

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LEQEMBI 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 100 mg lecanemab.

1 injectieflacon van 5 ml bevat 500 mg lecanemab (500 mg/5 ml)

1 injectieflacon van 2 ml bevat 200 mg lecanemab (200 mg/2 ml)

Lecanemab is een recombinant gehumaniseerd immunoglobuline gamma 1 (IgG1) monoklonaal antilichaam (mAB), met recombinant-DNA-techniek geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster.

Hulpstoffen met bekend effect

1 injectieflacon van 2 ml bevat 1,0 mg polysorbaat 80 (E433).

1 injectieflacon van 5 ml bevat 2,5 mg polysorbaat 80 (E433).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Doorzichtige tot licht ondoorschijnende, kleurloze tot bleekgele oplossing.

De oplossing heeft een pH van ongeveer 5,0 en een osmolaliteit van 350-430 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leqembi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve beperkingen en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer) die geen drager zijn van apolipoproteïne E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) of hier heterozygoot voor zijn, met bevestigde amyloïde pathologie (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en plaatsvinden onder toezicht van artsen die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van de ziekte van Alzheimer met tijdige toegang tot beeldvorming met magnetische resonantie (MRI). Infusies met lecanemab moeten worden toegediend door bevoegde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die zijn getraind om infusiegerelateerde reacties te monitoren, te herkennen en te behandelen.

Patiënten die worden behandeld met lecanemab moeten de patiëntenkaart krijgen en worden geïnformeerd over de risico's van lecanemab (zie ook de bijsluiter).

Testen op ApoE4

Het ApoE4-genotype moet worden beoordeeld met een CE-gemarkeerd *in-vitro* diagnosticum (IVD) met het overeenkomende beoogde doel. Als er geen CE-gemarkeerd IVD beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

Testen op de ApoE ϵ 4-status moet plaatsvinden voorafgaand aan de start van de behandeling met lecanemab om het risico op het ontwikkelen van ARIA in te kunnen schatten (zie rubriek 4.1 en 5.1). Voorafgaand aan het testen moeten de patiënten geschikte informatie hebben ontvangen en toestemming hebben gegeven volgens nationale of plaatselijke richtlijnen, al naar gelang van toepassing.

Dosering

De aanbevolen dosis lecanemab is 10 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als intraveneuze (IV) infusie eenmaal elke 2 weken.

Behandeling met lecanemab moet worden gestaakt wanneer de patiënt matig ernstige ziekte van Alzheimer ontwikkelt.

Tijdens de behandeling met lecanemab moet ongeveer om de 6 maanden de cognitieve functie worden getest en moeten de klinische symptomen worden beoordeeld. De cognitieve test en progressie van symptomen moeten worden gebruikt om te beoordelen of de patiënt matig ernstige Alzheimerdementie heeft ontwikkeld en/of dat het klinische beloop er op een andere manier op wijst dat lecanemab geen werkzaamheid heeft laten zien in de patiënt en om als basis te dienen voor het besluit of de behandeling met lecanemab moet worden stopgezet.

Monitoren op amyloïdgerelateerde afwijkingen bij beeldvormend onderzoek (ARIA, Amyloid Related Imaging Abnormalities)

Lecanemab kan ARIA veroorzaken, gekenmerkt als ARIA met oedeem (ARIA-E), wat kan worden waargenomen op MRI als hersenoedeem of sulcale effusies, en ARIA met hemosiderinedepositie (ARIA-H), waaronder microbloedingen en oppervlakkige siderose. Naast ARIA zijn intracerebrale bloedingen met een diameter van meer dan 1 cm opgetreden bij patiënten die werden behandeld met lecanemab.

Er moet een recente (binnen 6 maanden) hersen-MRI beschikbaar zijn als baseline voorafgaand aan de start van de behandeling met lecanemab om te beoordelen op vooraf bestaande ARIA. Maak een MRI voorafgaand aan de 5^e, 7^e en 14^e infusie. Als een patiënt op enig moment tijdens de behandeling symptomen krijgt die wijzen op ARIA, moet een klinische beoordeling worden uitgevoerd, waaronder een MRI (zie rubriek 4.4).

Aanbevelingen voor dosisonderbrekingen of stopzetten van de behandeling bij patiënten met ARIA

ARIA-E

Toediening mag worden voortgezet bij asymptomatische, radiografisch milde gevallen van ARIA-E. Onderbreek de toediening bij alle symptomatische of radiografisch matige of ernstige ARIA-E. Er moet 2 tot 4 maanden na de eerste vaststelling een vervolg-MRI worden gemaakt om te beoordelen op herstel. Wanneer de MRI radiografisch herstel toont en symptomen, indien aanwezig, zijn verdwenen, dient de toediening te worden hervat op geleide van het klinische oordeel. Zie tabel 1 voor radiografische ernst op MRI (zie rubriek 4.4).

Gebruik het klinische oordeel bij de overweging of toediening wel of niet moet worden hervat bij patiënten met terugkerende ARIA-E. Na het tweede optreden van symptomatische of radiografisch matige of ernstige ARIA-E moet de behandeling met lecanemab worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

ARIA-H

Toediening mag worden voortgezet bij asymptomatische, radiografisch milde gevallen van ARIA-H. Onderbreek de toediening bij alle symptomatisch milde of matige of radiografisch matige ARIA-H. Er moet 2 tot 4 maanden na de eerste vaststelling een vervolg-MRI worden gemaakt om te beoordelen op stabilisatie. Wanneer de MRI radiografische stabilisatie toont en symptomen, indien aanwezig, zijn verdwenen, dient de toediening te worden hervat op geleide van het klinische oordeel (zie rubriek 4.8). In het geval van radiografisch of symptomatisch ernstige ARIA-H moet de behandeling met lecanemab permanent worden gestaakt. Zie tabel 1 voor radiografische ernst op MRI (zie rubriek 4.4).

Intracerebrale bloeding

Lecanemab moet permanent worden gestaakt als een intracerebrale bloeding met een diameter van meer dan 1 cm optreedt.

Uitgestelde of gemiste doses

Als een infusie wordt gemist, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.1).

Verminderde nierfunctie

Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van lecanemab bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Lecanemab is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Lecanemab wordt toegediend als een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 1 uur, eenmaal elke 2 weken. Na de eerste infusie dienen patiënten gedurende ongeveer 2,5 uur na afronding van de infusie te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

Lecanemab wordt voorafgaand aan de intraveneuze infusie verdund.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een bloedstollingstoornis die niet voldoende onder controle is.

Voorafgaand aan de behandeling op MRI zichtbare eerdere intracerebrale bloeding, meer dan 4 microbloedingen, oppervlakkige siderose of vasogeen oedeem, of andere bevindingen die wijzen op cerebrale amyloïde angiopathie (CAA) (zie rubriek 4.4).

Behandeling met lecanemab mag niet worden gestart bij patiënten die doorlopende antistollingsbehandeling krijgen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Programma voor gecontroleerde toegang en registratie

Om het veilig en effectief gebruik van lecanemab te bevorderen, moet de start van de behandeling bij alle patiënten plaatsvinden via een centraal registratiesysteem dat is geïmplementeerd als onderdeel van een programma voor gecontroleerde toegang.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, bronchospasme en anafylaxie, zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met lecanemab en kunnen ernstig zijn. Stop de infusie direct bij de eerste waarneming van tekenen of symptomen die passen bij een overgevoeligheidsachtige reactie en start passende behandeling (zie rubriek 4.2).

Amyloïd-bèta pathologie

De aanwezigheid van amyloïd-bèta pathologie moet worden bevestigd via een geschikte test voorafgaand aan de start van de behandeling.

Amyloïdgerelateerde afwijkingen bij beeldvormend onderzoek (ARIA)

ARIA kan spontaan optreden bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. ARIA-H komt meestal voor in verband met een optreden van ARIA-E.

