

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 100 mg lekanemaba (*lecanemab*).

Viens 5 ml flakons satur 500 mg lekanemaba (500 mg/5 ml).

Viens 2 ml flakons satur 200 mg lekanemaba (200 mg/5 ml).

Lekanemabs ir rekombinanta, cilvēka imūnglobulīna gamma 1 (IgG1) monoklonāla antivielas (mAb), kas izstrādāta Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens 2 ml flakons satur 1,0 mg polisorbāta 80 (E 433).

Viens 5 ml flakons satur 2,5 mg polisorbāta 80 (E 433).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

Šķīduma pH ir aptuveni 5,0, un osmolalitāte — 350–430 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leqembi ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar vieglu kognitīvu traucējumu un vieglas demences, ko izraisījusi Alcheimera slimība (Alcheimera slimība agrīnā stadijā), klīnisko diagnozi, kuri nav apolipoproteīna E ε4 (ApoE ε4) gēna nēsātāji vai kuri ir heterozigoti, un kuriem ir apstiprināta amiloīdu patoloģija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze Alcheimera slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā un kuriem ir iespējama savlaicīga piekļuve magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumam. Lekanemaba infūzijas jāveic kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri apmācīti monitorēt, atpazīt un ārstēt ar infūziju saistītas reakcijas.

Pacientiem, kurus ārstē ar lekanemabu, jāizsniedz pacienta kartīte, un pacienti jāinformē par lekanemaba riskiem (skatīt arī lietošanas instrukciju).

ApoE4 testēšana

ApoE4 genotips jānosaka, izmantojot *in vitro* diagnostikas (IVD) ierīci ar CE marķējumu, kurai ir atbilstošs lietošanas mērķis. Ja IVD ierīce ar CE marķējumu nav pieejama, jāizmanto cits validēts tests (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ApoE ε4 statusa testēšana jāveic pirms ārstēšanas ar lekanemabu uzsākšanas, lai uzzinātu par *ARIA* attīstības risku (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu). Pirms testēšanas pacienti ir atbilstoši jāinformē un pēc vajadzības jāsaņem viņu piekrišana saskaņā ar valsts vai vietējām vadlīnijām.

Devas

Ieteicamā lekanemaba deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ievadot intravenozas (i.v.) infūzijas veidā reizi divās nedēļās.

Ārstēšana ar lekanemabu jāpārtrauc, ja Alzheimer slimība pacientam progresē līdz vidēji smagai formai.

Ārstēšanas ar lekanemabu laikā aptuveni reizi 6 mēnešos jāpārbauda kognitīvā funkcija un jānovērtē klīniskie simptomi. Kognitīvā testēšana un simptomu progresēšana jāizmanto, lai novērtētu, vai pacientam nav attīstījusies vidēji smaga Alzheimer slimības izraisīta demence un/vai klīniskā gaita citādi neliecina, ka lekanemabs nav izrādījis efektīvu pacientam, kā arī lai iegūtu informāciju lēmumam par to, vai ārstēšana ar lekanemabu nav jāpārtrauc.

Ar amiloīdu saistītas attīveidošanas patoloģijas (*ARIA*) uzraudzība

Lekanemabs var izraisīt *ARIA*, kas izpaužas kā *ARIA* ar tūsku (*ARIA-E*), ko MR skenēšanas attēlos var novērot kā galvas smadzeņu tūsku vai sulkālu efūziju, un *ARIA* ar hemosiderīna nogulsņēšanos (*ARIA-H*), kas ietver mikroasinsizplūdumus un virspusēju siderozi. Papildus *ARIA* pacientiem, kuri ārstēti ar lekanemabu, ir bijusi arī cerebrāla asiņošana, kuras diametrs ir lielāks par 1 cm.

Pirms ārstēšanas ar lekanemabu uzsākšanas jāiegūst nesens (pēdējo 6 mēnešu laikā uzņemts) sākotnējais galvas smadzeņu MR skenējums, lai noteiktu iepriekš eksistējošu *ARIA* stāvokli. Pirms 3., 5., 7. un 14. infūzijas jāveic MR skenēšana. Parasti MR izmeklējums jāveic aptuveni vienu nedēļu pirms plānotās lekanemaba infūzijas un jāpārskata pirms infūzijas veikšanas. Ja jebkurā ārstēšanas posmā pacientam ir simptomi, kas liecina par *ARIA*, jāveic klīniskā novērtēšana, tostarp MR skenēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumi par šo zāļu lietošanas pārtraukšanu vai pilnīgu izbeigšanu pacientiem ar *ARIA*

ARIA-E

Asimptomātiskas, vieglas radiogrāfiski apstiprinātas *ARIA-E* gadījumā šo zāļu lietošanu var turpināt. Šo zāļu lietošana jāaptur, ja novērojama simptomātiska vai radiogrāfiski apstiprināta vidēji smaga vai smaga *ARIA-E* forma. 2–4 mēnešus pēc sākotnējās identificēšanas jāveic novērošanas MR skenēšana, lai novērtētu stabilizāciju. Kad MR liecina par radiogrāfiski apstiprinātu stabilizāciju un simptomi, ja tādi ir, izzūd, šo zāļu lietošana jāatsāk atbilstoši klīniskajam vērtējumam. MR radiogrāfiski noteiktās smaguma pakāpes skatīt 1. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lemjot par šo zāļu turpmāku lietošanu pacientiem ar recidivējošu *ARIA-E*, jāvadās pēc klīniskā vērtējuma. Pēc otrreizējas simptomātiskās vai radiogrāfiski noteiktās vidēji smagas vai smagas *ARIA-E* rašanās ārstēšana ar lekanemabu ir pilnīgi jāizbeidz (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ARIA-H

Asimptomātiskas, vieglas radiogrāfiski apstiprinātas *ARIA-H* gadījumā šo zāļu lietošanu var turpināt. Ja novērojama simptomātiska viegla vai vidēji smaga vai radiogrāfiski apstiprināta vidēji smaga *ARIA-H*, šo zāļu lietošana jāaptur. 2–4 mēnešus pēc sākotnējās identificēšanas jāveic novērošanas MR skenēšana, lai novērtētu stabilizāciju. Kad MR liecina par radiogrāfiski apstiprinātu stabilizāciju un

simptomi, ja tādi ir, izzūd, šo zāļu lietošana jāatsāk atbilstoši klīniskajam vērtējumam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir radiogrāfiski apstiprināta vai simptomātiska smaga *ARIA-H*, ārstēšana ar lekanemabu pilnīgi jāizbeidz. MR radiogrāfiski noteiktās smaguma pakāpes skatīt 1. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cerebrālā asiņošana

Lekanemaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja notiek cerebrālā asiņošana, kuras diametrs ir lielāks par 1 cm.

Aizkavētas vai izlaistas devas

Ja infūzija tiek izlaista, nākamā deva jāievada, cik drīz vien iespējams.

Īpašās populācijas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem, kuru vecums ir ≥ 65 gadi, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidējiem smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidējiem smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskajā populācijā lekanemaba lietošana nav indicēta.

Lietošanas veids

Lekanemabs ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Lekanemabu ievada kā intravenozu infūziju aptuveni 1 stundas laikā reizi 2 nedēļās. Pēc pirmās infūzijas pabeigšanas pacients jānovēro aptuveni 2,5 stundas, lai noteiktu iespējamo ar infūziju saistīto reakciju pazīmes un simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lekanemabu pirms intravenozās infūzijas atšķaida.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar asiņošanu, kas netiek pienācīgi kontrolēta.

Pirms ārstēšanas veiktā MR skenēšana liecina par iepriekšēju cerebrālu asiņošanu, vairāk nekā 4 mikroasiņošanas punktiem, virspusējo siderozi vai vazogēno tūsku, vai citām atradēm, kas varētu liecināt par cerebrālo amiloīdo angiopātiju (CAA) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanu ar lekanemabu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kontrolētas piekļuves programma un reģistrs

Lai sekmētu drošu un efektīvu lekanemaba lietošanu, ārstēšanas uzsākšana visiem pacientiem jāveic, izmantojot centrālu reģistrācijas sistēmu, kas tiek īstenota kā daļa no kontrolētas piekļuves programmas.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar lekanemabu, ir radušās paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot angioedēmu, bronhospazmas un anafilaksi, un tās var būt nopietnas. Nekavējoties jāpārtrauc infūzija, ja parādās pirmās pazīmes vai simptomi, kas atbilst paaugstinātas jutības reakcijai, un jāuzsāk atbilstoša terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Amiloīda beta patoloģija

Amiloīda beta patoloģija ir jāapstiprina, izmantojot atbilstošu testu, pirms uzsākt ārstēšanu.

Ar amiloīdu saistītas attēlveidošanas patoloģijas (ARIA)

Pacientiem ar Alzheimeru slimību *ARIA* var rasties spontāni. *ARIA-H* parasti rodas kopā ar *ARIA-E*.

