

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 100 mg lekanemabu.

Jedna fiolka 5 ml zawiera 500 mg lekanemabu (500 mg/5 ml).

Jedna fiolka 2 ml zawiera 200 mg lekanemabu (200 mg/2 ml).

Lekanemab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (mAb) klasy IgG1, wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) przy użyciu technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna fiolka o pojemności 2 ml zawiera 1,0 mg polisorbatu 80 (E 433).

Jedna fiolka o pojemności 5 ml zawiera 2,5 mg polisorbatu 80 (E 433).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białozółtego roztwór.

Roztwór ma pH około 5,0 i osmolalność 350–430 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Leqembi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klinicznym rozpoznaniem łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych i łagodnego otępienia spowodowanych chorobą Alzheimer (wczesna choroba Alzheimer), którzy nie są nosicielami genu apolipoproteiny E $\epsilon 4$ (*ApoE $\epsilon 4$*) lub są heterozygotami z potwierdzoną patologią amyloidu (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w diagnozowaniu i leczeniu choroby Alzheimer, którzy mają dostęp do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w odpowiednim czasie. Infuzje lekanemabu powinny być podawane przez wykwalifikowany personel medyczny przeszkolony w zakresie monitorowania, rozpoznawania i leczenia reakcji związanych z infuzją.

Pacjenci leczeni lekanemabem muszą otrzymać kartę pacjenta i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem lekanemabu (patrz także ulotka dołączona do opakowania).

Badanie na obecność ApoE4

Genotyp *ApoE4* powinien być oceniany za pomocą testu diagnostycznego *in vitro* (IVD) z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkt 5.1).

Badanie statusu ApoE ϵ 4 należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekanemabem w celu określenia ryzyka wystąpienia ARIA (patrz punkty 4.1 i 5.1). Przed badaniem pacjenci powinni otrzymać odpowiednie porady i wyrazić zgodę zgodnie z krajowymi lub lokalnymi wytycznymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka lekanemabu to 10 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym raz na 2 tygodnie.

Leczenie lekanemabem należy przerwać, gdy u pacjenta nastąpi progresja do choroby Alzheimera o nasileniu umiarkowanym.

Podczas leczenia lekanemabem należy co około 6 miesięcy przeprowadzać badanie funkcji poznawczych i ocenę objawów klinicznych. Wyniki tych badań i nasilenie objawów powinny być wykorzystane do oceny, czy u pacjenta nastąpiła progresja do umiarkowanego otępienia typu alzheimerowskiego i (lub) czy przebieg kliniczny sugeruje, że lekanemab nie wykazał skuteczności u pacjenta, oraz do podjęcia decyzji, czy nie należy przerwać leczenia lekanemabem.

Monitorowanie związanych z amyloidem nieprawidłowości widocznych w obrazowaniu (ang. *Amyloid Related Imaging Abnormalities*, ARIA)

Lekanemab może powodować ARIA, opisywanych jako ARIA z obrzękiem (ARIA-E), co na obrazach MRI wygląda jak obrzęk mózgu lub wysięki bruzdowe, oraz ARIA z odkładaniem hemosyderyny (ARIA-H), co obejmuje mikrokrwotok i syderozę powierzchowną. Oprócz ARIA u pacjentów leczonych lekanemabem występowały krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm.

Przed rozpoczęciem leczenia lekanemabem należy dostarczyć aktualne (z okresu ostatnich 6 miesięcy) podstawowe badanie MRI mózgu w celu oceny istniejących wcześniej ARIA. Należy wykonać badanie MRI przed 3., 5., 7. i 14. infuzją. Zasadniczo badanie MRI powinno zostać wykonane w ciągu około tygodnia przed planowaną infuzją lekanemabu i powinno zostać przeanalizowane przed przystąpieniem do infuzji. Jeśli w dowolnym momencie leczenia u pacjenta wystąpią objawy sugerujące ARIA, należy przeprowadzić ocenę kliniczną, w tym badanie MRI (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące przerw w dawkowaniu lub przerwania leczenia u pacjentów z ARIA

ARIA-E

Dawkowanie może być kontynuowane w przypadkach bezobjawowych, łagodnych ARIA-E w ocenie radiograficznej. Należy wstrzymać dawkowanie, jeśli wystąpią objawowe ARIA-E albo umiarkowane lub ciężkie ARIA-E w ocenie radiograficznej. Należy wykonać kontrolne badanie MRI dla oceny ustąpienia nieprawidłowości od 2 do 4 miesięcy po początkowej jej identyfikacji. Gdy badanie MRI wykaże w ocenie radiograficznej ustąpienie zmian i ustąpią też objawy, jeśli wystąpiły, wznowienie dawkowania powinno być uzależnione od oceny klinicznej. Patrz Tabela 1 dotycząca stopnia nasilenia objawów w ocenie radiograficznej MRI (patrz punkt 4.4).