ARIA komt meestal vroeg in de behandeling voor en is doorgaans asymptomatisch, hoewel ernstige en levensbedreigende voorvallen, waaronder een insult en status epilepticus, zich in zeldzame gevallen kunnen voordoen. Wanneer aanwezig, kunnen gemelde symptomen die verband houden met ARIA onder andere hoofdpijn, verwardheid, visusveranderingen, duizeligheid, misselijk zijn en loopproblemen omvatten. Ook kunnen focale neurologische problemen optreden. Bij patiënten die ARIA kregen bij gebruik van placebo of lecanemab, kreeg 1/3 terugkerende ARIA. Na een eerste voorval van ARIA komt opnieuw optreden hiervan na hervatten van de behandeling met lecanemab zeer vaak voor (zie rubriek 4.8). Symptomen waarmee ARIA gepaard gaat, herstellen meestal in de loop van de tijd (zie rubriek 4.8).

Het risico op ARIA, inclusief symptomatische en ernstige ARIA, is verhoogd bij homozygote dragers van apolipoproteïne E ε4 (ApoE ε4) (zie rubriek 4.8). Naast ARIA zijn intracerebrale bloedingen met een diameter van meer dan 1 cm opgetreden bij patiënten die werden behandeld met lecanemab.

Weeg het voordeel van lecanemab voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer af tegen het mogelijke risico op ernstige bijwerkingen gerelateerd aan ARIA bij de besluitvorming over de start van de behandeling met lecanemab (zie rubriek 4.8).

Monitoren op ARIA

Een MRI bij baseline en periodieke monitoring met MRI worden aanbevolen. Verhoogde klinische alertheid op ARIA is aanbevolen tijdens de eerste 14 weken van de behandeling met lecanemab. Als een patiënt symptomen heeft die wijzen op ARIA (zie rubriek 4.8), moet een klinische beoordeling plaatsvinden, inclusief aanvullend MRI-onderzoek (zie rubriek 4.2).

Radiografische bevindingen

De radiografische ernst van ARIA in verband met lecanemab werd geclassificeerd volgens de criteria in tabel 1.

Tabel 1: MRI-classificatiecriteria voor ARIA

Type ARIA	Radiografische ernst ¹		
	Mild	Matig	Ernstig
ARIA-E	Hyperintensiteit met FLAIR beperkt tot witte stof in sulcus en/of cortex/subcortex op één locatie < 5 cm.	Hyperintensiteit met FLAIR van 5 tot 10 cm in enkelvoudige grootste dimensie, of betrokkenheid van meer dan 1 plek, elk met een afmeting van < 10 cm.	Hyperintensiteit met FLAIR van > 10 cm met bijbehorende gyrale zwelling en sulcale aantasting. Een of meer afzonderlijke/onafhankelijke plaatsen met betrokkenheid kunnen worden opgemerkt.
ARIA-H microbloeding	≤ 4 nieuwe voorvallen van microbloedingen	5 tot 9 nieuwe voorvallen van microbloedingen	10 of meer nieuwe voorvallen van microbloedingen
ARIA-H oppervlakkige siderose	1 focaal gebied met oppervlakkige siderose	2 focale gebieden met oppervlakkige siderose	> 2 gebieden met oppervlakkige siderose

¹ Radiografische ernst wordt gedefinieerd door het totale aantal nieuwe microbloedingen ten opzichte van baseline of het totale aantal gebieden met oppervlakkige siderose.

Voor patiënten met asymptomatische radiografische bevindingen van ARIA-E wordt verhoogde klinische alertheid op symptomen van ARIA aanbevolen (zie rubriek 4.8 voor symptomen). Maak aanvullende MRI's na 1 tot 2 maanden om te beoordelen op herstel of eerder als zich symptomen voordoen.

Dragerstatus van ApoE ε4 en risico op ARIA

Bij patiënten die worden behandeld met lecanemab en die homozygote dragers van ApoE ε4 zijn, komt ARIA, waaronder symptomatische ernstige en terugkerende ARIA, vaker voor vergeleken met heterozygote dragers en niet-dragers (zie rubriek 4.8). Lecanemab is niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten die homozygoot zijn (zie rubriek 4.1).

Verhoogd risico op intracerebrale bloedingen

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het overwegen van het gebruik van lecanemab bij patiënten met factoren die wijzen op een verhoogd risico op intracerebrale bloedingen.

Intracerebrale bloedingen met een diameter van meer dan 1 cm, waaronder fatale voorvallen, zijn waargenomen bij patiënten die zowel lecanemab als antistollingsmiddelen gebruikten of bij patiënten die trombolytica kregen tijdens de behandeling met lecanemab. Verder moet voorzichtigheid worden betracht bij het overwegen van de toediening van antistollingsmiddelen aan een patiënt die al behandeld wordt met lecanemab,

Gelijktijdige antitrombotische geneesmiddelen

In klinische onderzoeken was het gebruik van antitrombotische geneesmiddelen (aspirine, andere plaatjesaggregatieremmers of antistollingsmiddelen) bij baseline toegestaan wanneer de patiënt een stabiele dosis gebruikte. De meerderheid van blootstellingen aan antitrombotische geneesmiddelen betrof blootstelling aan aspirine. Er is geen verhoogd risico op ARIA of intracerebrale bloedingen waargenomen bij het gebruik van plaatjesaggregatieremmers.

Omdat intracerebrale bloedingen zijn waargenomen bij patiënten die zowel lecanemab als antistollingsmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.8) en bij patiënten die trombolytica kregen tijdens de behandeling met lecanemab, moet extra voorzichtigheid worden betracht bij het overwegen van de toediening van antistollingsmiddelen of een trombolyticum (bijv. weefselplasminogeenactivator) aan een patiënt die al behandeld wordt met lecanemab.

- Als antistolling moet worden gestart tijdens de behandeling met lecanemab (bijv. optreden van arteriële trombose, acute longembolie of andere levensbedreigende indicaties), moet de

behandeling met lecanemab worden onderbroken. Lecanemab kan opnieuw worden gestart als antistolling niet langer medisch geïndiceerd is. Het gelijktijdig gebruik van aspirine en andere plaatjesaggregatiemmers is toegestaan.

- In de klinische onderzoeken was slechts beperkte blootstelling aan trombolytica, maar het risico op ernstige intracranële bloedingen als gevolg van gelijktijdig gebruik is aannemelijk. Gebruik van trombolytica moet worden vermeden, uitgezonderd in direct levensbedreigende situaties zonder alternatieve behandeling (bijv. longembolie met hemodynamische instabiliteit) wanneer de voordelen zwaarder wegen dan de risico's.
- Omdat ARIA-E focale neurologische problemen kan veroorzaken die kunnen lijken op een ischemische beroerte, moeten behandelende artsen overwegen of dergelijke symptomen veroorzaakt zouden kunnen worden door ARIA-E voordat ze een trombolytische behandeling geven aan een patiënt die wordt behandeld met lecanemab.

Behandeling met lecanemab mag niet worden gestart bij patiënten die een doorlopende antistollingsbehandeling krijgen (zie rubriek 4.3).

Andere risicofactoren voor intracerebrale bloedingen

Patiënten werden geëxcludeerd van inschrijving in onderzoek 301 als ze bevindingen op neurologische beeldvorming hadden die wezen op een verhoogd risico op een intracerebrale bloeding. Deze omvatten onder andere bevindingen die duiden op CAA (eerdere cerebrale bloeding met een grootste diameter van meer dan 1 cm, meer dan 4 microbloedingen, oppervlakkige siderose, vasogeen oedeem) of andere laesies (aneurysma, vasculaire malformatie) die het risico op een intracerebrale bloeding mogelijk kunnen verhogen.

De aanwezigheid van een ApoE ε4-allel wordt in verband gebracht met CAA, wat een verhoogd risico met zich meebrengt op een intracerebrale bloeding.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties werden waargenomen in klinische onderzoeken met lecanemab (zie rubriek 4.8); de meeste hiervan waren mild of matig ernstig en traden op bij de eerste infusie. In het geval van een infusiegerelateerde reactie kan de infusiesnelheid worden verlaagd of kan de infusie worden stopgezet en kan passende behandeling worden gestart indien klinisch geïndiceerd. Profylactische behandeling met antihistaminica, paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of corticosteroïden voorafgaand aan toekomstige infusies kan worden overwogen.