ARIA parasti novēro ārstēšanas sākumposmā, un parasti nav simptomu, lai gan reti var būt smagi un dzīvībai bīstami notikumi, ieskaitot krampju lēkmes un *status epilepticus*. Ja simptomi parādās, ziņotie simptomi, kas saistīti ar *ARIA*, var būt galvassāpes, apjukums, redzes izmaiņas, reibonis, slikta dūša un gaitas grūtības. Var rasties arī fokāls neiroloģisks deficīts. No visiem pacientiem ar *ARIA*, kuri lietoja placebo vai lekanemabu, vienai trešdaļai radās *ARIA* recidīvs. Pēc sākotnējā *ARIA* notikuma recidīvs, atsākot ārstēšanu ar lekanemabu, ir ļoti bieži sastopams (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar *ARIA* saistītie simptomi laika gaitā parasti izzūd (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ARIA, tostarp simptomātiskas un smagas *ARIA* formas, risks palielinās pacientiem ar apolipoproteīna E ε4 (ApoE ε4) homozigotas gēnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ārstēti ar lekanemabu, papildus *ARIA* ir bijusi arī cerebrāla asiņošana, kuras diametrs ir lielāks par 1 cm.

Pieņemot lēmumu par ārstēšanas ar lekanemabu uzsākšanu, jāapsver lekanemaba ieguvumi Alzheimeru slimības ārstēšanā un ar *ARIA* saistīto smago nevēlamo notikumu iespējamais risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ARIA uzraudzība

Ieteicams veikt sākotnējo smadzeņu MR skenēšanu un periodisku uzraudzību ar MR. Pirmo 14 nedēļu ārstēšanas ar lekanemabu laikā saistībā ar *ARIA* ieteicams ievērot aktīvāku klīnisko piesardzību. Ja pacientam ir simptomi, kas liecina par *ARIA* (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāveic klīniskā novērtēšana, tostarp papildu MR testēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Radiogrāfiskās atrades

Ar lekanemabu saistītā *ARIA* smaguma pakāpe tiek noteikta, izmantojot 1. tabulā norādītos kritērijus.

1. tabula. ARIA MR klasifikācijas kritēriji

ARIA veids	Radiogrāfiski noteiktā smaguma pakāpe ¹		
	Viegla	Vidēji smaga	Smaga
<i>ARIA-E</i>	<i>FLAIR</i> hiperintensitāte tikai rievu un/vai garozas / apakšgarozas baltajā vielā vienā vietā ir < 5 cm	<i>FLAIR</i> hiperintensitāte no 5 līdz 10 cm vienā lielākajā zonā, vai ir iesaistīta vairāk nekā 1 zona, katras izmērs ir < 10 cm	<i>FLAIR</i> hiperintensitāte ir > 10 cm, ar saistītu apļveida pietūkumu un rievu izzušanu. Var konstatēt vienu vai vairākas atsevišķas / neatkarīgas aktivizācijas vietas
<i>ARIA-H</i> mikroasiņošana	≤ 4 jauni mikroasiņošanas notikumi	5–9 jauni mikroasiņošanas notikumi	10 un vairāk jauni mikroasiņošanas notikumi
<i>ARIA-H</i> Virspusēja sideroze	1 virspusējās siderozes fokālā zona	2 virspusējās siderozes fokālās zonas	> 2 virspusējās siderozes fokālās zonas

¹ Radiogrāfisko smaguma pakāpi definē kā kopējo jaunu mikroasiņošanas vietu skaitu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli vai kopējo virspusējās siderozes vietu skaitu.

Ja pacientam ir radiogrāfiski noteikta, asimptomātiska *ARIA-E* forma, klīniski ieteicams rūpīgāk sekot *ARIA* iespējamajiem simptomiem (simptomus skatīt 4.8. apakšpunktā). Jāveic MR skenēšana pēc 1–2 mēnešiem, lai novērtētu izzušanu, vai agrāk, ja simptomi neizzūd.

ApoE ε4 gēna nēsātāja statuss un ARIA risks

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar lekanemabu un kuri ir homozigoti ApoE ε4 gēna nēsātāji, ir lielāka *ARIA*, tajā skaitā smagas un recidivējošas *ARIA*, sastopamība, salīdzinot ar heterozigotiem gēna nēsātājiem vai pacientiem, kuri nav šī gēna nēsātāji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lekanemabs nav indicēts homozigotiem pacientiem (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Lielāks cerebrālās asiņošanas risks

Jāievēro piesardzība, apsverot lekanemaba lietošanu pacientiem, kuriem ir faktori, kas liecina par palielinātu cerebrālās asiņošanas risku.

Cerebrālā asiņošana, kuras diametrs ir lielāks par 1 cm, ieskaitot letālus notikumus, ir novērota pacientiem, kuri lieto lekanemabu un antikoagulantus, un pacientiem, kuri ārstēšanas ar lekanemabu laikā saņem trombolītiskus līdzekļus. Apsverot antikoagulantu lietošanu pacientiem, kuri jau lieto lekanemabu, ir jāievēro lielāka piesardzība.

Vienlaicīga antitrombotisku zāļu lietošana

Klīniskajos pētījumos bija atļauta fona terapijas turpināšana ar antitrombotiskiem līdzekļiem (aspirīnu, citiem antiagregantiem vai antikoagulantiem), ja pacienta deva bija stabila. Vairumā gadījumu antitrombotiskais līdzeklis bija aspirīns. Lietojot antitrombotiskos līdzekļus, netika novērots lielāks *ARIA* vai cerebrālās asiņošanas risks.

Tā kā pacientiem, kuri lieto lekanemabu un antikoagulantus (skatīt 4.8. apakšpunktu), un pacientiem, kuri ārstēšanas ar lekanemabu laikā saņem trombolītiskos līdzekļus, ir novērota cerebrālā asiņošana, jāievēro papildu piesardzība, apsverot antikoagulantu un trombolītisko līdzekļu (piemēram, audu plazminogēna aktivatora) lietošanu pacientiem, kuri jau saņem lekanemabu.

- Ja lekanemaba terapijas laikā jāuzsāk antikoagulācijas terapija (piemēram, arteriālā tromboze, akūta plaušu embolija vai citas dzīvībai bīstamas indikācijas), lekanemaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Lekanemaba lietošanu var atsākt, ja antikoagulācijas terapija vairs nav medicīniski indicēta. Atļauts vienlaikus lietot aspirīnu un citus antiagregantus.
- Klīniskajos pētījumos trombolītisko līdzekļu iedarbība bija ierobežota, tomēr joprojām pastāv smagas intrakraniālās asiņošanas risks vienlaicīgas lietošanas dēļ. Jāizvairās no trombolītisko līdzekļu lietošanas, izņemot tad, kad ir tūlītējas un dzīvību apdraudošas indikācijas un nav

alternatīvu ārstēšanas iespēju (piemēram, plaušu embolija ar hemodinamiskiem traucējumiem), un kad ieguvums ir lielāks par risku.

- Tā kā *ARIA-E* var izraisīt fokālu neiroloģisku deficītu, kas var imitēt išēmisku insultu, ārstējošajiem ārstiem jāapsver, vai šādi simptomi varētu būt radušies *ARIA-E* dēļ, pirms uzsākt trombolītisku terapiju pacientam, kuru ārstē ar lekanemabu.

Ārstēšanu ar lekanemabu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Citi cerebrālās asiņošanas riska faktori

Pacienti netika iekļauti pētījumā 301, ja neiroloģiskās attēlveidošanas laikā bija norādes par lielāku cerebrālās asiņošanas risku. Tas ietvēra atrades, kas liecināja par CAA (iepriekšēja cerebrāla asiņošana, kuras lielākais diametrs bija lielāks par 1 cm, vairāk nekā 4 mikroasiņošanas punkti, virspusēja sideroze vai vazogēna tūska) un citiem bojājumiem (aneirisma, vaskulāras malformācijas), kas varētu palielināt cerebrālās asiņošanas risku.

ApoE ε4 alēles klātbūtne ir saistīta ar CAA, kas rada lielāku cerebrālās asiņošanas risku.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ar lekanemabu (skatīt 4.8. apakšpunktu) tika novērotas ar infūziju saistītas reakcijas; vairākums bija vieglas līdz vidēji smagas un radās pirmās infūzijas laikā. Ja ir ar infūziju saistītas reakcijas, var samazināt infūzijas ātrumu vai to pārtraukt, pēc vajadzības uzsākot atbilstošu terapiju. Pirms turpmākām infūzijām var apsvērt profilaktisku ārstēšanu ar antihistamīniem, acetaminofēnu, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem vai kortikosteroīdiem.

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti (skatīt arī 5.1. apakšpunktu)

No lekanemaba klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar transitorisku išēmisku lēkmi (TIA), insultu vai krampju lēkmēm 12 mēnešu laikā pirms atlases. Nav zināms drošums un efektivitāte šiem pacientiem.