Przy rozważaniu, czy kontynuować dawkowanie u pacjentów z nawracającymi ARIA-E, należy kierować się oceną kliniczną. Po drugim wystąpieniu objawowych ARIA-E albo umiarkowanych lub ciężkich ARIA-E w ocenie radiograficznej leczenie lekanemabem należy przerwać (patrz punkt 4.8).

ARIA-H

Dawkowanie może być kontynuowane w przypadkach bezobjawowych, łagodnych ARIA-H w ocenie radiograficznej. Należy wstrzymać dawkowanie, jeśli wystąpią objawowe łagodne lub umiarkowane ARIA-H albo umiarkowane ARIA-H w ocenie radiograficznej. Należy wykonać kontrolne badanie MRI dla oceny stabilizacji nieprawidłowości od 2 do 4 miesięcy po początkowej jej identyfikacji. Gdy badanie MRI wykaże w ocenie radiograficznej stabilizację a objawy, jeśli były, ustąpią, wznowienie dawkowania powinno być uzależnione od oceny klinicznej (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkich objawowych ARIA-H lub ciężkich ARIA-H w ocenie radiograficznej należy na stałe przerwać leczenie lekanemabem. Patrz Tabela 1 dotycząca stopnia nasilenia objawów w ocenie radiograficznej MRI (patrz punkt 4.4).

Krwotok śródmózgowy

Leczenie lekanemabem należy trwale przerwać, jeśli wystąpi krwotok śródmózgowy o średnicy większej niż 1 cm.

Opóźnione lub pominięte dawki

W razie pominięcia infuzji następną dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie lekanemabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Lekanemab jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Lekanemab podaje się we wlewie dożylnym trwającym około 1 godzinę, raz na 2 tygodnie. Przy pierwszej infuzji pacjent powinien być obserwowany przez około 2,5 godziny po zakończeniu infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4).

Przed wlewem dożylnym lekanemab należy rozcieńczyć.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi, które nie są wystarczająco kontrolowane.
- Stwierdzenie w badaniu MRI przed leczeniem wcześniejszego krwotoku śródmózgowego, więcej niż 4 mikrokrwotoków, syderozy powierzchniowej lub obrzęku naczynioruchowego, albo innych objawów sugerujących mózgową angiopatię amyloidową (CAA) (patrz punkt 4.4).

- Leczenia lekanemabem nie należy rozpoczynać u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Program kontrolowanego dostępu i rejestr

W celu promowania bezpiecznego i skutecznego stosowania lekanemabu rozpoczynanie leczenia u wszystkich pacjentów powinno odbywać się poprzez centralny system rejestracji wdrożony w ramach programu kontrolowanego dostępu.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych lekanemabem wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i anafilaksja, które mogą być ciężkie. Należy niezwłocznie przerwać infuzję, po zaobserwowaniu jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na reakcję nadwrażliwości, i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Patologia beta-amyloidu

Obecność patologii beta-amyloidu musi zostać potwierdzona za pomocą odpowiedniego testu przed rozpoczęciem leczenia.

Nieprawidłowości związane z amyloidem widoczne w obrazowaniu (ARIA)

ARIA mogą wystąpić spontanicznie u pacjentów z chorobą Alzheimera. ARIA-H zazwyczaj występują w połączeniu z ARIA-E.

ARIA zwykle występują na wczesnym etapie leczenia i zazwyczaj przebiegają bezobjawowo, chociaż, rzadko, mogą wystąpić poważne i zagrażające życiu zdarzenia, w tym napad i stan padaczkowy. Zgłaszane objawy związane z ARIA, jeśli występują, mogą obejmować ból głowy, splątanie, zmiany widzenia, zawroty głowy, nudności i trudności w chodzeniu. Mogą również wystąpić ogniskowe deficyty neurologiczne. Wśród pacjentów, u których wystąpiły ARIA podczas stosowania placebo lub lekanemabu, 1/3 miało nawracające ARIA. Po pierwszym wystąpieniu ARIA częstość nawrotów po wznowieniu leczenia lekanemabem jest określana jako „bardzo często” (patrz punkt 4.8). Objawy związane z ARIA zwykle ustępują z czasem (patrz punkt 4.8).

Ryzyko wystąpienia ARIA, w tym objawowych i ciężkich ARIA, jest zwiększone u homozygotycznych nosicieli genu apolipoproteiny E $\epsilon 4$ (*ApoE $\epsilon 4$*) (patrz punkt 4.8). Poza ARIA u pacjentów leczonych lekanemabem występowały krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm.

Podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia lekanemabem, należy rozważyć korzyści płynące ze stosowania lekanemabu w leczeniu choroby Alzheimera oraz ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z ARIA (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie ARIA

Zaleca się wykonanie podstawowego badania MRI mózgu i okresowe monitorowanie za pomocą MRI. Podczas pierwszych 14 tygodni leczenia lekanemabem zaleca się wzmożoną obserwację kliniczną pod kątem ARIA. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące ARIA (patrz punkt 4.8), należy przeprowadzić ocenę kliniczną, w tym dodatkowe badanie MRI (patrz punkt 4.2).

Wyniki oceny radiograficznej

Stopień nasilenia ARIA związanych z lekanemabem w ocenie radiograficznej sklasyfikowano według kryteriów przedstawionych w Tabeli 1.

Tabela 1: Kryteria klasyfikacji ARIA w badaniu MRI

Typ ARIA	Nasilenie w ocenie radiograficznej ¹		
	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
ARIA-E	Nadaktywność w sekwencji FLAIR ograniczona do bruzdy i (lub) korowej/podkorowej istoty białej w jednej lokalizacji <5 cm	Nadaktywność w sekwencji FLAIR od 5 do 10 cm w pojedynczym największym wymiarze lub więcej niż 1 miejsce zajęcia, każde o wymiarach <10 cm	Nadaktywność w sekwencji FLAIR >10 cm z towarzyszącym obrzękiem zakrętu skroniowego i zatarciem bruzdy. Można odnotować jedno lub więcej oddzielnych/niezależnych miejsc zajęcia.
Mikrokrwotok związany z ARIA-H	≤4 nowe incydenty mikrokrwotoków	od 5 do 9 nowych incydentów mikrokrwotoków	10 lub więcej nowych incydentów mikrokrwotoków
ARIA-H syderoza powierzchniowa	1 ogniskowy obszar syderozy powierzchniowej	2 ogniskowe obszary syderozy powierzchniowej	>2 ogniskowe obszary syderozy powierzchniowej

¹ Stopień nasilenia w ocenie radiograficznej jest definiowany przez całkowitą liczbę nowych mikrokrwotoków względem wartości wyjściowej lub całkowitą liczbę obszarów syderozy powierzchniowej.

W przypadku pacjentów z bezobjawowym wynikiem oceny radiograficznej ARIA-E zaleca się wzmożoną obserwację kliniczną pod kątem objawów ARIA (patrz punkt 4.8 dotyczący objawów). Należy wykonać dodatkowe badanie MRI po upływie 1 do 2 miesięcy dla oceny ustąpienia nieprawidłowości lub wcześniej, jeśli wystąpią objawy.

Status nosicielstwa ApoE ε4 i ryzyko wystąpienia ARIA

U pacjentów leczonych lekanemabem, którzy są homozygotycznymi nosicielami ApoE ε4, częstość występowania ARIA, w tym objawowych ciężkich i nawracających ARIA, jest większa w porównaniu z heterozygotycznymi nosicielami i osobami niebędącymi nosicielami (patrz punkt 4.8). Lekanemab nie jest wskazany do stosowania u pacjentów będących takimi homozygotami (patrz punkt 4.1).

Zwiększone ryzyko krwotoku śródmózgowego

Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie lekanemabu u pacjentów z czynnikami wskazującymi na zwiększone ryzyko krwotoku śródmózgowego.

Krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm, w tym przypadki śmiertelne, obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie lekanemab i leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów otrzymujących leki trombolityczne podczas leczenia lekanemabem. Należy zachować zwiększoną ostrożność, rozważając podanie leków przeciwzakrzepowych pacjentowi leczonemu już lekanemabem.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych

Początkowe stosowanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (kwasu acetylosalicylowego, innych leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych) było dozwolone w badaniach klinicznych, jeśli pacjent przyjmował stałą dawkę. Większość ekspozycji na leki przeciwzakrzepowe dotyczyła kwasu acetylosalicylowego. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka ARIA ani krwotoku śródmózgowego podczas stosowania leków przeciwplatek.