Patiënten die werden geëxcludeerd in klinische onderzoeken (zie ook rubriek 5.1)

Patiënten met een voorgeschiedenis van transiënte ischemische aanvallen (TIA's), beroerte of insulten in de 12 maanden voorafgaand aan de screening werden geëxcludeerd in de klinische onderzoeken met lecanemab. De veiligheid en werkzaamheid bij deze patiënten zijn niet bekend.

Patiënten met immunologische aandoeningen die niet voldoende onder controle waren of waarvoor behandeling nodig was met immunoglobulinen, systemische monoklonale antilichamen, systemische immunosuppressiva of plasmaferese werden geëxcludeerd in de klinische onderzoeken met lecanemab, daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid bij deze patiënten niet bekend.

Patiënten met autosomaal dominante ziekte van Alzheimer of met het syndroom van Down hebben mogelijk een verhoogde kans op voorvallen van CAA en ARIA en zijn geëxcludeerd in klinische onderzoeken met lecanemab. De veiligheid en werkzaamheid van lecanemab bij deze patiënten zijn niet bekend.

Patiëntenkaart en bijsluiter

De voorschrijvend arts moet de risico's van de behandeling met lecanemab, MRI-scans en tekenen of symptomen van bijwerkingen met de patiënt bespreken en aangeven wanneer de hulp van een

beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet worden ingeroepen. De patiënt krijgt de patiëntenkaart en wordt geïnstrueerd om de kaart altijd bij zich te dragen.

Hulpstoffen met bekend effect

Verdunning met natriumchloride (0,9% fysiologische zoutoplossing) is nodig voorafgaand aan toediening. Zie de productinformatie van de natriumchlorideoplossing die als verdunning wordt gebruikt voor informatie.

Dit geneesmiddel bevat 0,5 mg polysorbaat 80 in elke 1 ml lecanemab. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Houd rekening met patiënten met bekende allergieën.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met lecanemab.

Eliminatie van lecanemab vindt waarschijnlijk plaats via normale afbraakroutes voor immunoglobulinen en de klaring zou niet beïnvloed moeten worden door gelijktijdig gebruikte kleinmoleculaire geneesmiddelen. Daarom wordt niet verwacht dat lecanemab farmacokinetische geneesmiddelinteracties zal veroorzaken met gelijktijdig toegediende middelen of hier gevoelig voor zal zijn.

Het risico op intracerebrale bloedingen tijdens behandeling met lecanemab kan verhoogd zijn bij patiënten die antistollingsbehandeling of trombolytica krijgen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden gecontroleerd voordat de behandeling met lecanemab wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis lecanemab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lecanemab bij zwangere vrouwen of gegevens uit dieronderzoek voor het beoordelen van het risico van lecanemab tijdens de zwangerschap. Van humaan IgG is bekend dat het de placenta passeert na het eerste trimester van de zwangerschap. Daarom wordt lecanemab mogelijk doorgegeven van de moeder aan de zich ontwikkelende foetus. De effecten van lecanemab op de zich ontwikkelende foetus zijn niet bekend. Lecanemab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van lecanemab in moedermelk, de effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen of de effecten van het geneesmiddel op de melkproductie.

Van humaan IgG is bekend dat het wordt uitgescheiden in moedermelk tijdens de eerste dagen na de geboorte; kort daarna neemt dit af tot lage concentraties. De effecten van deze blootstelling aan een met moedermelk gevoede zuigeling zijn niet bekend en een risico kan niet worden uitgesloten. Er dient daarom besloten te worden of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met lecanemab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met lecanemab voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van lecanemab op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lecanemab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het rijden of het bedienen van machines wanneer ze last hebben van duizeligheid of verwardheid tijdens de behandeling met lecanemab.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lecanemab is beoordeeld bij 2.203 patiënten die ten minste één dosis lecanemab kregen.

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van onderzoek 301 bij patiënten met milde cognitieve beperkingen door de ziekte van Alzheimer of milde Alzheimerdementie, kregen in totaal 898 patiënten lecanemab in de aanbevolen dosis van 10 mg/kg elke 2 weken, van wie 757 patiënten geen drager of heterozygoot waren (de geïndiceerde populatie).

Van de patiënten die werden behandeld met lecanemab was 31% (278/898) geen drager, was 53% (479/898) heterozygoot en was 16% (141/898) homozygoot. Met uitzondering van voorvallen van ARIA was het veiligheidsprofiel hetzelfde in alle genotypen.

Insulten, inclusief status epilepticus, zijn gemeld tijdens behandeling met lecanemab in de klinische onderzoeken.

In de geïndiceerde populatie waren de vaakst voorkomende bijwerkingen infusiegerelateerde reactie (26%), ARIA-H (13%), hoofdpijn (11%) en ARIA-E (9%).

Intracerebrale bloedingen met een diameter van meer dan 1 cm werden gemeld bij 0,5% (4/757) van de patiënten in onderzoek 301 na behandeling met lecanemab, vergeleken met 0,1% (1/764) van de patiënten die placebo kregen. Er zijn fatale voorvallen van intracerebrale bloeding waargenomen bij patiënten die lecanemab kregen.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen die worden vermeld in tabel 2 zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken met lecanemab.

De bijwerkingen worden weergegeven met de voorkeurstermen van MedDRA onder de systeem/orgaanklassen van MedDRA. Bijwerkingen worden gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties ¹	Vaak
	Vertraagde overgevoeligheidsreacties ^{2,3}	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	ARIA ⁴	Zeer vaak
	ARIA-H ^{5,6}	Zeer vaak
	Symptomatische ARIA-H ⁷	Vaak
	Cerebrale microbloeding ≤ 10	Zeer vaak
	Cerebrale microbloeding > 10	Vaak
	Oppervlakkige siderose	Vaak
	Intracerebrale bloeding > 1 cm	Soms
	ARIA-E ^{8,9}	Vaak
	Symptomatische ARIA-E ⁷	Vaak
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Infusiegerelateerde reacties ¹⁰	Zeer vaak

¹ Omvat angio-oedeem, bronchospasme, anafylaxie, huiduitslag en hoofdpijn.

² Omvat huiduitslag, hoofdpijn, rhinorroe, rhinitis en haarverlies.

³ Opgetreden 24 uur na infusie.

⁴ ARIA: omvat radiografische ARIA-E, symptomatische ARIA-E, radiografische ARIA-H en symptomatische ARIA-H

⁵ ARIA-H: omvat radiografische ARIA-H en symptomatische ARIA-H

⁶ ARIA-H: amyloïdgerelateerde afwijkingen bij beeldvormend onderzoek-microbloedingen en hemosiderineafzettingen; oppervlakkige siderose van centraal zenuwstelsel en cerebellaire microbloeding.

⁷ Omvat het vaak voorkomend symptoom hoofdpijn en de soms voorkomende symptomen verwardheid, visusveranderingen (diplopie, schittering, wazig gezichtsvermogen, gereduceerd scherpzien, afgenomen gezichtsvermogen), duizeligheid, misselijkheid, loopproblemen en insulsten.

⁸ ARIA-E: omvat radiografische ARIA-E en symptomatische ARIA-E

⁹ ARIA-E komt vaak voor in de geïndiceerde populatie en zeer vaak in de homozygote populatie.

¹⁰ Omvat infusiegerelateerde reactie en reactie op de infuusplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Incidentie van ARIA in de geïndiceerde populatie

In onderzoek 301 kwam symptomatische ARIA voor bij 2% (16/757) van de patiënten die lecanemab kregen en die geen drager of heterozygoot zijn. Ernstige symptomen in verband met ARIA waarvoor ziekenhuisopname nodig was, werden gemeld bij 0,4% (3/757) van de patiënten die lecanemab kregen. Klinische symptomen in verband met ARIA verdwenen bij 75% (12/16) van de patiënten tijdens de observatieperiode.

ARIA, inclusief symptomatische radiografische voorvallen, werd waargenomen bij 17% (128/757) van de patiënten die lecanemab kregen vergeleken met 7% (55/764) van de patiënten die placebo kregen in onderzoek 301.