Pacienti ar imunoloģiskiem traucējumiem, kuru stāvoklis netika pienācīgi kontrolēts vai kuriem bija nepieciešama imūnglobulīnu, sistēmisku monoklonālu antivielu, sistēmisku imūnsupresantu terapija vai plazmaferēze, netika iekļauti lekanemaba klīniskajos pētījumos, tāpēc nav zināms drošums un efektivitāte šiem pacientiem.

Pacientiem ar autosomālu dominantu Alzheimerera slimību vai ar Dauna sindromu var būt lielāks CAA un *ARIA* notikumu rādītājs, un tāpēc viņi netika iekļauti lekanemaba klīniskajos pētījumos. Nav zināms lekanemaba drošums un efektivitāte šiem pacientiem.

Pacienta kartīte un pacienta informācijas brošūra

Parakstītājam jāapspiež lekanemaba terapijas riski, MR skenēšana un nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, kā arī tas, kad pacientam jālūdz veselības aprūpes speciālista palīdzība. Pacientam tiks izsniegta pacienta kartīte un norādīts, ka tā vienmēr jānēsā līdzi.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Pirms lietošanas jāveic atšķaidīšana ar nātrija hlorīdu (0,9 % fizioloģisko šķīdumu). Informāciju skatiet nātrija hlorīda zāļu aprakstā.

Šīs zāles satur 0,5 mg polisorbāta 80 1 ml lekanemaba. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Jāņem vērā pacienti ar zināmām alerģijām.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības pētījumi ar lekanemabu nav veikti.

Lekanemaba eliminācija, visticamāk, notiek pa parastajiem imūnglobulīna noārdīšanās ceļiem, un tā izvadīšanu nevajadzētu ietekmēt vienlaicīgi lietotas mazmolekulāras zāles. Tāpēc netiek gaidīts, ka lekanemabs izraisīs farmakokinētisku (FK) mijiedarbību ar vienlaikus lietotām zālēm vai tiks pakļauts šādas mijiedarbības iedarbībai.

Cerebrālās asiņošanas risks, lietojot lekanemabu, var būt palielināts pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju vai trombolītiskus līdzekļus (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pirms lekanemaba terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija gan lekanemaba lietošanas laikā, gan 2 mēnešus pēc tā pēdējās devas.

Grūtniecība

Nav datu par lekanemaba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā vai datu par dzīvniekiem, lai novērtētu lekanemaba risku grūtniecības laikā. Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentu pēc grūtniecības pirmā trimestra. Tāpēc lekanemabs var tikt nodots no mātes auglim. Lekanemaba ietekme uz augli nav zināma. Lekanemabu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Informācija par lekanemaba izdalīšanos cilvēka pienā, iedarbību uz ar krūti barotiem zīdaiņiem vai par šo zāļu ietekmi uz piena veidošanos, nav pieejama.

Ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās mātes pienā pirmajās dienās pēc dzemdībām, tā koncentrācijai drīz pēc tam samazinoties līdz zemaī. Nav zināmas iedarbības uz ar krūti barotiem zīdaiņiem sekas, un nevar izslēgt risku. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar lekanemabu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no lekanemaba terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par lekanemaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lekanemabs neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas laikā, ja ārstēšanas ar lekanemabu laikā viņiem rodas reibonis un apjukums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lekanemaba drošums ir novērtēts 2 203 pacientiem, kuri saņēmuši vismaz vienu lekanemaba devu.

Pētījuma 301 dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā periodā pacientiem ar Alzheimeru slimības izraisītiem viegliem kognitīviem traucējumiem vai vieglu Alzheimeru slimības izraisītu demenci 898 pacienti saņēma lekanemabu, reizi 2 nedēļās, lietojot ieteicamo devu 10 mg/kg, un 757 no šiem pacientiem nebija attiecīgā gēna vai tie bija heterozigoti (norādītā populācija).

31 % (278/898) pacientu, ko ārstēja ar lekanemabu, nebija gēna, 53 % (479/898) bija heterozigoti, un 16 % (141/898) bija homozigoti. Izņemot *ARIA* notikumus, drošuma profils visiem genotipiem bija vienāds.

Tika ziņots par krampju lēkmēm, ieskaitot *status epilepticus*, klīniskajos pētījumos lietojot lekanemabu.

Paredzētajā populācijā visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija ar infūziju saistītā reakcija (26 %), *ARIA-H* (13 %), galvassāpes (11 %) un *ARIA-E* (9 %).

Pētījumā 301 par cerebrālo asiņošanu, kuras diametrs pārsniedza 1 cm, ziņoja 0,5 % (4/757) pacientu pēc ārstēšanas ar lekanemabu un 0,1 % (1/764) pēc ārstēšanas ar placebo. Ir novēroti letāli cerebrālās asiņošanas notikumi pacientiem, kuri saņēma lekanemabu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

2. tabulā ir iekļauts to nevēlamo blakusparādību saraksts, par kurām ziņots lekanemaba klīniskajos pētījumos.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas kā *MedDRA* vēlamie termini atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmas klasei. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmas klasei, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmas klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas ¹	Bieži
	Aizkavētas paaugstinātas jutības reakcijas ^{2,3}	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	<i>ARIA</i> ⁴	Ļoti bieži
	<i>ARIA-H</i> ^{5,6}	Ļoti bieži
	Simptomātiska <i>ARIA-H</i> forma ⁷	Bieži
	Cerebrālā mikroasiņošana ≤ 10	Ļoti bieži
	Cerebrālā mikroasiņošana > 10	Bieži
	Virspusēja sideroze	Bieži
	Cerebrālā asiņošana > 1 cm	Retāk
	<i>ARIA-E</i> ^{8,9}	Bieži
	Simptomātiska <i>ARIA-E</i> forma ⁷	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Ātriju mirdzēšana	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ar infūziju saistītas reakcijas ¹⁰	Ļoti bieži

¹ Ieskaitot angioedēmu, bronhospazmu, anafilaksi, izsitumus un galvassāpes.

² Ieskaitot izsitumus, galvassāpes, rinoreju, rinītu un matu izkrišanu.

³ Notika 24 stundas pēc infūzijas.

- ⁴ *ARIA*: ieskaitot radiogrāfiski noteiktu *ARIA-E*, simptomātisku *ARIA-E*, radiogrāfiski noteiktu *ARIA-H* un simptomātisku *ARIA-H*.
- ⁵ *ARIA-H*: ieskaitot radiogrāfiski noteiktu *ARIA-H* un simptomātisku *ARIA-H*.
- ⁶ *ARIA-H*: Ar amiloīdu saistītas patoloģijas, proti, mikroasiņošana un hemosiderīna uzkrāšanās; centrālās nervu sistēmas virspusēja sideroze un smadzenīšu mikroasiņošana.
- ⁷ Ieskaitot bieži sastopamu simptomu galvassāpes, retāk sastopamus simptomus apjukumu, redzes izmaiņas (diplopiju, neskaidru redzi, samazinātu redzes asumu, redzes traucējumus), reiboni, slikto dūšu, gaitas grūtības un krampju lēkmes.
- ⁸ *ARIA-E*: ieskaitot radiogrāfiski noteiktu *ARIA-E* un simptomātisku *ARIA-E*.
- ⁹ *ARIA-E* forma paredzētajā populācijā ir bieži sastopama un ļoti bieži sastopama homozigotu populācijā.
- ¹⁰ Ieskaitot ar infūziju saistītas reakcijas un reakcijas infūzijas vietā.

Noteiktu nevēlamo blakusparādību apraksts

ARIA sastopamības biežums paredzētajā populācijā

Pētījumā 301 simptomātiska *ARIA* forma radās 2 % (16/757) pacientu, kuri lietoja lekanemabu, kuriem nebija gēna un kuri bija heterizogoti. Par smagiem, ar *ARIA* saistītiem simptomiem, kuru gadījumā bija nepieciešama hospitalizācija, ziņoja 0,4 % (3/757) pacientu, kuri lietoja lekanemabu. Ar *ARIA* saistītie klīniskie simptomi izzuda 75 % (12/16) pacientu novērošanas periodā.

Ieskaitot asimptomātiskus radiogrāfiskus notikumus, *ARIA* novēroja 17 % (128/757) pacientu, kuri saņēma lekanemabu, salīdzinājumā ar 7 % (55/764) pacientu, kuri pētījumā 301 saņēma placebo.

Pētījumā 301 *ARIA-E* novēroja 9 % (67/757) pacientu, kuri saņēma lekanemabu, salīdzinot ar 1 % (10/764) pacientu, kuri saņēma placebo. Lielākoties *ARIA-E* nebija simptomu; par simptomātisku *ARIA-E* formu ziņoja 2 % (12/757) pacientu, kuri lietoja lekanemabu, un nevienam pacientam, kurš lietoja placebo. Ja simptomi bija, ar *ARIA-E* saistītie ziņotie simptomi bija galvassāpes (50 %, 6/12), apjukums (17 %, 2/12), reibonis (8 %, 1/12) un slikta dūša (8 %, 1/12). Radās arī fokāli neiroloģiski bojājumi (8 %, 1/12).

