dopo il rilevamento, rispetto all'80% (8/10) dei pazienti trattati con placebo.

La gravità radiografica massima della microemorragia ARIA-H nei pazienti trattati con lecanemab è stata lieve nell'8% (60/757), moderata nell'1% (8/757) e grave nell'1% (10/757) dei pazienti; la siderosi superficiale ARIA-H è stata lieve nel 3% (26/757), moderata nello 0,5% (4/757) e grave nello 0,3% (2/757) dei pazienti. Per la gravità radiografica della RM, consultare la Tabella 1 nel paragrafo 4.4.

#### *Recidiva di ARIA nella popolazione indicata*

ARIA-E sono state osservate nel 9% (67/757) dei pazienti trattati con lecanemab, di cui l'88% (59/67) ha continuato il trattamento con lecanemab con o senza interruzione della dose. Tra coloro che hanno continuato la terapia con lecanemab, il 14% (8/59) ha manifestato una recidiva di ARIA-E.

ARIA-H (con o senza ARIA-E concomitanti) sono state osservate nel 13% (98/757) dei pazienti trattati con lecanemab e nel 7% (52/764) dei pazienti trattati con placebo, di cui rispettivamente l'80% (78/98) e il 77% (40/52) hanno continuato il trattamento con o senza interruzione della dose. Tra coloro che hanno continuato, il 36% dei pazienti (28/78) trattati con lecanemab e il 30% dei pazienti (23/40) trattati con placebo hanno manifestato una recidiva di ARIA-H.

ARIA-H isolate sono state osservate nell'8% (61/757) dei pazienti trattati con lecanemab e nel 6% (45/764) dei pazienti trattati con placebo, di cui il 97% (59/61) e il 100% (45/45) hanno rispettivamente continuato il trattamento con o senza interruzione della dose. Tra coloro che hanno continuato, il 20% dei pazienti (12/59) trattati con lecanemab e il 20% dei pazienti (10/45) trattati con placebo hanno manifestato una recidiva di ARIA-H.

#### *Emorragia intracerebrale nella popolazione indicata*

L'incidenza di emorragia intracerebrale è stata dello 0,3% (1/286) nei pazienti trattati con lecanemab e un farmaco antitrombotico concomitante al momento dell'evento, rispetto allo 0,7% (3/450) nei pazienti che non lo assumevano. I pazienti che assumevano lecanemab con un anticoagulante da solo o in combinazione con un farmaco antiplastrinico o con aspirina hanno avuto un'incidenza di emorragia intracerebrale dell'1,5% (1/68 pazienti) rispetto a nessun paziente trattato con placebo.

#### *Stato di portatore dell'allele ε4 di ApoE e rischio di ARIA*

Circa il 15% dei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer sono omozigoti dell'allele ε4 di ApoE. Nello Studio 301, l'incidenza di ARIA è stata inferiore nei non portatori (13% lecanemab vs 4% placebo) e negli eterozigoti (19% lecanemab vs 9% placebo) rispetto agli omozigoti (45% lecanemab vs 22% placebo). Tra i pazienti trattati con lecanemab, ARIAE si sono verificate nel 5% dei non portatori e nell'11% degli eterozigoti rispetto al 33% degli omozigoti. ARIAE sintomatiche si sono verificate nell'1% dei non portatori e nel 2% degli eterozigoti rispetto al 9% degli omozigoti. ARIAH si sono verificate nel 12% dei non portatori e nel 14% degli eterozigoti, rispetto al 38% degli omozigoti. ARIAH si sono verificate nell'1% dei non portatori e degli eterozigoti rispetto al 4% degli

omozigoti. Eventi gravi di ARIA si sono verificati in circa l'1% dei non portatori e degli eterozigoti e nel 3% degli omozigoti.

Le raccomandazioni sulla gestione delle ARIA non differiscono tra i portatori e i non portatori dell'allele  $\epsilon 4$  di ApoE.

#### Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione sono state osservate nello Studio 301 nel 26% (237/898) dei pazienti trattati con lecanemab e il 75% (178/237) delle reazioni si è manifestato con la prima infusione. Le reazioni correlate all'infusione sono state per lo più di gravità lieve (69%) o moderata (28%), mentre le reazioni gravi correlate all'infusione sono state segnalate in meno dell'1% dei pazienti. Si sono verificate anche gravi reazioni correlate all'infusione. Le reazioni correlate all'infusione hanno comportato l'interruzione del trattamento nell'1% (12/898) dei pazienti trattati con lecanemab. I sintomi delle reazioni correlate all'infusione sono febbre e sintomi simil-influenzali (brividi, dolori generalizzati, sensazione di tremore e dolori articolari), nausea, vomito, ipotensione, ipertensione e desaturazione di ossigeno). Oltre il 63% dei pazienti che hanno manifestato inizialmente reazioni correlate all'infusione non hanno manifestato ulteriori reazioni assumendo farmaci preventivi (vedere paragrafo 4.4). L'incidenza delle reazioni correlate all'infusione è stata simile indipendentemente dal genotipo ApoE  $\epsilon 4$ .