In onderzoek 301 werd ARIA-E waargenomen bij 9% (67/757) van de patiënten die lecanemab kregen vergeleken met 1% (10/764) van de patiënten die placebo kregen. De meeste gevallen van ARIA-E waren asymptomatisch, waarbij symptomatische ARIA-E werd gemeld bij 2% (12/757) van de patiënten die lecanemab kregen en bij geen van de patiënten die placebo kregen. Wanneer aanwezig, omvatten symptomen in verband met ARIA-E hoofdpijn (50%, 6/12), verwardheid (17%, 2/12), duizeligheid (8%, 1/12) en misselijk (8%, 1/12). Ook kwamen focale neurologische problemen (8%, 1/12) voor.

ARIA-H werd waargenomen bij 13% (98/757) van de patiënten die lecanemab kregen vergeleken met 7% (52/764) van de patiënten die placebo kregen. De meerderheid van ARIA-H was asymptomatisch, waarbij symptomatische ARIA-H werd gemeld bij 0,8% (6/757) van de patiënten die lecanemab kregen en 0,1% (1/764) van de patiënten die placebo kregen. ARIA-H en ARIA-E kunnen samen

voorkomen. Er was geen toename van geïsoleerde ARIA-H (d.w.z. ARIA-H bij patiënten die niet ook ARIA-E hadden) voor lecanemab vergeleken met placebo.

De meeste radiografische voorvallen van ARIA-E traden vroeg in de behandeling op (binnen de eerste 7 doses) hoewel ARIA-E op elk moment kan optreden en patiënten meer dan 1 episode kunnen doormaken. De maximale radiografische ernst van ARIA-E bij patiënten die lecanemab kregen was mild bij 4% (31/757), matig bij 4% (33/757) en ernstig bij 0,3% (2/757) van de patiënten. Herstel op MRI trad op bij 64% (43/67) van de patiënten na 12 weken, 87% (58/67) na 17 weken en 100% (67/67) in totaal na vaststelling, vergeleken met 80% (8/10) van de patiënten die placebo kregen.

De maximale radiografische ernst van ARIA-H-microbloedingen bij patiënten die lecanemab kregen was mild bij 8% (60/757), matig bij 1% (8/757) en ernstig bij 1% (10/757) van de patiënten; ARIA-H-opppervlakkige siderose was mild bij 3% (26/757), matig bij 0,5% (4/757) en ernstig bij 0,3% (2/757) van de patiënten. Zie tabel 1 in rubriek 4.4 voor radiografische ernst op MRI.

Recidief van ARIA in de geïndiceerde populatie

ARIA-E werd waargenomen bij 9% (67/757) van de patiënten die lecanemab kregen, waarvan bij 88% (59/67) de behandeling met lecanemab werd voortgezet met of zonder dosisonderbreking. Van de patiënten die lecanemab voortzetten, kreeg 14% (8/59) een recidief van ARIA-E.

ARIA-H (met of zonder gelijktijdig ARIA-E) werd waargenomen bij 13% (98/757) van de patiënten die lecanemab kregen en 7% (52/764) van de patiënten die placebo kregen, waarvan bij respectievelijk 80% (78/98) en 77% (40/52) de behandeling werd voortgezet met of zonder dosisonderbreking. Van de patiënten die doorgingen met de behandeling kreeg 36% (28/78) van de patiënten die lecanemab kregen en 30% (23/40) van de patiënten die placebo kregen een recidief van ARIA-H.

Geïsoleerde ARIA-H werd waargenomen bij 8% (61/757) van de patiënten die lecanemab kregen en 6% (45/764) van de patiënten die placebo kregen, waarvan bij respectievelijk 97% (59/61) en 100% (45/45) de behandeling werd voortgezet met of zonder dosisonderbreking. Van de patiënten die doorgingen met de behandeling kreeg 20% (12/59) van de patiënten die lecanemab kregen en 20% (10/45) van de patiënten die placebo kregen een recidief van ARIA-H.

Intracerebrale bloeding in de geïndiceerde populatie

De incidentie van intracerebrale bloeding was 0,3% (1/286) van de patiënten die naast lecanemab een gelijktijdig antitromboticum kregen op het moment van het voorval, vergeleken met 0,7% (3/450) van de patiënten die dit niet kregen. Bij patiënten die lecanemab gebruikten samen met alleen een antistollingsmiddel of een antistollingsmiddel gecombineerd met een plaatjesaggregatieremmer of aspirine was de incidentie van intracerebrale bloeding 1,5% (1/68 patiënten) vergeleken met geen van de patiënten die placebo kregen.

Dragerstatus van ApoE ε4 en risico op ARIA

Ongeveer 15% van de patiënten met de ziekte van Alzheimer is homozygote drager van ApoE ε4. In onderzoek 301 was de incidentie van ARIA lager bij patiënten die geen drager (13% lecanemab versus 4% placebo) en heterozygoot (19% lecanemab versus 9% placebo) waren dan bij patiënten die homozygoot waren (45% lecanemab versus 22% placebo). Bij patiënten die lecanemab kregen, kwam ARIA-E voor bij 5% van de patiënten die geen drager waren en 11% van de patiënten die heterozygoot waren, vergeleken met 33% bij mensen die homozygoot waren. Symptomatische ARIA-E kwam voor bij 1% van de patiënten die geen drager waren en 2% van de patiënten die heterozygoot waren vergeleken met 9% bij patiënten die homozygoot waren. ARIA-H kwam voor bij 12% van de patiënten die geen drager waren en 14% van de patiënten die heterozygoot waren vergeleken met 38% bij patiënten die homozygoot waren. Symptomatische ARIA-H kwam voor bij 1% van de patiënten die geen drager en heterozygoot waren vergeleken met 4% bij patiënten die homozygoot waren. Ernstige voorvallen van ARIA kwamen voor bij ongeveer 1% van de patiënten die geen drager en heterozygoot waren vergeleken met 3% bij patiënten die homozygoot waren.

De aanbevelingen voor de behandeling van ARIA verschillen niet voor patiënten die wel of geen drager zijn van ApoE ε4.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties werden in onderzoek 301 waargenomen bij 26% (237/898) van de patiënten die werden behandeld met lecanemab en 75% (178/237) kwam voor tijdens de eerste infusie. Infusiegerelateerde reacties waren voornamelijk mild (69%) of matig (28%) van ernst, zeer ernstige infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij minder dan 1% van de patiënten. Ernstige infusiegerelateerde reacties zijn ook opgetreden. Infusiegerelateerde reacties die leidden tot stopzetting kwamen voor bij 1% (12/898) van de patiënten die lecanemab kregen. Symptomen van infusiegerelateerde reacties omvatten koorts en griepachtige symptomen (koude rillingen, gegeneraliseerde pijn, gevoel van beven en gewrichtspijn), misselijkheid, braken, hypotensie, hypertensie en zuurstofdesaturatie). Ruim 63% van de patiënten die in eerst instantie een infusiegerelateerde reactie doormaakten, kreeg geen verdere reacties met preventieve geneesmiddelen (zie rubriek 4.4). De incidentie van infusiegerelateerde reacties was vergelijkbaar ongeacht ApoE ε4-genotype

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering van lecanemab.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, andere anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX04

Werkingsmechanisme

Lecanemab is een IgG1 monoklonaal antilichaam dat is gericht tegen geaggregeerde oplosbare en niet-oplosbare vormen van amyloïd-βeta en amyloïd-βetaplaques vermindert.

Farmacodynamische effecten

Effecten van lecanemab op amyloïd-βetapathologie

Lecanemab vermindert amyloïd-βetaplaque op een tijdsafhankelijke manier vergeleken met placebo. Het effect van lecanemab op de concentratie amyloïd-βetaplaques in de hersenen werd beoordeeld met visuele aflezing van PET-scans en werd gekwantificeerd met gebruik van de Standard Uptake Value Ratio (SUVR)-methode en de Centiloid-schaal. In onderzoek 301 was de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline vergeleken met placebo statistisch significant voor lecanemab 10 mg/kg elke 2 weken in week 79 in de geïndiceerde populatie (-59,437).