ARIA-H novēroja 13 % (98/757) pacientu, kuri saņēma lekanemabu, salīdzinot ar 7 % (52/764) pacientu, kuri saņēma placebo. Lielākoties *ARIA-H* nebija simptomu; par simptomātisku *ARIA-H* formu ziņoja 0,8 % (6/757) pacientu, kuri lietoja lekanemabu, un 0,1 % (1/764) pacientu, kuri lietoja placebo. *ARIA-H* var *ARIA-E* rasties vienlaikus. Nebija izolētu *ARIA-H* (proti, *ARIA-H* pacientiem, kuriem nebija *ARIA-E*) gadījumu skaita pieauguma pacientiem, kuri lietoja lekanemabu, salīdzinājumā ar placebo.

Vairums *ARIA-E* radiogrāfiski apstiprināto notikumu notika ārstēšanas sākumā (pirmo 7 devu lietošanas periodā), lai gan *ARIA-E* var rasties jebkurā laikā un var būt vairāk nekā 1 epizode. Maksimālā radioloģiski noteiktā *ARIA-E* smaguma pakāpe pacientiem, kuri lietoja lekanemabu, bija viegla 4 % (31/757), vidēji smaga 4 % (33/757) un smaga 0,3 % (2/757) pacientu. Izzušana MR skenēšanas rezultātos tika konstatēta 64 % (43/67) pacientu līdz 12. nedēļai, 87 % (58/67) pacientu līdz 17. nedēļai, un 100 % (67/67) kopumā pēc atklāšanas salīdzinājumā ar 80 % (8/10) pacientu, kuri lietoja placebo.

Maksimālā radioloģiski noteiktā, ar *ARIA-H* saistītās mikroasiņošanas smaguma pakāpe pacientiem, kuri lietoja lekanemabu, bija viegla 8 % (60/757) pacientu, vidēji smaga 1 % (8/757) un smaga 1 % (10/757) pacientu; *ARIA-H* virspusēja sideroze bija viegla 3 % (26/757), vidēji smaga 0,5 % (4/757) un smaga 0,3 % (2/757) pacientu. Radiogrāfiski noteikto smaguma pakāpi skatīt 4.4. apakšpunkta 1. tabulā.

ARIA recidīvs paredzētajā populācijā

ARIA-E novēroja 9 % (67/757) pacientu, kuri lietoja lekanemabu, 88 % (59/67) no šie pacientiem turpināja ārstēšanos ar lekanemabu, pārtraucot uz laiku vai nepārtraucot to. 14 % (8/59) pacientu, kuri turpināja ārstēšanu ar lekanemabu, bija *ARIA-E* recidīvs.

ARIA-H (ar vienlaicīgu *ARIA-E* formu vai bez tās) novēroja 13 % (98/757) pacientu, kuri lietoja lekanemabu, un 7 % (52/764) pacientu, kuri lietoja placebo, attiecīgi 80 % (78/98) un 77 % (40/52) šo pacientu turpināja ārstēšanos, pārtraucot vai nepārtraucot to. 36 % (28/78) pacientu, kuri lietoja lekanemabu un turpināja terapiju, un 30 % (23/40) pacientu, kuri turpināja lietot placebo, radās *ARIA-H* recidīvs.

Izolētus *ARIA-H* gadījumus novēroja 8 % (61/757) pacientu, kuri lietoja lekanemabu, un 6 % (45/764) pacientu, kuri lietoja placebo, attiecīgi 97 % (59/61) un 100 % (45/45) šo pacientu turpināja ārstēšanos, pārtraucot uz laiku vai nepārtraucot to. 20 % (12/59) pacientu, kuri lietoja lekanemabu un turpināja terapiju, un 20 % (10/45) pacientu, kuri turpināja lietot placebo, radās *ARIA-H* recidīvs.

Cerebrālā asiņošana paredzētajā populācijā

Cerebrālās asiņošanas biežums bija 0,3 % (1/286) pacientu, kuri notikuma brīdī vienlaikus lietoja lekanemabu un antitrombotiskas zāles, un 0,7 % (3/450) pacientu, kuri to nedarīja. Pacientiem, kuri lietoja lekanemabu kombinācijā tikai ar antikoagulantu vai arī ar prettrombocītu zālēm vai aspirīnu, cerebrālās asiņošanas biežums bija 1,5 % (1/68), salīdzinot ar nevienu pacientu, kuri lietoja placebo.

Pacienti ar ApoE ε4 gēnu un ARIA risks

Aptuveni 15 % Alcheimera slimības pacientu ir ApoE ε4 homozigotas gēns. Pētījumā 301 *ARIA* sastopamības biežums bija mazāks pacientiem bez šāda gēna (13 % lekanemaba grupā un 4 % placebo grupā) un heterozigotiem pacientiem (19 % lekanemaba grupā un 9 % placebo grupā), salīdzinot ar homozigotiem pacientiem (45 % lekanemaba grupā un 22 % placebo grupā). To pacientu grupā, kuri lietoja lekanemabu, *ARIA-E* radās 5 % pacientu bez šāda gēna un 11 % heterozigotu pacientu, salīdzinot ar 33 % homozigotu pacientu. Simptomātiska *ARIA-E* forma radās 1 % pacientu bez šāda gēna un 2 % heterozigotu pacientu, salīdzinot ar 9 % homozigotu pacientu. *ARIA-H* radās 12 % pacientu bez šāda gēna un 14 % heterozigotu pacientu, salīdzinot ar 38 % homozigotu pacientu. Simptomātiska *ARIA-H* forma radās 1 % pacientu bez šāda gēna un heterozigotu pacientu, salīdzinot ar 4 % homozigotu pacientu. Smagi ar *ARIA* saistīti notikumi radās aptuveni 1 % pacientu bez šāda gēna un heterozigotu pacientu, salīdzinot ar 3 % homozigotu pacientu.

Ieteikumi par *ARIA* neatšķiras pacientiem, kuriem ir ApoE ε4 vai tā nav.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pētījumā 301 ar infūziju saistītas reakcijas novēroja 26 % (237/898) pacientu, kurus ārstēja ar lekanemabu, un 75 % (178/237) gadījumu novēroja pirmās infūzijas laikā. Ar infūziju saistītas reakcijas galvenokārt bija vieglas (69 %) vai vidēji smagas (28 %), par smagām ar infūziju saistītām reakcijām ziņoja mazāk nekā 1 % pacientu. Ir radušās arī smagas, ar infūziju saistītas reakcijas. 1 % (12/898) pacientu, kuri lietoja lekanemabu, ar infūziju saistīto reakciju dēļ nācās pārtraukt zāļu lietošanu. Ar infūziju saistītu reakciju simptomi ir drudzis un gripai līdzīgi simptomi (drebuļi, vispārējas sāpes, trīce un locītavu sāpes), slikta dūša, vemšana, hipotensija, hipertensija un skābekļa piesātinājuma samazināšanās). Vairāk nekā 63 % pacientu, kuriem sākotnēji radās ar infūziju saistītas reakcijas, lietojot profilaktiskas zāles, turpmāku reakciju nebija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar infūziju saistīto reakciju rašanās biežums nemainījās atkarībā no ApoE ε4 genotipa.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze ar lekanemaba pārdozēšanu ir ierobežota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiskie līdzekļi, citi pretdemences līdzekļi, ATĶ kods: N06DX04

Darbības mehānisms

Lekanemabs ir IgG1 monoklonāla antivielas, kas vērsta pret šķīstošām un nešķīstošām amiloīda beta agregētām formām un samazina amiloīda beta pangs.

Farmakodinamiskā iedarbība

Lekanemaba iedarbība uz amiloīda beta patoloģiju

Salīdzinājumā ar placebo lekanemabs samazināja amiloīda beta pangs atbilstoši laikam. Lekanemaba iedarbība uz amiloīda beta pangu līmeni galvas smadzenēs tika novērtēta, izmantojot PET attēlveidošanas vizuālos datus, un tika klasificēta, izmantojot standarta piesaistes vērtības koeficienta (*Standard Uptake Value Ratio*, SUVR) metodi un 100 punktu skalu. Pētījumā 301 79. nedēļā paredzētajā populācijā vidējās izmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli un attiecībā pret placebo, lekanemabam bija statistiski nozīmīgas, lietojot 10 mg/kg reizi 2 nedēļās (-59,437).

Iedarbības un atbildes reakcijas attiecība

Iedarbības un atbildes reakcijas analīze liecināja, ka novērotais amiloīda PET SUVR samazinājās, palielinoties lekanemaba iedarbībai. FK/FD analīze liecināja, ka izmaiņas CSF Aβ1-42, plazmas Aβ42/40 attiecībā un plazmas p-tau181 korelēja ar lekanemaba iedarbības palielināšanos.