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza clinica relativa al sovradosaggio di lecanemab è limitata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, altri farmaci antidemenza, codice ATC: N06DX04

#### Meccanismo d'azione

Lecanemab è un anticorpo monoclonale IgG1 diretto contro le forme aggregate solubili e insolubili di beta-amiloide e riduce le placche di beta-amiloide.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Effetto di lecanemab sulla patologia beta-amiloide*

Lecanemab ha ridotto la placca beta-amiloide in modo dipendente dal tempo rispetto al placebo. L'effetto di lecanemab sui livelli di placca beta-amiloide nel cervello è stato valutato mediante lettura visiva di immagini PET ed è stato quantificato utilizzando il metodo SUVR (Standard Uptake Value Ratio) e la scala Centiloid. Nello Studio 301, la variazione media dal basale rispetto al placebo è stata statisticamente significativa per lecanemab 10 mg/kg ogni 2 settimane alla Settimana 79 nella popolazione indicata (-59,437).

##### *Relazioni esposizione-risposta*

L'analisi della risposta all'esposizione ha mostrato che il valore di SUVR osservato alla PET amiloide è diminuito con l'aumento dell'esposizione a lecanemab. L'analisi PK/PD ha mostrato che le

variazioni nell'A $\beta$ 1-42 del liquido cerebrospinale, nel rapporto A $\beta$ 42/40 plasmatico e nel ptau181 plasmatico erano correlati con l'aumento dell'esposizione a lecanemab.

#### *Immunogenicità*

L'immunogenicità di lecanemab non è stata sufficientemente valutata a causa dei limiti del test ADA. L'impatto dell'ADA sulla farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza non è stato sufficientemente valutato.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di lecanemab è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (Studio 301) su pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale (pazienti con presenza confermata di patologia amiloide e disturbo cognitivo lieve [62% dei pazienti] o stadio di demenza lieve della malattia [38% dei pazienti]).

La patologia A $\beta$  è stata determinata mediante lettura visiva utilizzando traccianti PET A $\beta$  approvati secondo l'etichetta e il liquido cerebrospinale mediante il rapporto tau totale (t--tau)/A $\beta$ 42 con il cut-off convalidato > 0,54 (test: Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

I pazienti sono stati arruolati in base ai seguenti criteri:

- Punteggio globale Clinical Dementia Rating (CDR) di 0,5 o 1,0 e punteggio Memory Box di 0,5 o superiore
- I criteri clinici fondamentali del National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) per il disturbo cognitivo lieve o la probabile demenza da malattia di Alzheimer
- Punteggio Mini-Mental State Examination (MMSE)  $\geq 22$  e  $\leq 30$
- Compromissione oggettiva della memoria episodica indicata da almeno 1 deviazione standard al di sotto della media aggiustata per età nella Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II (sottoscala) (WMS-IV LMII)

I pazienti sono stati esclusi per evidenza di anamnesi di attacchi ischemici transitori (TIA), ictus o crisi epilettiche nei 12 mesi precedenti lo screening, contusione cerebrale, lesioni infettive, infarti lacunari multipli o ictus che coinvolgono un territorio vascolare importante, grave malattia dei piccoli vasi o della sostanza bianca, disturbi emorragici non adeguatamente controllati, disturbi immunologici non adeguatamente controllati (ad esempio, vasculite attiva) o che hanno richiesto terapia con immunoglobuline, anticorpi monoclonali sistemici, immunosoppressori sistemici o plasmaferesi.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento nei pazienti con malattia di Alzheimer moderata, sindromi atipiche della malattia di Alzheimer (malattia di Alzheimer senza predominanza di disturbi della memoria), malattia di Alzheimer autosomica dominante o adulti con sindrome di Down non sono state stabilite.

Nello Studio 301, 1795 pazienti sono stati randomizzati a ricevere lecanemab 10 mg/kg ogni 2 settimane o placebo per 18 mesi; di questi, 1521 rientravano nella popolazione indicata. Del numero totale di pazienti randomizzati, il 31% erano non portatori, il 53% erano eterozigoti e il 16% erano omozigoti. Al basale, l'età mediana dei pazienti randomizzati era di 72 anni, con un intervallo compreso tra 50 e 90 anni. Il 52% dei pazienti erano donne; il 77% erano caucasici, il 17% asiatici e il 3% erano neri. Le comorbilità erano iperlipidemia (60%), ipertensione (55%), obesità (17%), cardiopatia ischemica (16%) e diabete (15%).