Ponieważ krwotoki śródmózgowe obserwowano u pacjentów przyjmujących zarówno lekanemab, jak i leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.8), a także u pacjentów otrzymujących leki trombolityczne

podczas leczenia lekanemabem, należy zachować wzmożoną ostrożność rozważając podanie leków przeciwzakrzepowych lub leków trombolitycznych (np. tkankowego aktywatora plazminogenu) pacjentowi leczonemu już lekanemabem:

- Jeśli konieczne jest rozpoczęcie podawania leków przeciwzakrzepowych podczas terapii lekanemabem (na przykład w przypadku zakrzepicy tętniczej, ostrej zatorowości płucnej lub innych wskazań zagrażających życiu), należy przerwać podawanie lekanemabu. Leczenie lekanemabem można wznowić, jeśli podawanie leków przeciwzakrzepowych nie jest już wskazane z medycznego punktu widzenia. Dozwolone jest jednoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego i innych leków przeciwplatek.
- Ekspozycja na leki trombolityczne w badaniach klinicznych była ograniczona, jednak prawdopodobne jest ryzyko dużego krwawienia wewnątrzczaszkowego wynikającego z jednoczesnego stosowania. Należy unikać stosowania leków trombolitycznych, z wyjątkiem wskazań w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia, gdy brak alternatywnego leczenia (np. zatorowość płucna z zaburzeniami hemodynamicznymi), gdy korzyści mogą przewyższać ryzyko.
- ARIA-E mogą powodować ogniskowe deficyty neurologiczne, które mogą przypominać udar niedokrwieny, dlatego przed zastosowaniem leczenia trombolitycznego u pacjenta leczonego lekanemabem lekarze prowadzący leczenie powinni rozważyć, czy takie objawy nie mogą być spowodowane przez ARIA-E.

Leczenia lekanemabem nie należy rozpoczynać u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3).

Inne czynniki ryzyka krwotoku śródmózgowego

Pacjenci zostali wykluczeni z udziału w badaniu 301, jeśli wyniki badań neuroobrazowych wskazywały na zwiększone ryzyko krwotoku śródmózgowego. Obejmowały one wyniki sugerujące CAA (wcześniejszy krwotok mózgowy o największej średnicy większej niż 1 cm, więcej niż 4 mikrokrwotoki, syderoza powierzchniowa, obrzęk naczynioruchowy) lub inne zmiany (tętniak, malformacja naczyniowa), które mogą potencjalnie zwiększać ryzyko krwotoku śródmózgowego.

Obecność allelu *ApoE ε4* jest związana z CAA, który wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwotoku śródmózgowego.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych dotyczących lekanemabu obserwowano reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8); większość z nich była łagodna lub umiarkowana i występowała przy pierwszej infuzji. W razie wystąpienia reakcji związanej z infuzją można zmniejszyć jej szybkość lub przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przed następnymi infuzjami można rozważyć profilaktyczne leczenie lekami przeciwhistaminowymi, acetaminofenem, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub kortykosteroidami.

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych (patrz także punkt 5.1)

Pacjenci z przemijającymi napadami niedokrwiennymi (TIA), udarem lub napadami drgawkowymi w ciągu 12 miesięcy od badania przesiewowego w wywiadzie zostali wykluczeni z badań klinicznych dotyczących lekanemabu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u tych pacjentów są nieznane.

Pacjenci z zaburzeniami immunologicznymi, którzy nie byli wystarczająco kontrolowani lub wymagali leczenia immunoglobulinami, ogólnoustrojowymi przeciwciałami monoklonalnymi, ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi lub plazmaferezami, zostali wykluczeni z badań klinicznych dotyczących lekanemabu, stąd bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u tych pacjentów są nieznane.

U pacjentów z chorobą Alzheimera dziedziczną autosomalnie dominującą lub z zespołem Downa wskaźnik zdarzeń CAA i ARIA może być wyższy i zostali wykluczeni z badań klinicznych

dotyczących lekanemabu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lekanemabu u tych pacjentów są nieznane.

Karta pacjenta i ulotka informacyjna dla pacjenta

Lekarz przepisujący lek musi omówić z pacjentem ryzyko związane z leczeniem lekanemabem, badaniami MRI oraz objawami przedmiotowymi i podmiotowymi działań niepożądanych, a także kiedy należy zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego. Pacjent otrzyma kartę pacjenta i zostanie poinstruowany, aby nosić ją przy sobie przez cały czas.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Przed podaniem konieczne jest rozcieńczenie chlorkiem sodu (roztworem 0,9% soli fizjologicznej). Więcej informacji na temat chlorku sodu jako rozcieńczalnika można znaleźć w drukach informacyjnych o produkcie.

Produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbátu 80 w każdym 1 ml lekanemabu. Polisorbáty mogą wywoływać reakcje alergiczne. Należy wziąć pod uwagę pacjentów ze znanymi alergiami.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z lekanemabem.

Eliminacja lekanemabu prawdopodobnie zachodzi poprzez typowe szlaki degradacji immunoglobulin, a na klirens nie powinny wpływać jednocześnie stosowane leki drobnocząsteczkowe. W związku z tym nie oczekuje się, aby lekanemab powodował ani był podatny na interakcje farmakokinetyczne (PK) z jednocześnie podawanymi lekami.