Imūngenitāte

Pētījumā 301 18 mēnešu ārstēšanas periodā 3,4 % (30/883) pacientu, kuri ik pēc divām nedēļām saņēma lekanemabu 10 mg/kg, attīstījās ar ārstēšanu saistītas antivielas pret lekanemabu un 1,9 % (17/885) pacientu attīstījās neitralizējošas antivielas. ADA attīstība neietekmēja lekanemaba farmakokinētiku, farmakodinamiku, efektivitāti vai drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lekanemaba efektivitāte tika novērtēta dubultmaskētā, placebo kontrolētā, paralēlu grupu, randomizētā pētījumā (pētījums 301) pacientiem ar Alzheimeru slimību agrīnā stadijā (pacientiem, kuriem ir apstiprināta amiloīda patoloģija un viegli kognitīvi traucējumi (62 % pacientu) vai viegla slimības demences stadijā (38 % pacientu)).

Aβ patoloģija tika noteikta, izmantojot vizuālu nolasīšanu un apstiprinātus, iezīmētus Aβ PET izotopus atbilstoši marķējumam un CSF, nosakot kopējo tau (t-tau)/Aβ42 attiecību ar validētu beigu līmeni > 0,54 (tests: Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

Pacienti tika iesaistīti atbilstoši šādiem kritērijiem:

- klīniskā demences novērtējuma (CDR) globālais rādītājs 0,5 vai 1,0 un Memory Box novērtējums 0,5 un vairāk;
- Nacionālā novecošanās institūta un Alzheimeru asociācijas (NIA-AA) pamata klīniskie kritēriji attiecībā uz viegliem kognitīviem traucējumiem vai iespējami Alzheimeru slimības izraisītu demenci;
- mini garīgās veselības novērtējuma (MMSE) vērtējums, kas ir ≥ 22 un ≤ 30 ;
- objektīva epizodiskās atmiņas pasliktināšanās, par ko liecina vismaz 1 standartnovirze zem atbilstoši vecumam koriģētā vidējā rādītāja Vekslera atmiņas skalas IV loģiskās atmiņas sadaļā II (pakārtotā skala) (WMS-IV LMII)

Pacienti netika iekļauti, ja bija pierādījumi par šādu anamnēzi: transitoriskas išēmiskas lēkmes (TIA), insults vai krampju lēkmes 12 mēnešu laikā pirms atlasas, cerebrālā kontūzija, infekciozi bojājumi, vairāki lakunāri infarkti vai insults, kas skāris ievērojamu vaskulāru apgabalu, smaga mazo asinsvadu vai baltās vielas slimība, asiņošanas traucējumi, kas netiek pienācīgi kontrolēti, imunoloģiski traucējumi, kas netiek pienācīgi kontrolēti (piemēram, aktīvs vaskulīts), vai nepieciešama terapija ar imūnglobulīniem, sistēmiskām monoklonālām antivielām, sistēmiskiem imūnsupresantiem vai plazmaferēzi.

Terapijas drošums un efektivitāte pacientiem ar vidēji smagu Alzheimeru slimību, netipiskiem Alzheimeru slimības sindromiem (nav Alzheimeru slimības, kas galvenokārt ietekmē atmiņu), autosomāli dominantu Alzheimeru slimību, kā arī pieaugušajiem ar Dauna slimību nav noteikti.

Pētījumā 301 1795 pacienti tika randomizēti lekanemaba grupā, lai 18 mēnešus lietotu 10 mg/kg reizi 2 nedēļās, vai placebo grupā, 1521 no minētajiem pacientiem bija no paredzētās populācijas. 31 % no visiem randomizētajiem pacientiem nebija gēna, 53 % bija heterozigoti un 16 % bija homozigoti. Sākotnēji vidējais randomizēto pacientu vecums bija 72 gadi, diapazons no 50 līdz 90 gadiem. 52 % pacientu bija sievietes, 77 % bija baltās rases pārstāvji, 17 % bija aziāti, un 3 % — melnādainās rases pārstāvji. Blakusslimības bija hiperlipidēmija (60 %), hipertensija (55 %), aptaukošanās (17 %), išēmiska sirds slimība (16 %) un diabēts (15 %).

Randomizācija tika stratificēta atbilstoši klīniskajai apakšgrupai, sākotnējai vienlaicīgai simptomātiskai zāļu lietošanai, lai ārstētu Alzheimeru slimību, ApoE ε4 statusam un reģionam.

Pētījuma 301 rezultāti

Primārais efektivitātes rādītājs bija CDR-SB izmaiņas 18. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija izmaiņas 18. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli šādiem rādītājiem: amiloīda PET ar 100 punktu skalu, ADAS-Cog14, Alzheimeru slimības kompozitvērtējums (ADCOMS) un Alzheimeru slimības kooperatīvās pētījuma darbības, kas ietver ikdienas dzīves skalu pacientiem ar viegliem kognitīviem traucējumiem (ADCS MCI-ADL).

Vispārējai populācijai starpība starp lekanemabu un placebo, novērtējot CDR-SB izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija -0,401 (95 % TI: -0,622, -0,180). Iedarbība bija līdzīga kopumā, kā arī paredzētajā ierobežotajā populācijā. Svarīgas pētījumā izdarītas atrades attiecībā uz paredzēto populāciju ir norādītas 3. tabulā zemāk.

3. tabula. CDR-SB, ADAS-Cog14 un ADCS MCI-ADL rezultāti pētījumā 301

Klīniskie mērķa kritēriji	Paredzētā populācija	
	Lekanemabs 10 mg/kg reizi 2 nedēļās	Placebo
CDR-SB	N = 757	N = 764
Vidējā vērtība sākotnējā stāvoklī (SN)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Vidējās koriģētās izmaiņas pēc 18 mēnešiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli Atšķirība no placebo (95 % TI)	1,217 -0,535 (-0,778, -0,293)	1,752
ADAS-Cog14	N = 757	N = 764
Vidējā vērtība sākotnējā stāvoklī (SN)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Vidējās koriģētās izmaiņas pēc 18 mēnešiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli Atšķirība no placebo (95 % TI)	4,389 -1,512 (-2,486, -0,538)	5,901

Klīniskie mērķa kritēriji	Paredzētā populācija	
	Lekanemabs 10 mg/kg reizi 2 nedēļās	Placebo
ADCS MCI-ADL	N = 757	N = 764
Vidējā vērtība sākotnējā stāvoklī (SN)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Vidējās koriģētās izmaiņas pēc 18 mēnešiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli Atšķirība no placebo (95 % TI)	-3,873 1,936 (1,029, 2,844)	-5,809

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus lekanemabam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz Alzheimeru slimību agrīnā stadijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lekanemabu FK raksturoja, izmantojot populācijas FK analīzi un koncentrācijas datus, kas iegūti no 1 619 pacientiem ar Alzheimeru slimību, kuri saņēma vienu vai vairākas lekanemaba devas. Lekaneaba līdzsvara koncentrācija tika panākta pēc 6 nedēļām, lietojot ārstēšanu 10 mg/kg reizi 2 nedēļās, un sistēmiskā akumulācija bija aptuveni 1,4 reizes lielāka. Lekaneaba maksimālā koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas plazmā un laika līknes (AUC) palielinājās proporcionāli devu diapazonā no 0,3 līdz 15 mg/kg pēc vienas devas lietošanas.

Uzsūkšanās

Nav piemērojams.

Izkliede

Izkliedes apjoma vidējā vērtība (95 % TI) līdzsvara stāvoklī ir 5,52 (5,14–5,93) L.

Biotransformācija

Lekanemabs ir mAb, kas vērsts pret šķīstošām un nešķīstošām amiloīda beta agregētām formām, un nav sagaidāms, ka tas iesaistīsies citokīna modulētu ceļu darbībā.

Eliminācija

Lekanemabu noārda proteolītiskie enzīmi — tas notiek tāpat kā endogēnā IgGs gadījumā. Lekaneaba izvadīšanas ātrums (95 % TI) ir 0,370 (0,353–0,384) l/dienā. Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 7 dienām.

Linearitāte / nelinearitāte

Lekanemabam ir lineāra farmakokinētika.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Lekanemaba eliminācija notiek pa imūnglobulīniem normāliem sadalīšanās ceļiem, un sistēmisko klīrensu nevajadzētu ietekmēt aknu vai nieru darbības traucējumiem. Aknu darbības biomarkšeri (ALAT, ASAT, ALP, kopējais bilirubīna līmenis) un kreatinīna klīrenss neietekmēja lekanemaba FK parametrus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanceroģenēze

Nav veikti kanceroģenēzes pētījumi.

Mutaģenēze

Nav veikti genotoksicitātes pētījumi.