Blootstelling-responsrelaties

Uit de blootstelling-responsanalyse bleek dat waargenomen amyloïde-PET SUVR afnam bij de toename van blootstelling aan lecanemab. Uit de farmacokinetische/farmacodynamische analyse bleek dat veranderingen in Aβ1-42 in CSV, Aβ42/40-verhouding in plasma en p-tau181 in plasma correleerden met de toename van blootstelling aan lecanemab.

Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van lecanemab is niet voldoende beoordeeld wegens beperkingen van de ADA-assay. De invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid is niet voldoende beoordeeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van lecanemab werd beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen (onderzoek 301) bij patiënten met beginnende ziekte van Alzheimer (patiënten met bevestigde aanwezigheid van amyloïde pathologie en milde cognitieve beperkingen [62% van de patiënten] of mild dementiestadium van ziekte [38% van de patiënten]).

A β -pathologie werd bepaald door visuele aflezing van goedgekeurde A β -PET-tracers volgens het etiket en CSV door totale tau (t-tau)/A β 42-verhouding met het gevalideerde afkappunt van > 0,54 (assay: Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

Patiënten werden geïncludeerd met de volgende criteria:

- Clinical Dementia Rating (CDR) globale score van 0,5 of 1,0 en een score op het onderdeel geheugen van 0,5 of hoger
- De klinische kerncriteria van het National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) voor milde cognitieve beperking of waarschijnlijke Alzheimerdementie
- Mini-Mental State Examination (MMSE)-score van ≥ 22 en ≤ 30
- Objectieve beperking in episodisch geheugen zoals geïndiceerd door ten minste 1 standaardafwijking onder het voor leeftijd gecorrigeerde gemiddelde op de Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II (subschaal) (WMS-IV LMII)

Patiënten werden geëxcludeerd bij bewijs van een voorgeschiedenis van transiënte ischemische aanvallen (TIA), beroerte of insulten in de 12 maanden voorafgaand aan screening, hersenkneuzing, infectieuze laesies, meerdere lacunaire infarcten of beroertes waarbij een belangrijk vaatgebied betrokken is, ernstige ziekte van kleine vaten of witte stof, bloedstollingsstoornissen die niet voldoende onder controle zijn, immunologische aandoeningen die niet voldoende onder controle zijn (bijv. actieve vasculitis) of waarvoor behandeling met immunoglobulinen, systemische monoklonale antilichamen, systemische immunosuppressiva of plasmaferese nodig is.

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling bij patiënten met matige ziekte van Alzheimer, atypische ziekte van Alzheimer-syndromen (ziekte van Alzheimer zonder dominante geheugencomponent), autosomaal-dominante ziekte van Alzheimer of volwassenen met het syndroom van Down zijn niet vastgesteld.

In onderzoek 301 werden 1.795 patiënten gerandomiseerd naar lecanemab 10 mg/kg om de 2 weken of placebo gedurende 18 maanden, waarvan er 1.521 deel uit maakten van de geïndiceerde populatie. Van het totale aantal gerandomiseerde patiënten was 31% geen drager, was 53% heterozygoot en was 16% homozygoot. Bij baseline was de mediane leeftijd van gerandomiseerde patiënten 72 jaar, met een spreiding van 50 tot 90 jaar. Van de patiënten was 52% vrouw, 77% Kaukasisch, 17% Aziatisch en 3% zwart. Comorbiditeiten omvatten hyperlipidemie (60%), hypertensie (55%), obesitas (17%), ischemische hartziekte (16%) en diabetes (15%).

De randomisatie was gestratificeerd op basis van klinische subgroep; de aanwezigheid of afwezigheid van gelijktijdige symptomatische geneesmiddelen voor de ziekte van Alzheimer bij baseline, dragerstatus van ApoE ϵ 4; en regio.

Resultaten van onderzoek 301

De primaire werkzaamheidsuitkomst was verandering in de CDR-SB ten opzichte van de baseline na 18 maanden. Belangrijke secundaire eindpunten omvatten verandering ten opzichte van de baseline na 18 maanden voor de volgende uitkomstmaten: amyloïde-PET met gebruik van Centiloids, ADAS-

Cog14, Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) en Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS MCI-ADL).

Voor de totale populatie was het verschil tussen lecanemab en placebo in de verandering ten opzichte van baseline in CDR-SB -0,401 (95%-BI: -0,622; -0,180). Het effect was vergelijkbaar in de totale en in de geïndiceerde beperkte populatie. Belangrijke bevindingen van het onderzoek voor de geïndiceerde populatie worden weergegeven in tabel 3 hieronder.

Tabel 3: Resultaten voor CDR-SB, ADAS-Cog14 en ADCS MCI-ADL in onderzoek 301

Klinische eindpunten	Geïndiceerde populatie	
	Lecanemab 10 mg/kg om de 2 weken	Placebo
CDR-SB	N = 757	N = 764
Gemiddelde baseline (SD)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Bijgestelde gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline na 18 maanden	1,217	1,752
Vershil ten opzichte van placebo (95%-BI)	-0,535 (-0,778; -0,293)	
ADAS-Cog14	N = 757	N = 764
Gemiddelde baseline (SD)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Bijgestelde gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline na 18 maanden	4,389	5,901
Vershil ten opzichte van placebo (95%-BI)	-1,512 (-2,486; -0,538)	
ADCS MCI-ADL	N = 757	N = 764
Gemiddelde baseline (SD)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Bijgestelde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline na 18 maanden	-3,873	-5,809
Vershil ten opzichte van placebo (95%-BI)	1,936 (1,029; 2,844)	

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lecanemab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met beginnende ziekte van Alzheimer (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van lecanemab werd gekarakteriseerd door een farmacokinetische populatieanalyse met concentratiegegevens die zijn verzameld bij 1.619 patiënten met de ziekte van Alzheimer die lecanemab kregen in enkelvoudige of meervoudige doses. Steady-state concentraties van lecanemab werden bereikt na 6 weken behandeling met 10 mg/kg elke 2 weken en systemische accumulatie was ongeveer 1,4-voudig. De piekconcentratie (C_{max}) en het gebied onder de plasmaconcentratie versus tijdcurve (AUC) van lecanemab namen dosisproportioneel toe in het dosisbereik van 0,3 tot 15 mg/kg na een enkelvoudige dosis.

Absorptie

Niet van toepassing.

Distributie

De gemiddelde waarde (95%-BI) voor het distributievolume bij steady-state is 5,52 (5,14 - 5,93) l.

Biotransformatie

Lecanemab is een mAb dat zich richt op oplosbare en niet-oplosbare vormen van amyloïd- β en is naar verwachting niet betrokken bij door cytokine gemoduleerde routes.

Eliminatie

Lecanemab wordt afgebroken door proteolytische enzymen, op dezelfde manier als endogene IgG's. De klaring van lecanemab (95%-BI) is 0,370 (0,353 - 0,384) l/dag. De terminale halfwaardetijd is 5 tot 7 dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

Lecanemab vertoont lineaire farmacokinetiek.

Verminderde lever- of nierfunctie

Eliminatie van lecanemab vindt plaats via normale afbraakroutes voor immunoglobulinen en de systemische klaring zou niet moeten worden beïnvloed door een verminderde nier- of leverfunctie. Biomarkers van leverfunctie (ALAT, ASAT, ALP, totaal bilirubine) en creatinineklaring hadden geen invloed op de farmacokinetische parameters van lecanemab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar carcinogeniciteit.

Mutageniteit

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar genotoxiciteit.

Ontwikkelings- en reproductietoxiciteit

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om de effecten van lecanemab op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of op de ontwikkelings- en reproductieve functie te beoordelen. Er werden geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen in een 39 weken durend toxiciteitsonderzoek bij apen die wekelijks intraveneus lecanemab kregen in doses tot 100 mg/kg (overeenkomend met plasmablootstellingen die 27 maal hoger zijn dan bij mensen bij de aanbevolen dosis). De relevantie van deze gegevens voor mensen is beperkt, omdat geaggregeerde A β -soorten niet aanwezig zijn bij gezonde apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine (voor aanpassing van pH)
Histidinehydrochloridemonohydraat (voor aanpassing van pH)
Argininehydrochloride
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 42 maanden.