Ryzyko krwotoku śródmózgowego podczas leczenia lekanemabem może być zwiększone u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub trombolityczne (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia lekanemabem należy zweryfikować status ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 2 miesięcy po podaniu ostatniej dawki lekanemabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lekanemabu u kobiet w ciąży i danych z badań na zwierzętach w celu oceny ryzyka stosowania lekanemabu w okresie ciąży. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez łożysko po pierwszym tryestrze ciąży. Dlatego lekanemab może być przenoszony z matki na rozwijający się płód. Wpływ lekanemabu na rozwijający się płód jest nieznan. Nie zaleca się stosowania lekanemabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności lekanemabu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlęta karmione piersią oraz wpływu leków na produkcję mleka.

Wiadomo, że ludzkie IgG są wydzielane do mleka matki w pierwszych dniach po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie spada do niskiego poziomu. Wpływ tej ekspozycji na niemowlę karmione piersią jest nieznan i nie można wykluczyć ryzyka. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy

przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekanemabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia lekanemabem dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lekanemabu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekanemab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub dezorientacji w trakcie leczenia lekanemabem.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lekanemabu oceniono u 2203 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lekanemabu.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 301 łącznie 898 pacjentów z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych spowodowanym chorobą Alzheimera lub łagodnym otępieniem typu alzheimerowskiego, otrzymywało lekanemab w zalecanej dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, z czego 757 pacjentów nie było nosicielami lub byli heterozygotami (wskazana populacja).

Spośród pacjentów leczonych lekanemabem 31% (278/898) nie było nosicielami, 53% (479/898) było heterozygotami, a 16% (141/898) było homozygotami względem *ApoE ε4*. Z wyjątkiem zdarzeń ARIA, profil bezpieczeństwa był taki sam dla wszystkich genotypów.

Podczas leczenia lekanemabem w badaniach klinicznych były zgłaszane napady drgawkowe, w tym stan padaczkowy.

We wskazanej populacji najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (26%), ARIA-H (13%), ból głowy (11%) i ARIA-E (9%).

Krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm odnotowano u 0,5% (4/757) pacjentów w badaniu 301 po leczeniu lekanemabem w porównaniu z 0,1% (1/764) u pacjentów otrzymujących placebo. Zaobserwowano śmiertelne przypadki krwotoku śródmózgowego u pacjentów otrzymujących lekanemab.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych dotyczących lekanemabu zostały zgłoszone następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 2 poniżej.

Działania niepożądane przedstawiono jako preferowane terminy MedDRA w ramach klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości ¹	Często
	Opóźnione reakcje nadwrażliwości ^{2,3}	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	ARIA ⁴	Bardzo często
	ARIA-H ^{5,6}	Bardzo często
	Objawowe ARIA-H ⁷	Często
	Mikrokrwotok mózgowy ≤ 10	Bardzo często
	Mikrokrwotok mózgowy > 10	Często
	Syderoza powierzchniowa	Często
	Krwotok śródmózgowy > 1 cm	Niezbędnie często
	ARIA-E ^{8,9}	Często
	Objawowe ARIA-E ⁷	Często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z infuzją ¹⁰	Bardzo często

¹ Obejmują obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję, wysypkę i ból głowy.

² Obejmują wysypkę, ból głowy, katar, nieżyt nosa i wypadanie włosów.

³ Wystąpiły 24 godziny po infuzji.

⁴ ARIA: Obejmują ARIA-E w ocenie radiograficznej, objawowe ARIA-E, ARIA-H w ocenie radiograficznej i objawowe ARIA-H.

⁵ ARIA-H: Obejmują ARIA-H w ocenie radiograficznej i objawowe ARIA-H.

⁶ ARIA-H: Nieprawidłowości obrazowe związane z amyloidem – mikrokrwotok i odkładanie hemosyderyny; syderozę powierzchniową ośrodkowego układu nerwowego i mikrokrwotok do mózdzku.

⁷ Obejmują częste bóle głowy; rzadkie objawy splątania, zmiany widzenia (diplopia, efekt olśnienia, widzenie niewyraźne, zmniejszona ostrość widzenia, upośledzenie widzenia), zawroty głowy, nudności, trudności w chodzeniu i napady drgawkowe.

⁸ ARIA-E: Obejmują ARIA-E w ocenie radiograficznej i objawowe ARIA-E.

⁹ ARIA-E występują często we wskazanej populacji i bardzo często w populacji homozygot.