La randomizzazione è stata stratificata in base al sottogruppo clinico, alla presenza o assenza di farmaci sintomatici concomitanti per la malattia di Alzheimer al basale, allo stato di portatore dell'allele  $\epsilon$ 4 di ApoE e all'area geografica.

#### *Risultati dello Studio 301*

L'esito primario di efficacia era la variazione rispetto al basale a 18 mesi nel punteggio CDR-SB. Gli endpoint secondari chiave erano la variazione rispetto al basale dopo 18 mesi per le seguenti misure: PET amiloide utilizzando Centiloids, ADAS-Cog14, Alzheimer's Disease Composite Score

(ADCOMS) e Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS MCI-ADL).

Per la popolazione complessiva, la differenza tra lecanemab e placebo nella variazione rispetto al basale nel punteggio CDR-SB è stata -0,401 (IC al 95%: -0,622; -0,180). L'effetto è risultato simile nella popolazione complessiva e in quella ristretta indicata. I risultati importanti dello studio per la popolazione indicata sono presentati nella Tabella 3 sottostante.

**Tabella 3: Risultati per CDR-SB, ADAS-Cog14 e ADCS MCI-ADL nello Studio 301**

Endpoint clinici	Popolazione indicata	
	Lecanemab 10 mg/kg ogni 2 settimane	Placebo
<b>CDR-SB</b>	N=757	N=764
Valore basale medio (DS)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Variazione media aggiustata dal basale a 18 mesi Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	1,217 -0,535 (-0,778; -0,293)	1,752
<b>ADAS-Cog14</b>	N=757	N=764
Valore basale medio (DS)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Variazione media aggiustata dal basale a 18 mesi Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	4,389 -1,512 (-2,486; -0,538)	5,901
<b>ADCS MCI-ADL</b>	N=757	N=764
Valore basale medio (DS)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Variazione media aggiustata dal basale a 18 mesi Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	-3,873 1,936 (1,029; 2,844)	-5,809

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con lecanemab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per malattia di Alzheimer precoce (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di lecanemab è stata caratterizzata utilizzando un'analisi PK della popolazione con dati di concentrazione raccolti da 1619 pazienti con malattia di Alzheimer che avevano ricevuto lecanemab in dosi singole o multiple. Le concentrazioni allo stato stazionario di lecanemab sono state raggiunte dopo 6 settimane di trattamento con 10 mg/kg ogni 2 settimane e l'accumulo sistemico è stato di circa 1,4 volte. La concentrazione di picco ( $C_{max}$ ) e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo (AUC) di lecanemab sono aumentate proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dose da 0,3 a 15 mg/kg dopo una dose singola.

#### Assorbimento

Non pertinente.

#### Distribuzione

Il valore medio (IC al 95%) per il volume di distribuzione allo stato stazionario è 5,52 (5,14-5,93) L.

#### Biotrasformazione

Lecanemab è un mAb che ha come bersaglio le forme aggregate solubili e insolubili della proteina beta-amiloide e non si prevede che sia coinvolto nei percorsi modulati dalle citochine.

### Eliminazione

Lecanemab viene degradato dagli enzimi proteolitici nello stesso modo delle IgG endogene. La clearance di lecanemab (IC al 95%) è 0,370 (0,353-0,384) L/die. L'emivita terminale è di 5-7 giorni.

### Linearità/Non linearità

Lecanemab presenta una farmacocinetica lineare.

### Compromissione epatica o renale

L'eliminazione di lecanemab avviene attraverso le normali vie di degradazione delle immunoglobuline e la clearance sistemica non dovrebbe essere influenzata da compromissione renale o epatica. I biomarcatori della funzionalità epatica (ALT, AST, ALP, bilirubina totale) e la clearance della creatinina non hanno influenzato i parametri PK di lecanemab.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Cancerogenesi

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

### Mutagenesi

Non sono stati condotti studi di genotossicità.

### Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti di lecanemab sulla fertilità maschile o femminile o sulla funzione riproduttiva e dello sviluppo. Non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili o femminili in uno studio di tossicità endovenosa di 39 settimane su scimmie a cui è stato somministrato lecanemab settimanalmente a dosi fino a 100 mg/kg (corrispondenti a esposizioni plasmatiche 27 volte superiori di quelle negli esseri umani alla dose raccomandata). La rilevanza di questi dati per gli esseri umani è limitata poiché le specie aggregate A $\beta$  non sono presenti nelle scimmie sane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Istidina (per la regolazione del pH)  
Istidina cloridrato monoidrato (per la regolazione del pH)  
Arginina cloridrato  
Polisorbato 80 (E 433)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcino non aperto: 2 anni.