Attīstības un reproduktīvā toksicitāte

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu lekanemaba ietekmi uz sieviešu un vīriešu fertilitāti vai attīstības un reproduktīvo funkciju. Netika novērota nevēlama ietekme uz vīriešu vai sieviešu reproduktīvajiem orgāniem, veicot 39 nedēļas ilgu intravenozās toksicitātes pētījumu pērtiķiem, kam reizi nedēļā ievadīja līdz 100 mg/kg lekanemaba (atbilda 27 reizes lielākam iedarbības līmenim plazmā nekā cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu). Šo datu nozīme cilvēkiem ir ierobežota, jo agregēto Aβ nenovēro veseliem pērtiķiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns (pH līmeņa pielāgošanai)

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts (pH līmeņa pielāgošanai)

Arginīna hidrohlorīds

Polisorbāts 80 (E 433)

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 42 mēneši.

Pēc infūziju šķīduma sagatavošanas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas paņēmiens nenovērš mikrobiālā piesārņojuma risku, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavotais šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C temperatūrā).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt un nekratīt flakonus.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2 ml koncentrāta satur 200 mg lekanemaba 6 ml flakonā (I tipa caurspīdīgs stikls), ar aizbāzni (hlorbutils) un noslēgu (alumīnijs) ar tumši pelēku noņemamu vāciņu, iepakojumā ar 1 vienību.

5 ml koncentrāta satur 500 mg lekanemaba 6 ml flakonā (I tipa caurspīdīgs stikls), ar aizbāzni (hlorbutils) un noslēgu (alumīnijs), ar baltu noņemamu vāciņu, iepakojumā ar 1 vienību.

Katrā kastītē ir viens flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Parenterāli ievadāmas zāles ir vizuāli jāapskata, lai pirms ievadīšanas noteiktu iespējamās daļiņas un krāsas izmaiņas. Ja krāsa ir mainījusies vai ir daļiņas, izmetiet zāles.

Infūzijas šķīduma sagatavošana

Aprēķiniet devu, kopējo nepieciešamo lekanemaba šķīduma daudzumu un flakonu skaitu, kas nepieciešams atbilstoši pacienta faktiskajai ķermeņa masai. Visos flakonos lekanemaba koncentrācija ir 100 mg/ml.

Ievelciet nepieciešamo lekanemaba daudzumu no flakona(-iem) un pievienojiet 250 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Uzmanīgi apgrieziet infūzijas maisu ar atšķaidīto lekanemaba šķīdumu, lai to pilnībā sajauktu. Nekratiet.

Ir apstiprināts, ka infūzijas maisi no polipropilēna, polivinilhlorīda, koekstrudēta poliolefīna/poliamīda vai etilēna/propilēna kopolimēra ir piemēroti lekanemaba lietošanai.

Pēc atšķaidīšanas ieteicams izlietot nekavējoties.

Infūzijas šķīduma ievadīšana

Pirms infūzijas ļaujiet atšķaidītajam lekanemaba šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ievadiet visu lekanemaba apjomu intravenozi aptuveni vairāk nekā 1 stundas laikā, izmantojot intravenozu sistēmu ar integrētu 0,2 mikronu filtru, kas piesaista maz proteīnu (saderīgi filtra materiāli ir politetrafluoretilēns, poliētersulfons, polikarbonāts, polivinilidēndifluorīds, polipropilēns, poliuretāns un polisulfons). Izskalojiet infūzijas caurulīti, lai nodrošinātu, ka ir ievadīts viss lekanemabs.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Vācija
e-pasts: medinfo_de@eisai.net

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/24/1891/001

EU/1/24/1891/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2025. gada 15. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Biogen International GmbH
Attisholzstrasse 11
Luterbach
So
4542
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka pirms *LEQEMBI* laišanas tirgū visās dalībvalstīs visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt *LEQEMBI*, un pacientiem, kuri tās varētu

lietot, ir piekļuve / tiek nodrošināta tālāk norādītā izglītojošā pakete, par kuru jāvienojas ar šo valstu kompetentajām iestādēm.

- **Norādes veselības aprūpes speciālistiem**

Norādēs veselības aprūpes speciālistiem ir jāiekļauj tālāk minētie galvenie elementi:

- paziņojums, kurā norādīts, ka ir kontrolētas piekļuves programma;
- paziņojums, ka ārstiem jānodrošina pacienti piedalīties reālās klīniskās prakses datu vākšanā (piem., reģistros);
- kontrindikācijas;
- informācija par *ARIA*, ieskaitot par to, kas ir *ARIA*, kāda ir sastopamība un simptomi (*ARIA-E* un *ARIA-H* (mikroasiņošana un virspusēja sideroze);
- *ARIA* cerebrālā asiņošana, kuras diametrs ir >1 cm, tostarp informācija par to, par tās sastopamību un vienlaikus lietotām antitrombotiskām zālēm;
- pasākumi, kas jāveic pirms ārstēšanas, tostarp sākotnējā MR skenēšana un *APOE4* testēšana;
- informācija par to, kā identificēt un kontrolēt *ARIA*, izmantojot MR uzraudzību, radiogrāfiskās smaguma pakāpes kritērijus un ārstēšanas ieteikumus (var piemērot, pamatojoties uz klīnisko praksi valstī);
- pacientiem, kuri ir homozigoti *APOE4* gēna nēsātāji, ir lielāka *ARIA* sastopamība, ja viņus ārstē ar monoklonālām antivielām, kuras vērstas pret agregētām Aβ formām, tajā skaitā ar lekanemabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir heterozigoti *APOE4* gēna nēsātāji vai kuri nav šī gēna nēsātāji; lekanemabs nav indicēts lietošanai pacientiem, kuri ir homozigoti *APOE4* gēna nēsātāji;
- paziņojums par to, ka *ARIA-E* var izraisīt fokālu neiroloģisku deficītu, kas var imitēt išēmisko insultu;
- pacientam / aprūpētājam ir jānodrošina lietošanas instrukcija un pacienta kartīte;
- atgādinājums par to, kā un kur ziņot par blakusparādībām;
- saraksts ar testiem, kas jāveic pacienta sākotnējai atasei;
 - pacientam ir klīniska MCI diagnoze Alzheimeras slimības vai vieglas Alzheimeras slimības dēļ, tostarp amiloīda beta patoloģijas dēļ; nesen (pēdējo 6 mēnešu laikā) ir veikta sākotnējā smadzeņu MR skenēšana, pirms uzsākt ārstēšanu ar *Leqembi*;
 - *APOE ε4* (gēns) (izpratne par *APOE ε4* genotipu ir svarīga, lai identificētu pacientus, kuriem piemērota šāda ārstēšana);
 - pirms ārstēšanas iegūtajā MR attēlā nav atrades, kas liecinātu par *CAA*;
 - novērošanas MR skenēšanas vizīšu organizēšana.

- **Pacienta kartīte**

Pacienta kartītē iekļauj šādi galvenie elementi:

- lūgums izlasīt lietošanas instrukciju;
- kopsavilkums par to, kādam nolūkam lieto *Leqembi*;
- informācija par to, ka ārstēšanu ar *Leqembi* nedrīkst sākt pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju;
- informācija par to, kā *Leqembi* tiek ievadīts, informācija par lietošanas laika pārvaldību un informācija par MR skenēšanas nepieciešamību un veikšanas reižu skaitu;
- brīdinājuma ziņojums ārstiem, kuri jebkurā laikā ārstē pacientu, tostarp neatliekamās situācijās, par to, ka pacients lieto lekanemabu;
- drošuma problēmu pazīmes un simptomi un norādes par to, kad lūgt veselības aprūpes speciālista palīdzību.

- **Kontrolētas piekļuves programma**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas par kontrolētās piekļuves programmas elementiem ar katras valsts kompetento iestādi, kā arī šī programma jāīsteno valstī, lai nodrošinātu, ka kontrolētās piekļuves programma sekmē drošu un efektīvu lekanemaba lietošanu un novērš nepareizu lietošanu.

Kontrolētās piekļuves programma ietver tālāk norādītos galvenos principus, kas tiks iekļauti visās dalībvalstu sistēmās. Tie ir:

- visi veselības aprūpes speciālisti tiek atsevišķi reģistrēti, pirms viņi var iekļaut pacientus *CAP*. Veselības aprūpes speciālistu reģistrācijas procesā būs nepieciešams apliecinājums par to, ka viņiem ir izsniegtas Norādes veselības aprūpes speciālistiem un zāļu apraksts un ka viņi tos saprot, kā arī ka viņi atbilst prasībām, lai saņemtu zāļu parakstīšanas ar ierobežojumiem statusu (aprakstīts zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā);
- visu pacientu ārstēšana jāuzsāk, izmantojot obligāto centrālo reģistrācijas sistēmu. Sistēma nodrošinās atbilstošu un būtisku informāciju norādītajos datu laukos (piemēram, amiloīdu patoloģija, MCI vai viegla AD forma, APOE4 genotips, MR, cerebrālā asiņošana anamnēzē, antikoagulantu terapija, pacienta kartīte un PIL, apstiprinājums par riskiem), pirms jebkuram pacientam tiek uzsākta pirmā lekanemaba infūzija.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
ES lekanemaba pacientu pētījums	Protokola iesniegšana: 2025. gada aprīlis Progresa ziņojumi: katru gadu, sākot no 2027. gada

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

lecanemab

200 mg/2 ml

500 mg/5 ml

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS

Katrs ml šķīduma satur 100 mg lecanemaba.