¹⁰ Obejmują reakcję związaną z infuzją i reakcję w miejscu infuzji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania ARIA we wskazanej populacji

W badaniu 301 objawowe ARIA wystąpiły u 2% (16/757) pacjentów leczonych lekanemabem, którzy nie są nosicielami ani heterozygotami. Poważne objawy związane z ARIA, które wymagały hospitalizacji, zgłoszono u 0,4% (3/757) pacjentów leczonych lekanemabem. Objawy kliniczne związane z ARIA ustąpiły u 75% (12/16) pacjentów w okresie obserwacji.

Uwzględniając bezobjawowe zdarzenia w ocenie radiograficznej, ARIA zaobserwowano u 17% (128/757) pacjentów leczonych lekanemabem w porównaniu do 7% (55/764) u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu 301.

W badaniu 301 ARIA-E zaobserwowano u 9% (67/757) pacjentów leczonych lekanemabem w porównaniu z 1% (10/764) u pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków ARIA-E przebiegała bezobjawowo, przy czym objawowe ARIA-E odnotowano u 2% (12/757) pacjentów leczonych lekanemabem i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo. Zgłaszane objawy związane z ARIA-E, jeśli występowały, obejmowały ból głowy (50%, 6/12), splątanie (17%, 2/12), zawroty głowy (8%, 1/12) i nudności (8%, 1/12). Wystąpiły również ogniskowe deficyty neurologiczne (8%, 1/12).

ARIA-H zaobserwowano u 13% (98/757) pacjentów leczonych lekanemabem w porównaniu z 7% (52/764) u pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków ARIA-H przebiegała bezobjawowo, przy czym objawowe ARIA-H odnotowano u 0,8% (6/757) pacjentów leczonych lekanemabem i u 0,1% (1/764) u pacjentów otrzymującego placebo. ARIA-H i ARIA-E mogą występować jednocześnie. Nie zaobserwowano wzrostu odizolowanych ARIA-H (tj. ARIA-H u pacjentów, u których nie wystąpiły również ARIA-E) dla lekanemabu w porównaniu z placebo.

Większość zdarzeń ARIA-E w ocenie radiograficznej wystąpiła na początku leczenia (w okresie podania pierwszych 7 dawek), chociaż ARIA-E mogą wystąpić w dowolnym momencie, a u pacjenta może wystąpić więcej niż 1 epizod. Maksymalne nasilenie ARIA-E w ocenie radiograficznej u pacjentów leczonych lekanemabem było łagodne u 4% (31/757), umiarkowane u 4% (33/757) i ciężkie u 0,3% (2/757) pacjentów. Ustąpienie nieprawidłowości w badaniu MRI wystąpiło u 64% (43/67) pacjentów po 12 tygodniach, u 87% (58/67) po 17 tygodniach i u 100% (67/67) ogółem po wykryciu, wobec 80% (8/10) u pacjentów otrzymujących placebo.

Maksymalne nasilenie mikrokrwotoku ARIA-H w ocenie radiograficznej u pacjentów leczonych lekanemabem było łagodne u 8% (60/757), umiarkowane u 1% (8/757) i ciężkie u 1% (10/757) pacjentów; syderoza powierzchniowa ARIA-H była łagodna u 3% (26/757), umiarkowana u 0,5% (4/757) i ciężka u 0,3% (2/757) pacjentów. Patrz Tabela 1 w punkcie 4.4 dotycząca stopnia nasilenia w ocenie radiologicznej w badaniu MRI.

Nawrót ARIA we wskazanej populacji

ARIA-E obserwowano u 9% (67/757) pacjentów leczonych lekanemabem, z których 88% (59/67) kontynuowało leczenie lekanemabem z przerwaniem lub bez przerwania podawania dawki. Wśród osób, które kontynuowały leczenie lekanemabem, u 14% (8/59) wystąpił nawrót ARIA-E.

ARIA-H (z współistniejącymi ARIA-E lub bez nich) zaobserwowano u 13% (98/757) pacjentów leczonych lekanemabem i 7% (52/764) pacjentów otrzymujących placebo, z których odpowiednio 80% (78/98) i 77% (40/52) kontynuowało leczenie z przerwaniem lub bez przerwania podawania dawki. Wśród pacjentów, u których kontynuowano leczenie, nawrót ARIA-H wystąpił u 36% (28/78) pacjentów leczonych lekanemabem i u 30% (23/40) pacjentów otrzymujących placebo.

Odizolowane ARIA-H zaobserwowano u 8% (61/757) pacjentów leczonych lekanemabem i 6% (45/764) pacjentów otrzymujących placebo, z których odpowiednio 97% (59/61) i 100% (45/45) kontynuowało leczenie z przerwaniem lub bez przerwania podawania dawki. Wśród pacjentów, u których kontynuowano leczenie, nawrót ARIA-H wystąpił u 20% (12/59) pacjentów leczonych lekanemabem i u 20% (10/45) pacjentów otrzymujących placebo.