Dopo la preparazione della soluzione per infusione.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare o agitare i flaconcini.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

2 mL di concentrato contenente 200 mg di lecanemab in un flaconcino da 6 mL (vetro trasparente di tipo I), con tappo (clorobutile) e sigillo (alluminio) con capsula di chiusura a strappo grigio scuro, in confezione da 1.

5 mL di concentrato contenente 500 mg di lecanemab in un flaconcino da 6 mL (vetro trasparente di tipo I), con tappo (clorobutile) e sigillo (alluminio) con capsula di chiusura bianca a strappo, in confezione da 1.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione. Nel caso in cui si osservi uno di questi due effetti, scartare il medicinale.

##### Preparazione della soluzione per infusione

Calcolare la dose, il volume totale di soluzione di lecanemab necessario e il numero di flaconcini necessari in base al peso corporeo effettivo del paziente. Ogni flaconcino contiene una concentrazione di lecanemab pari a 100 mg/mL.

Prelevare il volume richiesto di lecanemab dal(i) flaconcino(i) e aggiungerlo a 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9%.

Capovolgere delicatamente la sacca per infusione contenente la soluzione diluita di lecanemab per miscelarla completamente. Non agitare.

È stato confermato che le sacche per infusione realizzate in polipropilene, cloruro di polivinile, poliolefina/poliammide coestrusa o copolimero di etilene/propilene sono compatibili per la somministrazione di lecanemab.

Dopo la diluizione, si consiglia l'uso immediato.

##### Somministrazione della soluzione per infusione

Prima dell'infusione, lasciare che la soluzione diluita di lecanemab si riscaldi a temperatura ambiente.

Infondere l'intero volume di lecanemab per via endovenosa nell'arco di circa 1 ora attraverso una linea endovenosa contenente un filtro in linea terminale a basso legame proteico da 0,2 micron (i materiali filtranti compatibili sono politetrafluoroetilene, polietersolfone, policarbonato, polivinilidendifluoruro, polipropilene, poliuretano e polisolfone). Irrigare la linea di infusione per garantire la somministrazione dell'intera dose di lecanemab.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 360549 Frankfurt am Main  
Germania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Biogen International GmbH  
Attisholzstrasse 11  
Luterbach  
So  
4542  
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro, prima che LEQEMBI venga immesso in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che dovrebbero prescrivere o utilizzare LEQEMBI abbiano accesso/ricevano il seguente pacchetto educativo che deve essere concordato con le autorità nazionali competenti di tali Stati membri:

- **Guida per gli operatori sanitari**

La Guida per gli operatori sanitari dovrebbe contenere i seguenti elementi chiave:

- Dichiarazione che illustri l'esistenza di un programma di accesso controllato.
- Dichiarazione secondo cui tutti i pazienti trattati con lecanemab nell'UE devono essere registrati nel registro e brevi informazioni sulle modalità di arruolamento dei pazienti.
- Controindicazioni.
- Informazioni su ARIA: definizione, incidenza e sintomi (ARIA-E e ARIA-H, microemorragie e siderosi superficiale).
- Emorragia intracerebrale ARIA di diametro > 1 cm: definizione, incidenza e uso concomitante di farmaci antitrombotici.
- Attività da intraprendere prima del trattamento, tra cui RM al basale e test *APOE4*.
- Come identificare e gestire le ARIA attraverso il monitoraggio RM, i criteri di gravità radiografica e le raccomandazioni terapeutiche (le informazioni possono essere adattate in base alla pratica clinica nazionale).
- I pazienti omozigoti di *APOE4* hanno un'incidenza più elevata di ARIA quando trattati con anticorpi monoclonali diretti contro forme aggregate di A $\beta$ , incluso lecanemab, rispetto agli eterozigoti di *APOE4* e ai non portatori. Lecanemab non è indicato per l'uso in omozigoti di *APOE4*.
- Dichiarazione che indichi che le ARIA-E possono causare deficit neurologici focali simili a quelli di un ictus ischemico.
- Il foglio illustrativo e la Scheda paziente devono essere consegnati al paziente/caregiver.
- Promemoria su come e dove segnalare gli effetti collaterali.
- Elenco degli esami da effettuare per lo screening iniziale del paziente:
  - Il paziente ha una diagnosi clinica di disturbo cognitivo lieve (MCI) dovuto alla malattia di Alzheimer o alla malattia di Alzheimer lieve, inclusa la presenza di patologia beta-amiloide. Prima di iniziare il trattamento con Leqembi è stata eseguita una RM cerebrale al basale recente (da non più di 6 mesi).
  - *APOE*  $\epsilon 4$  (gene) (la comprensione del genotipo *APOE*  $\epsilon 4$  è importante per identificare i pazienti idonei al trattamento).
  - Nessun riscontro indicativo di CAA nella RM pre-trattamento.
  - Organizzazione degli appuntamenti per le RM di controllo.