Viens 2 ml flakons satur 200 mg lecanemaba.

Viens 5 ml flakons satur 500 mg lecanemaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: arginīna hidrochlorīds, histidīns, histidīna hidrochlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 2 ml

1 flakons ar 5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

Pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atšķaidīšanas zāles ir jāizlieto nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt un nekratīt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1891/001 200 mg flakons
EU/1/24/1891/002 500 mg flakons

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
lecanemab
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg/2 ml
500 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai lecanemab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi vienmēr nēsāt līdz pacienta kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *LEQEMBI* un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *LEQEMBI* lietošanas
3. Kā lietot *LEQEMBI*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *LEQEMBI*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *LEQEMBI* un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir *LEQEMBI*

LEQEMBI satur aktīvo vielu lecanemabu. Tas pieder zāļu grupai demences novēršanai, ko lieto Alzheimeras slimības ārstēšanai. Lekanemabs ir monoklonāla antivielā. Šīs zāles darbojas kā antivielas, ko dabiski izstrādā Jūsu organisms. Tās iedarbojas, piesaistoties kaitīgiem mērķa proteīniem un stimulējot organisma imūnsistēmu, lai atbrīvotos no šiem proteīniem. Lekanemabs sasaistās ar proteīnu, ko sauc par *amiloīdu beta* un kurš ir iesaistīts Alzheimeras slimības izraisīšanā.

Kas var lietot *LEQEMBI*

LEQEMBI lieto, lai ārstētu vieglus kognitīvus traucējumus un vieglu demenci, ko izraisījusi Alzheimeras slimība (Alzheimeras slimība sākotnējā stadijā), pieaugušiem pacientiem, kuriem ir viena gēna, ko sauc par apolipoproteīnu E4, kas pazīstams arī kā ApoE4, kopija, un pieaugušiem pacientiem, kuriem nav šāda gēna. Jūsu ārsts veiks pārbaudes, lai pārliecinātos, ka *LEQEMBI* Jums ir piemērots.

Kā *LEQEMBI* darbojas

Alzheimeras slimība ietekmē galvas smadzenes. Amiloīda beta agregāti bojā galvas smadzeņu šūnas un neļauj tām normāli funkcionēt. Tas beigu beigās izraisa atmiņas, domāšanas un uzvedības traucējumus. Alzheimeras slimības simptomi dažādiem pacientiem var atšķirties. Simptomi parasti attīstās lēni un laika gaitā pastiprinās, līdz kļūst pietiekami smagi, lai traucētu veikt ikdienas darbības.

LEQEMBI darbojas, saistoties pie agregātiem un samazinot to apjomu. Pacientiem ar viegliem kognitīviem traucējumiem *LEQEMBI* var palēnināt demences rašanos. Pacientiem ar vieglu demenci *LEQEMBI* var palēnināt smagāku simptomu attīstību.

2. Kas Jums jāzina pirms *LEQEMBI* lietošanas

Nelietojiet *LEQEMBI* šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret lecanemabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir asiņošanas traucējumi, kas netiek kontrolēti;

- ja Jūsu magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējuma (medicīniskās attēlveidošanas paņēmieni, kurā izmanto magnētisko lauku un datora ģenerētus radioviļņus, lai izveidotu Jūsu ķermeņa orgānu un audu detalizētus attēlus) smadzeņu skenēšanas attēli liecina par nelieliem asiņošanas punktiem vai šķidrumu smadzenēs, vai ja ir pierādījumi par plašāku asiņošanu pagātnē;
- ja saņemat zāles (ko sauc par antikoagulantiem), lai novērstu asins recekļu veidošanos.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alerģiskas reakcijas

Nekavējoties informējiet veselības aprūpes speciālistu, kurš Jums ievada LEQEMBI, ja Jums rodas alerģiska reakcija LEQEMBI ievadīšanas laikā vai neilgi pēc tās. Alerģiskas reakcijas pazīmes skatīt 4. punktā.

Ar amiloīdu saistītas attēlveidošanas patoloģijas (ARIA)

LEQEMBI var izraisīt blakusparādības, ko sauc par ar amiloīdu saistītām attēlveidošanas patoloģijām jeb ARIA. Ir divi galvenie ARIA veidi:

- šķidruma uzkrāšanās vienā vai vairākās smadzeņu zonās (ARIA-E);
- asiņošanas punkti smadzenēs vai uz smadzeņu virsmas (ARIA-H).

Vairumam cilvēku ar ARIA nav simptomu. Tomēr ARIA simptomi var parādīties 2 no 100 cilvēkiem, un nelielam skaitam cilvēku (mazāk nekā 1 cilvēkam no 100) ARIA simptomi var izraisīt nopietnu vai pat letālu iznākumu.

ARIA simptomi var ietvert galvassāpes, apjukumu, reiboni, neskaidru redzi, nelabuma sajūtu (sliktu dūšu), grūtības staigāt vai krampjus (lēkmes).

Steidzami sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

ARIA var redzēt smadzeņu MR skenēšanas attēlos.

Jūsu ārsts noorganizēs MR skenēšanu pirms 3., 5., 7. un 14. LEQEMBI devas. Tā ir regulāra drošuma uzraudzība, lai pārbaudītu, vai Jums nav ARIA. Ārstēšanas laikā jebkurā brīdī var veikt papildu skenēšanu, ja Jūsu ārsts uzskata, ka tā Jums vajadzīga.

Atkarībā no Jūsu MR skenēšanas rezultātiem ārsts uz laiku vai pavisam var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar LEQEMBI.

ARIA ģenētiskie riska faktori

Dažiem cilvēkiem ir gēns, ko sauc par apolipoproteīnu E4, kas pazīstams arī kā ApoE4. Tas nozīmē, ka viņiem var būt augstāks ARIA risks. Jūsu ārsts var nosūtīt Jūs ApoE4 ģenētiskā testa veikšanai, lai noteiktu, vai Jums ir šis gēns un augstāks ARIA risks.

Zāles trombu novēršanai vai šķīdināšanai

Lietojot LEQEMBI pacientiem, kuri lieto zāles trombu veidošanās novēršanai (antikoagulantu) vai šķīdināšanai (trombolītiski līdzekļi), palielinās lielāka izmēra asinsizplūdumu (cerebrālās asiņošanas) risks. Pastāstiet savam ārstam, ka Jūs ārstē ar LEQEMBI, pirms saņemat jebkādas zāles, lai novērstu trombu veidošanos vai šķīdinātu tos. LEQEMBI var lietot kopā ar aspirīnu un citām zālēm, kas novērš asins šūnu salīpšanu (antiagreganti).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas ir ļoti bieža blakusparādība, kas var būt smaga (simptomus skatīt 4. punktā). Ja Jums ir ar infūziju saistīta reakcija, iespējams, Jums pirms infūzijām dos zāles, lai

samazinātu iespēju, ka Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija. Šīs zāles var ietvert antihistamīnus, paracetamolu, pretiekaisuma zāles un steroidus. Pēc pirmās infūzijas Jūs novēros 2,5 stundas, lai novērotu, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes.

Autosomāli dominanta Alzheimer slimība un pieaugušie ar Dauna sindromu

LEQEMBI lietošana autosomāli dominantas Alzheimer slimības ārstēšanā un pieaugušo ar Dauna slimību ārstēšanā nav pētīta.

Mini insults (transitoriska išēmiska lēkme, TIA), insults vai krampji

Pirms LEQEMBI lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijis mini insults (TIA), insults vai krampji (lēkmes) pēdējo 12 mēnešu laikā. LEQEMBI lietošana pacientiem, kuriem ir bijis mini insults, insults vai krampji, nav pētīta.

Pacienti ar ierobežotu imūnsistēmas atbildes reakciju vai pacienti, kuri lieto imūnsupresantus

Pirms LEQEMBI lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir imunoloģiski traucējumi vai ja lietojat citas injicējamās zāles vai zāles, kas kavē imūnsistēmas darbību. LEQEMBI lietošana pacientiem, kuriem ir nomākta imūnsistēmas darbība, nav pētīta.

Bērni un pusaudži

LEQEMBI nav paredzēts lietot bērniem un pusaudžiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un LEQEMBI

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja:

- lietojat zāles (ko sauc par antikoagulantiem), lai novērstu asins recekļu veidošanos. LEQEMBI nedrīkst lietot kopā ar šīm zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai LEQEMBI kaitēs Jūsu nedzimušajam bērnam.