Na bereiding van de infusieoplossing.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de verdunningsmethode de risico's op microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De injectieflacons niet in de vriezer bewaren of schudden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml concentraat met 200 mg lecanemab in een injectieflacon van 6 ml (doorzichtig type I-glas), met een stop (chloorbutyl) en een verzegeling (aluminium) met een donkergrijze flip-off dop, in een verpakking van 1.

5 ml concentraat met 500 mg lecanemab in een injectieflacon van 6 ml (doorzichtig type I-glas), met een stop (chloorbutyl) en een verzegeling (aluminium) met een witte flip-off dop, in een verpakking van 1.

Elke doos bevat één injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen moeten voorafgaand aan toediening visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Als een van beide wordt waargenomen, moet het geneesmiddel worden afgevoerd.

Bereiding van de infusieoplossing

Bereken de dosis, het totale benodigde volume lecanemab-oplossing en het aantal benodigde injectieflacons op basis van het feitelijke lichaamsgewicht van de patiënt. Elke injectieflacon bevat een lecanemabconcentratie van 100 mg/ml.

Trek het benodigde volume lecanemab op uit de injectieflacon(s) en voeg dit toe aan 250 ml 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie.

Keer de infuuszak met de verdunde lecanemab-oplossing voorzichtig om, om volledig te mengen. Niet schudden.

Er is bevestigd dat infuuszakken van polypropyleen, polyvinylchloride, gecoëxtrudeerde polyolefine/polyamide of ethyleen/propyleen-copolymeer geschikt zijn voor toediening van lecanemab.

Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen.

Toediening van de infusieoplossing

Laat de verdunde lecanemab-oplossing voorafgaand aan de infusie op kamertemperatuur komen.

Infundeer het hele volume lecanemab intraveneus gedurende ongeveer 1 uur via een intraveneuze lijn die een terminaal laag-eiwitbindend in-linefilter van 0,2 micron bevat (compatibele filtermaterialen zijn onder andere polytetrafluorethyleen, polyethersulfon, polycarbonaat, polyvinylideendifluoride, polypropyleen, polyurethaan en polysulfon). Spoel de infuuslijn om ervoor te zorgen dat alle lecanemab is toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

Biogen International GmbH
Attisholzstrasse 11
Luterbach
So
4542
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat voorafgaand aan het in de handel brengen van LEQEMBI, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten die naar verwachting LEQEMBI zullen voorschrijven of gebruiken toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket wat overeen moet worden gekomen met de nationaal bevoegde autoriteit van die lidstaten:

- **Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

De gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- Verklaring waarin wordt aangegeven dat er een programma voor gecontroleerde toegang is.
- Verklaring dat alle lecanemab-patiënten in de EU moeten worden geregistreerd in het register en de beknopte informatie over patiëntinschrijvingen.
- Contra-indicaties.
- Informatie over ARIA, waaronder wat het is, de incidentie en symptomen (ARIA-E en ARIA-H (microbloedingen en oppervlakkige siderose)).
- ARIA intracerebrale bloeding met een diameter van > 1 cm, waaronder wat het is, de incidentie en gebruik van gelijktijdige antitrombotica.
- Activiteiten die moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling, waaronder MRI bij baseline en testen van *ApoE4*.
- Hoe ARIA moet worden vastgesteld en behandeld via MRI-monitoring, criteria van radiografische ernst en de aanbevelingen voor behandeling (kan worden aangepast op basis van de nationale klinische praktijk).
- Patiënten die homozygote dragers zijn van *ApoE4* hebben een hogere incidentie van ARIA wanneer ze worden behandeld met monoklonale antilichamen die gericht zijn tegen geaggregeerde vormen van A β , waaronder lecanemab, vergeleken met heterozygote dragers van *ApoE4* en niet-dragers. Lecanemab is niet geïndiceerd voor gebruik bij homozygote dragers van *ApoE4*.
- Verklaring dat ARIA-E focale neurologische problemen kan veroorzaken die lijken op die van een ischemische beroerte.
- Bijsluiter en patiëntenkaart moeten worden gegeven aan de patiënt/verzorger.
- Herinnering over hoe en waar bijwerkingen moeten worden gemeld.
- Lijst met testen die moeten worden uitgevoerd voor de eerste screening van de patiënt:
 - De patiënt heeft een klinische diagnose van milde cognitieve beperkingen door de ziekte van Alzheimer of milde ziekte van Alzheimer, waaronder de aanwezigheid van amyloïd- β pathologie. Een recent (maximaal 6 maanden oud) MRI bij baseline is verkregen voorafgaand aan de start van de behandeling met Leqembi.
 - *ApoE* $\epsilon 4$ (gen) (inzicht in het *ApoE* $\epsilon 4$ -genotype is belangrijk voor het identificeren van geschikte patiënten om te behandelen).
 - Geen bevindingen die duiden op CAA op de MRI die voorafgaand aan de behandeling is gemaakt.
 - Organisatie van afspraken voor vervolg-MRI-scans.

- **Patiëntenkaart**

De patiëntenkaart moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Verzoek om de bijsluiter te lezen.
- Samenvatting van waar Leqembi voor wordt gebruikt.
- Informatie dat behandeling met Leqembi niet moet worden gestart bij patiënten die antistollingstherapie ondergaan.
- Informatie over hoe Leqembi wordt toegediend, tijdsindeling van toediening en informatie over de behoefte aan en het aantal MRI-scans.
- Een waarschuwing voor artsen die de patiënt op enig moment behandelen, inclusief in een noodsituatie, dat de patiënt lecanemab gebruikt.

- Tekenen of symptomen van het veiligheidsrisico en wanneer hulp van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet worden ingeroepen.
- **Programma voor gecontroleerde toegang**

De vergunninghouder zal de details van het programma voor gecontroleerde toegang overeenkomen met elke nationaal bevoegde autoriteit en moet dergelijke programma's nationaal implementeren om het veilige en effectieve gebruik van lecanemab te bevorderen en off-labelgebruik te voorkomen

Het programma voor gecontroleerde toegang omvat de volgende hoofdzaken die worden geïmplementeerd in ieder systeem in al de lidstaten. Deze zijn:

- Elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal apart worden geregistreerd voordat hij/zij in staat is om patiënten in te schrijven in het programma voor gecontroleerde toegang. Als onderdeel van het registratieproces voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen ze te bevestigen dat ze de gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en de Samenvatting van de productkenmerken hebben gekregen en begrepen, en dat ze voldoen aan de vereisten voor de status 'aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel' (beschreven in rubriek 4.2 van de bijsluiter).
- Behandeling van alle patiënten moet worden gestart via een opgelegd centraal registratiesysteem. Het systeem garandeert juiste en relevante informatie in de gespecificeerde gegevensvelden (zoals amyloïde pathologie, MCI of milde AD, *APOE4*-genotype, MRI, voorgeschiedenis van hersenbloeding, antistollingstherapie, patiëntenkaart en bijsluiter, bevestiging van risico's) voorafgaand aan de eerste infusie met lecanemab voor alle patiënten.
- **Verplichting tot het uitvoeren van activiteiten na goedkeuring**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
EU Lecanemab-onderzoek naar alle patiënten	Conceptprotocol: januari 2025
	Definitief protocol: maart 2025
	Voortgangsverslagen: jaarlijks vanaf september 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LEQEMBI 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
lecanemab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke ml oplossing bevat 100 mg lecanemab.
1 injectieflacon van 2 ml bevat 200 mg lecanemab
1 injectieflacon van 5 ml bevat 500 mg lecanemab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: argininehydrochloride, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon van 2 ml
1 injectieflacon van 5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor intraveneus gebruik na verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na verdunning moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht
Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren of schudden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

LEQEMBI 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
lecanemab
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg/2 ml
500 mg/5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

LEQEMBI 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie lecanemab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de patiëntenkaart altijd bij u draagt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is LEQEMBI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is LEQEMBI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is LEQEMBI?