- **Scheda paziente**

La Scheda paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Richiesta di lettura del foglio illustrativo.
- Riepilogo delle indicazioni terapeutiche di Leqembi.
- Informazione che indichino che il trattamento con Leqembi non deve essere iniziato nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante in corso.
- Informazioni sulle modalità di somministrazione di Leqembi, sulla gestione dei tempi di somministrazione e informazioni sulla necessità e sul numero di esami RM.

- Un messaggio di avvertimento per i medici che hanno in cura il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, che il paziente sta assumendo lecanemab.
- Segni o sintomi di problemi di sicurezza e quando è il momento di rivolgersi a un operatore sanitario.

- **Programma di accesso controllato**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare i dettagli di un Programma di accesso controllato con ciascuna autorità nazionale competente e dovrà implementare tale programma a livello nazionale per garantire che un Programma di accesso controllato (CAP) promuova l'uso sicuro ed efficace di lecanemab e ne impedisca l'uso off-label.

Il Programma di accesso controllato comprende i seguenti principi chiave che saranno incorporati in ciascun sistema in tutti gli Stati Membri. Questi sono:

- Ogni operatore sanitario dovrà registrarsi separatamente prima di poter arruolare i pazienti nel CAP. Come parte del processo di registrazione degli operatori sanitari, questi ultimi saranno tenuti a confermare di aver ricevuto e compreso la Guida per gli operatori sanitari e l'RCP e di soddisfare i requisiti per conformarsi allo stato di medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (descritto nel paragrafo 4.2 dell'RCP).
- Il trattamento di tutti i pazienti deve essere avviato attraverso un sistema di registrazione centrale imposto. Il sistema garantirà informazioni appropriate e pertinenti sui campi dati specificati (come patologia amiloide, MCI o AD lieve, genotipo *APOE4*, RM, anamnesi di emorragia cerebrale, terapia anticoagulante, scheda paziente e FI, accettazione dei rischi) prima della prima infusione di lecanemab, per tutti i pazienti.

- **Obbligo di condurre attività post autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Studio di tutti i pazienti trattati con lecanemab nell'UE	Bozza di protocollo: Gennaio 2025 Protocollo finale: Marzo 2025 Relazioni di avanzamento: Annualmente a partire da settembre 2026

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **Imballaggio esterno**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LEQEMBI 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
lecanemab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni mL di soluzione contiene 100 mg di lecanemab.  
Un flaconcino da 2 mL contiene 200 mg di lecanemab  
Un flaconcino da 5 mL contiene 500 mg di lecanemab

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: arginina cloridrato, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino da 2 mL  
1 flaconcino da 5 mL

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Dopo la diluizione, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Conservare in frigorifero.  
Non congelare o agitare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1891/001 Flaconcino da 200 mg  
EU/1/24/1891/002 Flaconcino da 500 mg

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

LEQEMBI 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
lecanemab  
e.v. dopo la diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

200 mg/2 mL  
500 mg/5 mL

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### LEQEMBI 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione lecanemab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga sempre con sé la scheda del paziente.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è LEQEMBI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare LEQEMBI
3. Come usare LEQEMBI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LEQEMBI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è LEQEMBI e a cosa serve**

##### **Cos'è LEQEMBI**

LEQEMBI contiene il principio attivo lecanemab. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati farmaci anti-demenza che vengono utilizzati per trattare la malattia di Alzheimer. Lecanemab è un anticorpo monoclonale. Questi medicinali agiscono come gli anticorpi prodotti naturalmente dall'organismo, attaccandosi alle proteine bersaglio dannose e stimolando il sistema immunitario dell'organismo a liberarsene. Lecanemab si lega a una proteina chiamata *beta-amiloide*, che è coinvolta nella malattia di Alzheimer.

##### **Chi può assumere LEQEMBI**

LEQEMBI è utilizzato per trattare il disturbo cognitivo lieve o la demenza lieve dovuta alla malattia di Alzheimer (nota anche come fase iniziale della malattia di Alzheimer) negli adulti portatori di una copia di un gene chiamato apolipoproteina E4, noto anche come ApoE4, o negli adulti che non sono portatori di questo gene. Il medico eseguirà degli esami per accertarsi che LEQEMBI sia adatto a Lei.