Ja esat sievietē, kurai varētu iestāties grūtniecība, ārstēšanas ar LEQEMBI laikā un līdz pat 2 mēnešus pēc pēdējās LEQEMBI devas ievadīšanas Jums jālieto kontracepcija. Grūtniecības neesamība tiks pārbaudīta pirms ārstēšanas saņemšanas.

Ja LEQEMBI lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, pastāstiet savam ārstam. LEQEMBI lietošana nav ieteicama, ja esat grūtniece.

Ja barojat bērnu ar krūti, Jūs un Jūsu ārsts varat apspriest, vai Jums jāturpina barošana ar krūti vai ārstēšana. Nav zināms, vai LEQEMBI izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot LEQEMBI, dažiem pacientiem var rasties tādi simptomi kā reibonis un apjukums. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja LEQEMBI lietošanas dēļ Jums rodas blakusparādības, vaicāriet ārstam, vai varat turpināt vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

LEQEMBI satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,5 mg polisorbāta katrā 1 ml LEQEMBI. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

Šīs zāles nesatur nātriju, bet koncentrāts ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda šķīdumu, kas jāņem vērā, nosakot nātrija dienas patēriņu.

Pacienta kartīte

Galvenos šīs lietošanas instrukcijas vēstījumus varēsiet skatīt arī pacienta kartītē, ko Jums iedos Jūsu ārsts. Ir svarīgi vienmēr saglabāt šo pacienta kartīti un uzrādīt to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.

3. Kā lietot LEQEMBI

LEQEMBI Jums ievadīs veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Deva

Ieteicamā deva ir 10 miligrami uz kilogramu Jūsu ķermeņa masas (mg/kg). Šīs zāles jālieto reizi divās nedēļās.

LEQEMBI ievada pilienu veidā (adata tiek ievadīta vēnā), un to arī sauc par intravenozu (i.v.) infūziju. Katra infūzija ilgst aptuveni 1 stundu.

Ja esat aizmirsis lietot LEQEMBI

Ja esat izlaidis LEQEMBI infūziju, konsultējieties ar savu ārstu, lai pēc iespējas ātrāk vienotos par to. Negaidiet līdz nākamajai plānotajai infūzijai.

Kad pārtraukt lietot LEQEMBI

Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku vai pastāvīgi pārtraukt ārstēšanu atkarībā no Jūsu klīnisko pārbažu rezultātiem, ja Jums rodas ARIA vai citas blakusparādības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot LEQEMBI, ir novērotas šādas blakusparādības.

Smagas blakusparādības

Līdz 1 no 10 cilvēkiem var rasties tālāk norādītās blakusparādības.

- Alerģiska reakcija šo zāļu lietošanas laikā vai neilgi pēc tam. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir pietūkums zem ādas, apgrūtināta elpošana, ko izraisa elpceļu sašaurināšanās, smaga, potenciāli dzīvībai bīstama alerģiska reakcija, izsitumi un galvassāpes.

Līdz 1 no 100 cilvēkiem var rasties tālāk norādītās blakusparādības.

- Lielas smadzeņu zonas, kur notiek asiņošana (sauc par cerebrālo asiņošanu). Tas var izraisīt tādus simptomus kā stipras galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes vai insultu.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums ir šīs blakusparādības.

Citas blakusparādības

Vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem var rasties tālāk norādītās blakusparādības.

- Ar infūziju saistītas reakcijas. Pazīmes ietver drudzi, gripai līdzīgus simptomus, piemēram, drebuļus, ķermeņa sāpes, trīci un sāpes locītavās, nelabuma sajūtu (sliktu dūšu), nelabumu (vemšanu), zemu asinsspiedienu, augstu asinsspiedienu vai zemu skābekļa līmeni asinīs, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai elpas trūkumu, izmaiņas sirdsdarbības ātrumā, daudzīšanās sajūtu krūtīs vai nemieru.

- Galvassāpes.
- ARIA. ARIA pazīmes ir galvassāpes, apjukums, reibonis, neskaidra redze, nelabuma sajūta (slikta dūša), grūtības staigāt vai krampji (lēkmes). ARIA-H, kas ir viens no diviem galvenajiem ARIA tipiem, ir saistīts ar nelielām asiņošanas vietām smadzenēs.

Līdz 1 no 10 cilvēkiem var rasties tālāk norādītās blakusparādības.

- Aizkavētas alergiskas reakcijas. Pazīmes ietver izsitumus, galvassāpes, tekošu degunu un matu izkrišanu.
- ARIA-E, kas saistīts ar īslaicīgu šķidruma uzkrāšanos vienā vai vairākos smadzeņu apgabalos. ARIA pazīmes skatiet iepriekš.
- Patoloģisks sirds ritms (to sauc par priekškambaru mirdzēšanu). Pazīmes ietver neregulāru sirdsdarbības ātrumu (pārāk ātra sirdsdarbība vai plandīšanās krūškurvī), sāpes krūškurvī, elpas trūkumu, reiboni vai ģīboņa sajūtu, nogurumu vai apgrūtinātu fizisko aktivitāšu veikšanu.
- Nelabuma sajūta (slikta dūša).

Konsultējieties ar ārstu par to, kā kontrolēt šīs blakusparādības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LEQEMBI

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējumā pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt ledusskapī (2 – 8 °C). Nesasaldēt vai nekraīt.
- Pēc atšķaidīšanas ieteicams izlietot nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc sagatavošanas ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas paņēmieni nenovērš mikrobiālā piesārņojuma risku, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavotais šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LEQEMBI satur

- Aktīvā viela ir lekanemabs. Katrs ml koncentrāta satur 100 mg lekanemaba.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, arginīna hidrohlorīds un polisorbāts 80.

LEQEMBI ārējais izskats un iepakojums

LEQEMBI ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Katra kastīte satur 1 flakonu ar 2 ml koncentrāta vai 1 flakonu ar 5 ml koncentrāta. Koncentrāts ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Vācija

e-pasts: medinfo_de@eisai.net

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību

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 GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

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)

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Skatīt 3. punktu, lai uzzinātu par šo zāļu devām.

Sagatavošanas instrukcija

LEQEMBI ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

LEQEMBI ir koncentrāts, kas pirms infūzijas jāatšķaida.

Devas aprēķināšana

Var būt nepieciešama vairāk nekā viens LEQEMBI koncentrāta flakons, lai pacientam ievadītu visu devu.

Pacienta noteiktā deva ir norādīta mg/kg (skatīt 3. punktu). Pamatojoties uz nozīmēto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu.

Kopējā LEQEMBI deva mg = pacienta ķermeņa masa (kg) × nozīmētā deva mg/kg.

LEQEMBI koncentrāta apjoms devas sagatavošanai (ml) = kopējā deva mg, ko dala ar 100 (LEQEMBI koncentrāta stiprums ir 100 mg/ml).

LEQEMBI infūzijas sagatavošana

Sagatavojot LEQEMBI atšķaidīto šķīdumu intravenozai infūzijai, jāizmanto aseptisks paņēmieni.

- Pārbaudiet, vai LEQEMBI šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz necaurspīdīgs (opalescējošs), bezkrāsains līdz bāli dzeltens.
- Ievelciet nepieciešamo LEQEMBI daudzumu no flakona(-iem) un pievienojiet 250 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
- Uzmanīgi apgrieziet infūzijas maisu ar atšķaidīto LEQEMBI šķīdumu, lai to pilnībā sajauktu. Nekratiet.
- Ir apstiprināts, ka infūzijas maisi no polipropilēna, polivinilhlorīda, koekstrudēta poliolefīna/poliamīda vai etilēna/propilēna kopolimēra ir piemēroti lekanemaba lietošanai.
- Pēc atšķaidīšanas ieteicams izlietot nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc sagatavošanas ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas paņēmieni nenovērš mikrobiālā piesārņojuma risku, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavotais šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.
- Pirms infūzijas ļaujiet atšķaidītajam LEQEMBI šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas veids

LEQEMBI ir paredzēta tikai intravenozai lietošanai.

LEQEMBI pirms intravenozās infūzijas atšķaida (saskaņā ar iepriekš sniegtajiem sagatavošanas norādījumiem).

Atšķaidītās zāles vizuāli jāpārbauda, lai pirms lietošanas noteiktu krāsas izmaiņas un daļiņas. Nelietot, ja ir mainījusies krāsa vai ir redzamas necaurspīdīgas daļiņas.

Atšķaidīto šķīdumu ievada pa intravenozu sistēmu aptuveni 1 stundas laikā. Ieteicams izmantot sterilu 0,2 mikronu integrētu filtru, kas piesaista maz proteīnu (saderīgi filtra materiāli ir politetrafluoretilēns, poliētersulfons, polikarbonāts, polivinilidēndifluorīds, polipropilēns, poliuretāns un polisulfons).