LEQEMBI bevat de werkzame stof lecanemab. Het hoort bij een groep geneesmiddelen die anti-dementiegeneesmiddelen wordt genoemd. Ze worden gebruikt om de ziekte van Alzheimer te behandelen. Lecanemab is een monoklonaal antilichaam. Een antilichaam is een stof die u beschermt tegen ziektes. Monoklonale antilichamen werken zoals antilichamen die uw lichaam zelf aanmaakt ook werken. Ze plakken vast aan schadelijke doeleiwitten. Hierdoor zal de afweer van uw lichaam deze eiwitten afbreken. Lecanemab bindt aan een eiwit dat *amyloïd- β* heet. Dit eiwit is betrokken bij de ziekte van Alzheimer.

Wie kan LEQEMBI gebruiken?

LEQEMBI wordt gebruikt voor het behandelen van milde problemen met leren en onthouden (cognitieve beperkingen) of milde dementie door de ziekte van Alzheimer (ook wel beginnende ziekte van Alzheimer genoemd). Het wordt gebruikt bij volwassenen die maar 1 kopie hebben van een gen dat apolipoproteïne E4 of ApoE4 wordt genoemd. Het wordt ook gebruikt bij volwassenen die dit gen niet hebben. Uw arts zal een test doen om zeker te weten dat LEQEMBI geschikt is voor u.

Hoe werkt LEQEMBI?

De ziekte van Alzheimer is een ziekte die de hersenen beschadigt. Klompjes amyloïd- β beschadigen de hersencellen. Dit zorgt ervoor dat deze hersencellen niet normaal kunnen werken. Dit zorgt uiteindelijk voor problemen met het geheugen, denken en gedrag. De klachten van de ziekte van Alzheimer kunnen voor iedereen anders zijn. Klachten ontwikkelen zich meestal langzaam en worden steeds erger. Ze worden dermate erg dat dagelijkse taken verstoord worden.

LEQEMBI werkt door aan deze klompjes vast te plakken en deze kleiner te maken. Bij patiënten met milde problemen met leren en onthouden (cognitieve beperkingen) kan LEQEMBI mogelijk het begin van dementie vertragen. Bij mensen met milde dementie kan LEQEMBI mogelijk het ontstaan van ernstigere klachten vertragen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een bloedziekte die niet onder controle is.
- Op de MRI-scan van uw hersenen zijn kleine plekjes met een bloeding of vocht in de hersenen te zien. Of er is te zien dat u eerder een grotere bloeding heeft gehad. Een MRI-scan is een manier om foto's met details te maken van organen en weefsels in uw lichaam. Dit wordt gedaan met een magnetisch veld en radiogolven gemaakt door een computer.
- U krijgt geneesmiddelen om te zorgen dat u geen bloedpropjes krijgt (bloedverdunners).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Allergische reacties

Krijgt u een allergische reactie wanneer u LEQEMBI krijgt? Of kort daarna? Vertel het meteen aan de zorgverlener die u LEQEMBI geeft. Zie rubriek 4 voor klachten van een allergische reactie.

Amyloïd-gerelateerde afwijkingen bij beeldvormend onderzoek (ARIA)

LEQEMBI kan een bijwerking veroorzaken die zorgt voor afwijkingen op foto's. Deze afwijkingen komen door amyloïd. Dit heet een amyloïd-gerelateerde afwijking bij beeldvormend onderzoek of ARIA. Er zijn twee hoofdsoorten van ARIA:

- Het ophopen van vocht in een of meer gebieden van de hersenen. Dit wordt ARIA-E genoemd.
- Plekjes met bloedingen in de hersenen of aan de buitenkant van de hersenen. Dit wordt ARIA-H genoemd.

De meeste mensen met ARIA hebben geen klachten. ARIA-klachten komen voor bij minder dan 2 op de 100 gebruikers. Klachten zijn onder andere hoofdpijn, in de war zijn, duizelig zijn, wazig zien, misselijk zijn, problemen met lopen of aanvallen van epilepsie (insulten, toevallen). Bij een klein aantal gebruikers (minder dan 1 op de 100 gebruikers) kunnen deze klachten ernstig zijn.

Neem meteen contact op met uw arts als u last krijgt van een van deze klachten.

ARIA is te zien op de MRI-scan van de hersenen.

Uw arts zal een MRI-scan laten maken vóór uw 5de, 7de en 14de dosis LEQEMBI. Dit is een standaard veiligheidsmaatregel om te controleren of u ARIA heeft. Op elk moment tijdens de behandeling kunnen extra scans worden gemaakt als uw arts denkt dat u die nodig heeft.

Uw arts kan de behandeling met LEQEMBI tijdelijk of voor altijd stoppen. Dit hangt af van de resultaten van uw MRI.

Genetische risicofactoren voor ARIA

Sommige mensen hebben een gen dat apolipoproteïne E4 of ApoE4 wordt genoemd. Dit betekent dat ze een grotere kans kunnen hebben op ARIA. Uw arts zal een genetische test voor ApoE4 laten doen om te kijken of u het gen heeft en of u een groter risico heeft op ARIA.

Geneesmiddelen om te zorgen dat u geen bloedpropjes krijgt of om bloedpropjes op te lossen

De kans om een grotere bloeding in de hersenen te krijgen (intracerebrale bloeding) tijdens behandeling met LEQEMBI is verhoogd bij patiënten die geneesmiddelen krijgen om te zorgen dat ze geen bloedpropjes krijgen (bloedverdunners) of om bloedpropjes op te lossen (trombolitica). Vertel uw arts dat u wordt behandeld met LEQEMBI voordat u een geneesmiddel krijgt om te zorgen dat u geen bloedpropjes krijgt of om bloedpropjes op te lossen. LEQEMBI kan samen worden gebruikt met

aspirine en andere geneesmiddelen die zorgen dat uw bloedcellen niet aan elkaar plakken (plaatjesremmers).

Reacties die te maken hebben met het infuus

Reacties die te maken hebben met het infuus zijn een zeer vaak voorkomende bijwerking die ernstig kan zijn (zie rubriek 4 voor klachten). Heeft u een reactie die te maken heeft met het infuus? Dan kunt u geneesmiddelen krijgen voordat u uw volgende infuus krijgt om de kans op deze reactie te verkleinen. Dit kunnen geneesmiddelen zijn zoals antihistamica, paracetamol, geneesmiddelen tegen ontsteking of steroïden. Na uw eerste infuus wordt u 2,5 uur in de gaten gehouden om te controleren op klachten van een infusiegerelateerde reactie.

Autosomaal-dominante ziekte van Alzheimer en volwassenen met het syndroom van Down

Het gebruik van LEQEMBI voor de behandeling van autosomaal-dominante ziekte van Alzheimer en volwassenen met het syndroom van Down is niet vastgesteld.

Miniberoerte (transiënte ischemische aanval, TIA), beroerte of aanvallen van epilepsie (insulten)

Heeft u in de afgelopen 12 maanden een miniberoerte (TIA), beroerte of aanval van epilepsie (insult, toeval) gehad? Vertel dat dan aan uw arts voordat u LEQEMBI krijgt. Het gebruik van LEQEMBI bij patiënten die in het verleden een miniberoerte, beroerte of aanval van epilepsie (insult) hebben gehad, is niet vastgesteld.

Patiënten bij wie de afweer minder goed werkt of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de afweer remmen

Heeft u een ziekte waarbij uw afweer niet goed werkt, krijgt u andere geneesmiddelen via een injectie of krijgt u geneesmiddelen die uw afweer remmen? Vertel dat dan aan uw arts voordat u LEQEMBI krijgt. Het gebruik van LEQEMBI bij patiënten bij wie de afweer minder goed werkt is niet vastgesteld.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

LEQEMBI mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast LEQEMBI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel het uw arts vooral:

- als u geneesmiddelen gebruikt om te zorgen dat u geen bloedpropjes krijgt (bloedverdunners). LEQEMBI mag niet samen met deze geneesmiddelen worden gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of LEQEMBI schadelijk is voor uw ongeboren baby.

Bent u een vrouwen en kunt u zwanger worden? Gebruik dan tijdens de behandeling met LEQEMBI en tot 2 maanden na de laatste dosis LEQEMBI middelen om te zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptie). Voordat u de behandeling krijgt, wordt er gecontroleerd of u zwanger bent.