##### **Come agisce LEQEMBI**

La malattia di Alzheimer è una malattia che colpisce il cervello. Gli accumuli di beta-amiloide danneggiano le cellule cerebrali e ne impediscono il normale funzionamento. Ciò causa nel tempo problemi di memoria, di pensiero e di comportamento. I sintomi della malattia di Alzheimer possono essere diversi per ogni persona. Di solito i sintomi si sviluppano lentamente e peggiorano con il tempo, diventando abbastanza gravi da interferire con le attività quotidiane.

LEQEMBI agisce attaccandosi a questi accumuli e riducendoli. Nei pazienti con disturbo cognitivo lieve, LEQEMBI potrebbe ritardare l'insorgenza della demenza. Nelle persone affette da demenza lieve, LEQEMBI può rallentare lo sviluppo di sintomi più gravi.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare LEQEMBI**

### **Non usi LEQEMBI**

- se è allergico a lecanemab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di un disturbo della coagulazione non controllato.
- se la risonanza magnetica (RM), una tecnica di acquisizione di immagini mediche che utilizza un campo magnetico e onde radio generate dal computer per creare immagini dettagliate degli organi e dei tessuti del corpo, del suo cervello mostra piccole macchie di sanguinamento o liquido nel cervello o evidenze di emorragie più estese avvenute in passato.
- Se sta assumendo medicinali (chiamati anticoagulanti) per prevenire la formazione di coaguli di sangue.

### **Avvertenze e precauzioni**

#### Reazioni allergiche

Informi immediatamente l'operatore sanitario che le ha somministrato LEQEMBI se manifesta una reazione allergica durante o subito dopo la somministrazione di LEQEMBI. Vedere paragrafo 4 per i segni di una reazione allergica.

#### Anomalie di imaging relative all'amiloide (ARIA)

LEQEMBI può causare un effetto collaterale chiamato anomalie di imaging correlate all'amiloide o "ARIA". Esistono due tipi principali di ARIA:

- Accumulo di liquido in una o più aree del cervello (questo fenomeno è denominato ARIA-E).
- Macchie di sanguinamento nel cervello o sulla superficie del cervello (questo fenomeno è chiamato ARIA-H).

La maggior parte delle persone con ARIA non presenta sintomi. I sintomi delle ARIA possono manifestarsi in 2 persone su 100. I sintomi sono mal di testa, confusione, capogiro, visione annebbiata, sensazione di malessere (nausea), difficoltà a camminare o convulsioni (crisi epilettiche). In un numero limitato di persone (meno di 1 su 100), questi sintomi possono essere gravi.

**Se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, contatti urgentemente il medico.**

Le ARIA sono visibili tramite una RM cerebrale.

Il medico organizzerà una RM prima della quinta, settima e quattordicesima dose di LEQEMBI. Si tratta di un monitoraggio di sicurezza di routine per verificare l'eventuale presenza di ARIA. Ulteriori esami potrebbero essere eseguiti in qualsiasi momento durante il trattamento se il medico lo riterrà necessario.

A seconda dei risultati della RM, il medico potrebbe interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento con LEQEMBI.

#### Fattori di rischio genetici per ARIA

Alcune persone sono portatrici di un gene chiamato "apolipoproteina E4", noto anche come ApoE4. Ciò significa che potrebbero essere maggiormente a rischio di ARIA. Il suo medico può prescrivere un test genetico per l'ApoE4, per verificare se lei è portatore e se ha un rischio maggiore di manifestare ARIA.

### Medicinali usati per prevenire o sciogliere i coaguli di sangue

Il rischio di avere un'emorragia cerebrale più estesa (nota come emorragia intracerebrale) durante il trattamento con LEQEMBI è maggiore nei pazienti che assumono medicinali usati per prevenire la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti) o per dissolverli (agenti trombolitici). Informi il medico che è in trattamento con LEQEMBI prima di assumere qualsiasi medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue o per dissolverli. LEQEMBI può essere utilizzato insieme all'aspirina e ad altri medicinali che impediscono alle cellule del sangue di attaccarsi tra loro (agenti antiplastrinici).

### Reazioni correlate all'infusione

Le reazioni correlate all'infusione sono un effetto indesiderato molto comune che può essere grave (vedere paragrafo 4 per i sintomi). Se manifesta una reazione correlata all'infusione, potrebbero esserle somministrati dei medicinali prima delle infusioni per ridurre il rischio di una reazione correlata all'infusione. Questi medicinali possono includere antistaminici, paracetamolo, farmaci antinfiammatori o steroidi. Sarà tenuto sotto osservazione per 2,5 ore dopo la prima infusione per monitorare eventuali segni di reazioni correlate all'infusione.