Krwotok śródmózgowy we wskazanej populacji

Częstość występowania krwotoku śródmózgowego wynosiła 0,3% (1/286) u pacjentów leczonych lekanemabem i jednocześnie przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w momencie wystąpienia zdarzenia w porównaniu z 0,7% (3/450) u pacjentów, którzy nie przyjmowali tych leków. U pacjentów przyjmujących lekanemab z samym lekiem przeciwzakrzepowym lub w skojarzeniu z lekiem przeciwplateletowym lub kwasem acetylosalicylowym częstość występowania krwotoku śródmózgowego wynosiła 1,5% (1/68 pacjentów) w porównaniu z żadnym takim przypadkiem u pacjentów przyjmujących placebo.

Status nosicielstwa ApoE ε4 i ryzyko wystąpienia ARIA

Około 15% pacjentów z chorobą Alzheimera jest homozygotycznymi nosicielami ApoE ε4. W badaniu 301 częstość występowania ARIA była niższa u osób niebędących nosicielami (13% lekanemab vs 4% placebo) i heterozygot (19% lekanemab vs 9% placebo) niż u homozygot (45% lekanemab vs 22% placebo). Wśród pacjentów leczonych lekanemabem ARIA-E wystąpiły u 5% osób niebędących nosicielami i 11% heterozygot w porównaniu z 33% u homozygot. Objawowe ARIA-E wystąpiły u 1% osób niebędących nosicielami i 2% heterozygot w porównaniu z 9% u homozygot. ARIA-H wystąpiły u 12% osób niebędących nosicielami i 14% heterozygot w porównaniu z 38% u homozygot. Objawowe ARIA-H wystąpiły u 1% osób niebędących nosicielami i heterozygot w

porównaniu z 4% u homozygot. Poważne zdarzenia ARIA wystąpiły u około 1% osób niebędących nosicielami i heterozygot i u 3% homozygot.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ARIA nie różnią się między nosicielami genu *ApoE ε4* i osobami niebędącymi nosicielami.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zaobserwowano w badaniu 301 u 26% (237/898) pacjentów leczonych lekanemabem; u 75% (178/237) z nich wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Reakcje związane z infuzją były w większości łagodne (69%) lub umiarkowane (28%), a ciężkie reakcje związane z infuzją odnotowano u mniej niż 1% pacjentów. Występowały również poważne reakcje związane z infuzją. Reakcje związane z infuzją spowodowały przerwanie leczenia u 1% (12/898) pacjentów leczonych lekanemabem. Objawy reakcji związanych z infuzją obejmują gorączkę i objawy grypopodobne (dreszcze, bóle uogólnione, uczucie drżenia i bóle stawów), nudności, wymioty, niedociśnienie, nadciśnienie i desaturację tlenu). U ponad 63% pacjentów, u których początkowo wystąpiły reakcje związane z infuzją, nie stwierdzono dalszych reakcji po zastosowaniu leków zapobiegawczych (patrz punkt 4.4). Częstość występowania reakcji związanych z infuzją była podobna niezależnie od genotypu *ApoE ε4*.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania lekanemabu jest ograniczone.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX04

Mechanizm działania

Lekanemab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko zagregowanemu rozpuszczalnemu i nierozpuszczalnemu formom beta-amyloidu i zmniejsza blaszki beta-amyloidu.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ lekanemabu na patologię beta-amyloidu

Lekanemab zmniejszał agregację blaszek beta-amyloidu w sposób zależny od czasu w porównaniu do placebo. Wpływ lekanemabu na agregację blaszek beta-amyloidu w mózgu oceniono za pomocą wizualnego odczytu obrazowania PET i określono ilościowo za pomocą ustandaryzowanego współczynnika wychwytu (ang. *Standard Uptake Value Ratio*, SUVR) i skali Centiloid. W badaniu 301 średnia zmiana od wartości wyjściowej w stosunku do placebo była statystycznie istotna dla lekanemabu w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie w tygodniu 79. we wskazanej populacji (-59,437).

Zależności między ekspozycją a odpowiedzią

Analiza odpowiedzi na ekspozycję wykazała, że obserwowany SUVR amyloidu w badaniu PET zmniejszał się wraz ze wzrostem ekspozycji na lekanemab. Analiza PK/PD wykazała, że zmiany w CSF Aβ1-42, stosunku Aβ42/40 w osoczu i p-tau181 w osoczu korelowały ze wzrostem ekspozycji na lekanemab.