Wordt u zwanger terwijl u LEQEMBI gebruikt? Vertel dat dan aan uw arts. LEQEMBI wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Geeft u borstvoeding? Dan kunnen u en uw arts bespreken of de borstvoeding moet worden gestopt of dat behandeling met LEQEMBI moet worden gestopt. Het is niet bekend of LEQEMBI in de moedermelk komt.

Rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tijdens het gebruik van LEQEMBI kunnen sommige patiënten last hebben van klachten als duizelig zijn of in de war zijn. Dit kan invloed hebben op hoe goed u kunt rijden en machines kunt bedienen. Heeft u last van deze bijwerkingen van LEQEMBI? Vraag uw arts dan of u kunt blijven rijden en machines kan bedienen.

LEQEMBI bevat polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 0,5 mg polysorbaat in elke 1 ml LEQEMBI. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het aan uw arts als u weet dat u allergieën heeft.

Dit geneesmiddel bevat geen natrium, maar moet worden verdund met een zoutoplossing (oplossing met natriumchloride). Hiermee moet rekening worden gehouden bij uw dagelijkse inname van natrium.

Patiëntenkaart

De belangrijkste informatie uit deze bijsluiter staat ook op de patiëntenkaart die u heeft gekregen van uw arts. Het is belangrijk dat u deze patiëntenkaart altijd bij u heeft en deze laat zien aan uw partner of verzorgers.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U krijgt LEQEMBI onder begeleiding van een zorgverlener.

Dosering

De aanbevolen dosis is 10 milligram per kilogram van uw lichaamsgewicht (mg/kg). U moet elke 2 weken een dosis krijgen.

U krijgt LEQEMBI via een naald in uw ader (infuus). Dit wordt ook wel een intraveneuze (IV) infusie genoemd. Elke infusie duurt ongeveer 1 uur.

Als u een infusie met dit middel mist

Heeft u een infusie met LEQEMBI gemist? Overleg dan met uw arts om dit zo snel mogelijk te krijgen. Wacht niet tot uw volgende geplande infusie.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts kan aanraden om de behandeling te onderbreken of te stoppen. Dit hangt af van uw klinische testresultaten, of u ARIA krijgt en of u last heeft van andere bijwerkingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor LEQEMBI:

Ernstige bijwerkingen

Minder dan 1 op de 10 gebruiker krijgt de volgende bijwerking:

- Een allergische reactie wanneer u dit geneesmiddel krijgt of kort daarna. Klachten van een allergische reactie zijn onder andere zwelling onder de huid, problemen met ademen door vernauwing van de luchtwegen, ernstige mogelijk levensbedreigende allergische reactie, huiduitslag en hoofdpijn.

Minder dan 1 op de 100 gebruikers krijgt de volgende bijwerking:

- Grote gebieden met bloeding in de hersenen (intracerebrale bloedingen). Dit kan klachten veroorzaken als ernstige hoofdpijn, in de war zijn, aanvallen van epilepsie (insulten) of beroerte.

Neem meteen contact op met uw arts als u deze bijwerkingen krijgt.

Andere bijwerkingen

Meer dan 1 op de 10 gebruikers krijgen de volgende bijwerkingen:

- Reacties die te maken hebben met het infuus. Klachten zijn onder andere koorts, klachten die lijken op griep zoals koude rillingen, pijn in het lichaam, beverig voelen en gewrichtspijn, misselijk zijn (nausea), overgeven, lage bloeddruk, hoge bloeddruk of weinig zuurstof in uw bloed wat voor problemen met ademen of kortademig zijn kan zorgen, veranderingen in uw hartslag, gevoel dat uw borstkas bonst of rusteloos zijn.
- Hoofdpijn.
- ARIA. Klachten van ARIA zijn onder andere hoofdpijn, in de war zijn, duizelig zijn, wazig zien, misselijk zijn, problemen met lopen of aanvallen van epilepsie (insulten, toevallen). Een van de twee hoofdsoorten van ARIA, ARIA-H heeft te maken met kleine gebieden met bloedingen in de hersenen.

Minder dan 1 op de 10 gebruikers krijgt de volgende bijwerkingen:

- Vertraagde allergische reacties. Klachten zijn onder andere huiduitslag, hoofdpijn, loopneus en haarverlies.
- ARIA-E. Dit heeft te maken met tijdelijke ophoping van vocht in een of meer gebieden in de hersenen. Zie de klachten van ARIA hierboven.
- Afwijkend hartritme. Dit wordt atriumfibrilleren genoemd. Klachten zijn onder andere een onregelmatige hartslag (gevoel dat het hart op hol slaat of fladdert), pijn op de borst, kortademig zijn, duizelig zijn of licht in uw hoofd voelen, moe zijn of het moeilijker vinden om u in te spannen.
- Misselijk zijn.

Overleg met uw arts hoe u om moet gaan met deze bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren of schudden.
- Het wordt aanbevolen om het product na verdunning meteen te gebruiken. De houdbaarheid (chemische en fysische stabiliteit) tijdens gebruik zijn aangetoond voor 24 uur bij 25 °C. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden Behalve als er geen kans is op besmetting met ziekteverwekkers (microbiële contaminatie) door de manier van verdunnen. Wordt de verdunde oplossing niet meteen gebruikt? Dan vallen de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lecanemab. Elke ml concentraat bevat 100 mg lecanemab.
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, histidinehydrochloridemonohydraat, argininehydrochloride en polysorbaat 80.

Hoe ziet LEQEMBI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

LEQEMBI is een concentraat voor oplossing voor infusie. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met 2 ml concentraat of 1 injectieflacon met 5 ml concentraat. Het concentraat is doorzichtig tot licht ondoorzichtig, kleurloos tot lichtgeel.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

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)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Zie rubriek 3 voor de dosering van het geneesmiddel.

Instructies voor de bereiding

LEQEMBI is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

LEQEMBI is een concentraat en moet worden verdund voorafgaand aan infusie.

Berekenen van de dosis

Er kan meer dan één injectieflacon LEQEMBI-concentraat nodig zijn om de totale dosis voor de patiënt te bereiken.

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is aangegeven in mg/kg (zie rubriek 3). Bereken de totale dosis die moet worden gegeven op basis van deze voorgeschreven dosis.

De totale dosis LEQEMBI in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg.

Het volume LEQEMBI-concentraat voor het bereiden van de dosis (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 100 (de concentratie van LEQEMBI is 100 mg/ml).

De LEQEMBI-infusie bereiden

Bij het bereiden van de verdunde LEQEMBI-oplossing voor intraveneuze infusie moet een aseptische techniek worden gebruikt.

- Controleer of de LEQEMBI-vloeistof doorzichtig tot licht ondoorzichtig en kleurloos tot lichtgeel is.
- Trek het benodigde volume LEQEMBI op uit de injectieflacon(s) en voeg dit toe aan 250 ml 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Keer de infuuszak met de verdunde LEQEMBI-oplossing voorzichtig om, om volledig te mengen. Niet schudden.
- Er is bevestigd dat infuuszakken van polypropyleen, polyvinylchloride, gecoëxtrudeerde polyolefine/polyamide of ethyleen/propyleen-copolymeer geschikt zijn voor toediening van lecanemab.
- Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de verdunningsmethode de risico's op microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet meteen gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
- Laat de verdunde LEQEMBI-oplossing voorafgaand aan infusie op kamertemperatuur komen.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Wijze van toediening

LEQEMBI is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

LEQEMBI wordt voorafgaand aan intraveneuze infusie verdund (volgens bovenstaande instructies voor bereiding).

Het verdunde geneesmiddel moet voorafgaand aan toediening visueel gecontroleerd worden op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als verkleuring of ondoorzichtige deeltjes worden gezien.

De verdunde oplossing wordt via een intraveneuze lijn geïnfundeerd gedurende ongeveer 1 uur. Gebruik van een steriel, laag-eiwitbindend in-linefilter van 0,2 micron (compatibele filtermaterialen zijn onder andere polytetrafluorethyleen, polyethersulfon, polycarbonaat, polyvinylideendifluoride, polypropyleen, polyurethaan en polysulfon) wordt aanbevolen.