### Malattia di Alzheimer autosomica dominante e adulti con sindrome di Down

L'uso di LEQEMBI nel trattamento della malattia di Alzheimer autosomica dominante e negli adulti con sindrome di Down non è stato stabilito.

### Mini ictus (attacco ischemico transitorio, TIA), ictus o crisi convulsive

Informi il medico prima che le venga somministrato LEQEMBI se ha avuto un mini ictus (TIA), un ictus o una convulsione (crisi epilettica) negli ultimi 12 mesi. L'uso di LEQEMBI nei pazienti che in passato hanno avuto un mini ictus, un ictus o una convulsione (crisi epilettica) non è stato stabilito.

### Pazienti con risposta immunitaria ridotta o che assumono immunosoppressori

Informi il medico prima che le venga somministrato LEQEMBI se soffre di un disturbo immunologico o se sta assumendo altri medicinali iniettabili o medicinali che sopprimono il sistema immunitario. L'uso di LEQEMBI nei pazienti con sistema immunitario soppresso non è stato stabilito.

### **Bambini e adolescenti**

LEQEMBI non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e LEQEMBI**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico:

- Se sta assumendo medicinali (chiamati anticoagulanti) che prevengono la formazione di coaguli di sangue. LEQEMBI non deve essere utilizzato con questi medicinali.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Non è noto se LEQEMBI possa danneggiare il feto.

Se lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con LEQEMBI e fino a 2 mesi dopo l'ultima dose di LEQEMBI. Prima di iniziare il trattamento verrà verificato che lei non sia incinta.

Se dovesse rimanere incinta durante l'assunzione di LEQEMBI, informi il medico. L'uso di LEQEMBI non è raccomandato in caso di gravidanza.

Se sta allattando, lei e il tuo medico deciderete se proseguire l'allattamento o continuare la terapia. Non è noto se LEQEMBI passi nel latte materno.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Durante l'assunzione di LEQEMBI, alcuni pazienti possono manifestare sintomi quali capogiri o confusione. Ciò potrebbe influire sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Se manifesta questi effetti indesiderati dovuti all'assunzione di LEQEMBI, chiedi al medico se può continuare a guidare veicoli e utilizzare macchinari.

#### **LEQEMBI contiene polisorbato 80**

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato in ogni 1 mL di LEQEMBI. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Questo medicinale non contiene sodio, ma il concentrato deve essere diluito con una soluzione di cloruro di sodio; questo deve essere tenuto in considerazione per l'assunzione giornaliera di sodio con la dieta.

#### **Scheda paziente**

Le informazioni più importanti contenute in questo foglio illustrativo sono riportate anche sulla scheda paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che porti sempre con sé questa scheda e che la mostri al suo partner o ai suoi caregiver.

### **3. Come usare LEQEMBI**

LEQEMBI verrà somministrato sotto la supervisione di un operatore sanitario.

#### **Dosaggio**

La dose raccomandata è di 10 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo (mg/kg). Deve essere somministrato ogni 2 settimane.

LEQEMBI viene somministrato tramite una "flebo" (un ago inserito nella vena), detta anche infusione endovenosa (e.v.). Ogni infusione durerà circa 1 ora.

#### **Se salta un'infusione di LEQEMBI**

Se salta un'infusione di LEQEMBI, si rivolga al medico per concordare come effettuarla il prima possibile. Non aspetti fino alla successiva infusione programmata.

#### **Quando interrompere l'uso di LEQEMBI**

In base ai risultati degli esami clinici, se sviluppa ARIA o manifesta altri effetti indesiderati, il medico potrebbe consigliare di sospendere o interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con LEQEMBI sono stati segnalati gli effetti collaterali seguenti:

## **Effetti indesiderati gravi**

**Fino a 1 persona su 10** potrebbe manifestare il seguente effetto indesiderato:

- Reazione allergica durante o subito dopo la somministrazione del medicinale. I segni di una reazione allergica sono gonfiore sottocutaneo, difficoltà respiratorie causate dal restringimento delle vie aeree, grave reazione allergica potenzialmente letale, eruzione cutanea e mal di testa.

**Fino a 1 persona su 100** potrebbe manifestare il seguente effetto indesiderato:

- Grandi aree di sanguinamento nel cervello (note come emorragie intracerebrali). I sintomi di questo effetto indesiderato possono essere forti mal di testa, confusione, crisi epilettiche o ictus.

Se manifesta questi effetti indesiderati, contatti urgentemente il medico.

## **Altri effetti indesiderati**

**Più di 1 persona su 10** potrebbe manifestare i seguenti effetti indesiderati:

- Reazioni correlate all'infusione. I segni sono febbre, sintomi similinfluenzali come brividi, dolori diffusi, sensazione di tremore e dolore alle articolazioni, sensazione di star male (nausea), vomito, pressione bassa, pressione alta o bassi livelli di ossigeno nel sangue che possono causare difficoltà respiratorie o respiro affannoso, cambiamenti nella frequenza cardiaca, sensazione di battito cardiaco accelerato o irrequietezza.
- Mal di testa.
- ARIA. I segni di ARIA sono mal di testa, confusione, capogiro, visione annebbiata, sensazione di star male (nausea), difficoltà a camminare o convulsione (crisi epilettiche). Uno dei due tipi principali di ARIA, ARIAH, è associato a piccole aree di sanguinamento nel cervello.

**Fino a 1 persona su 10** potrebbe manifestare i seguenti effetti indesiderati:

- Reazioni allergiche ritardate. I segni sono eruzione cutanea, mal di testa, naso che cola e perdita di capelli.
- ARIA-E, collegate all'accumulo temporaneo di liquidi in una o più regioni del cervello. Consulti i segni di ARIA riportati sopra.
- Ritmo cardiaco anomalo (la cosiddetta "fibrillazione atriale"). I segni sono battito cardiaco irregolare (battito cardiaco accelerato o palpitante nel petto), dolore toracico, respiro affannoso, capogiro o sensazione di svenimento, stanchezza o difficoltà a svolgere attività fisica.
- Sensazione di star male (nausea).

Parli con il medico su come gestire questi effetti indesiderati.

## **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare LEQEMBI**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare o agitare.

- Dopo la diluizione si consiglia l'uso immediato. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene LEQEMBI

- Il principio attivo è lecanemab. Ogni mL di concentrato contiene 100 mg di lecanemab.
- Gli altri componenti sono acqua per preparazioni iniettabili, istidina cloridrato monoidrato, arginina cloridrato e polisorbato 80.

### Descrizione dell'aspetto di LEQEMBI e contenuto della confezione

LEQEMBI è un concentrato per soluzione per infusione. Ogni scatola contiene 1 flaconcino da 2 mL di concentrato o 1 flaconcino da 5 mL di concentrato. Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente e da incolore a giallo pallido.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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)

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**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)

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Vedere paragrafo 3 per la posologia del medicinale.

Istruzioni per la preparazione

LEQEMBI è esclusivamente monouso.

LEQEMBI è un concentrato e deve essere diluito prima dell'infusione.

*Calcolo della dose*

Potrebbero essere necessari più flaconcini di LEQEMBI concentrato per somministrare la dose totale al paziente.

La dose prescritta per il paziente è espressa in mg/kg (vedere paragrafo 3). Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare.

Dose totale di LEQEMBI in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.

Il volume di LEQEMBI concentrato per preparare la dose (mL) = dose totale in mg divisa per 100 (il dosaggio di LEQEMBI concentrato è 100 mg/mL).

*Preparazione dell'infusione di LEQEMBI*

Durante la preparazione della soluzione diluita di LEQEMBI per infusione endovenosa, utilizzare una tecnica asettica.

- Controllare che LEQEMBI liquido sia da limpido a leggermente opalescente e da incolore a giallo pallido.
- Prelevare il volume richiesto di LEQEMBI dal(i) flaconcino(i) e aggiungerlo a 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9%.
- Capovolgere delicatamente la sacca per infusione contenente la soluzione diluita di LEQEMBI per miscelarla completamente. Non agitare.
- È stato confermato che le sacche per infusione realizzate in polipropilene, cloruro di polivinile, poliolefina/poliammide coestrusa o copolimero di etilene/propilene sono compatibili per la somministrazione di lecanemab.
- Dopo la diluizione si consiglia l'uso immediato. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.
- Prima dell'infusione, lasciare che la soluzione diluita di LEQEMBI si riscaldi a temperatura ambiente.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Modo di somministrazione

LEQEMBI è esclusivamente per uso endovenoso.

LEQEMBI viene diluito prima dell'infusione endovenosa (come da istruzioni per la preparazione riportate sopra).

Prima della somministrazione, il medicinale diluito deve essere ispezionato visivamente per rilevare eventuali particelle o alterazioni del colore. Non utilizzare se il prodotto ha un colore alterato o presenta particelle opache.

La soluzione diluita viene infusa attraverso una via endovenosa nell'arco di circa 1 ora. Si raccomanda l'uso di un filtro in linea sterile, a basso legame proteico, da 0,2 micron (i materiali filtranti compatibili sono politetrafluoroetilene, polietersulfone, policarbonato, polivinilidendifluoruro, polipropilene, poliuretano e polisulfone).