Immunogenność

Immunogenność lekanemabu nie została dostatecznie oceniona ze względu na ograniczenia testu ADA. Wpływ ADA na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie został wystarczająco oceniony.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność lekanemabu oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym w grupach równoległych (badanie 301) u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera (pacjenci z potwierdzoną obecnością patologii amyloidu i łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych [62% pacjentów] lub łagodnym stadium otępienia [38% pacjentów]).

Patologię Aβ określano na podstawie odczytu wizualnego przy użyciu zatwierdzonych znaczników Aβ PET zgodnie z etykietą, a CSF na podstawie stosunku całkowitego tau (t-tau)/Aβ42 z zatwierdzonym punktem odcięcia >0,54 (test: Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

Do badania włączono pacjentów spełniających następujące kryteria:

- Ogólny wynik w klinicznej ocenie stopnia otępienia (ang. *Clinical Dementia Rating*, CDR) wynoszący 0,5 lub 1,0 oraz wynik w skali Memory Box wynoszący 0,5 lub więcej
- Podstawowe kryteria kliniczne opracowane przez Narodowy Instytut Badań Starzenia (ang. *National Institute on Aging*, NIA) i Stowarzyszenie Alzheimerowskie (ang. *Alzheimer's Association*, AA) (kryteria NIA-AA) dotyczące łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych lub prawdopodobnego otępienia związanego z chorobą Alzheimera
- Wynik w krótkiej skali oceny stanu psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) wynoszący ≥ 22 i ≤ 30
- Obiektywne zaburzenia pamięci epizodycznej wskazane przez co najmniej 1 odchylenie standardowe poniżej skorygowanej względem wieku średniej w Skali Inteligencji Wechslera II (podskala) (WMS-IV LMII)

Pacjenci zostali wykluczeni w przypadku dowodów na przemijające napady niedokrwienne (TIA) w wywiadzie, udar lub napady drgawek w ciągu 12 miesięcy od badania przesiewowego, stłuczenie mózgu, zmiany infekcyjne, wielokrotne udary zatokowe mózgu lub udar obejmujący główny obszar naczyniowy, ciężką chorobę małych naczyń lub istoty białej, zaburzenia krzepnięcia, które nie są pod odpowiednią kontrolą, zaburzenia immunologiczne, które nie były odpowiednio kontrolowane (np. aktywne zapalenie naczyń) lub wymagały leczenia immunoglobulinami, ogólnoustrojowymi przeciwciałami monoklonalnymi, ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi lub plazmaferezą.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, nietypowymi zespołami choroby Alzheimera (bez choroby Alzheimera z przewagą zaburzeń pamięci), chorobą Alzheimera dziedziczną autosomalnie dominująco lub u dorosłych z zespołem Downa nie zostały ustalone.

W badaniu 301, 1795 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej lekanemab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub placebo przez 18 miesięcy, z czego 1521 pacjentów należało do wskazanej populacji. Spośród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji 31% nie było nosicielami, 53% było heterozygotami, a 16% homozygotami. Na początku badania mediana wieku randomizowanych pacjentów wynosiła 72 lata, z zakresem od 50 do 90 lat. Pięćdziesiąt dwa procent pacjentów stanowiły kobiety; 77% było rasy kaukaskiej, 17% stanowili Azjaci, a 3% było rasy czarnej. Choroby współistniejące obejmowały hiperlipidemię (60%), nadciśnienie (55%), otyłość (17%), chorobę niedokrwienną serca (16%) i cukrzycę (15%).

Randomizacja była stratyfikowana zgodnie z podgrupą kliniczną; obecnością lub brakiem jednoczesnego leczenia objawowego choroby Alzheimera na początku badania; statusem nosicielstwa *ApoE ε4*; i regionem.

Wyniki badania 301

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana względem wartości wyjściowej po 18 miesiącach w skali CDR-SB. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych dla następujących ocen: badanie PET amyloidu przy użyciu skali Centiloid, ADAS-Cog14, Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) i Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS MCI-ADL).

W całej populacji różnica między lekanemabem a placebo w zmianie względem wartości wyjściowej w skali CDR-SB wynosiła -0,401 (95% CI: -0,622; -0,180). Efekt był podobny w całej i wskazanej ograniczonej populacji. Ważne wyniki badania dla wskazanej populacji przedstawiono w Tabeli 3 poniżej.

Tabela 3: Wyniki w skali CDR-SB, ADAS-Cog14 i ADCS MCI-ADL w badaniu 301

Kliniczne punkty końcowe	Wskazana populacja	
	Lekanemab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie	Placebo
CDR-SB	N = 757	N = 764
Średnia wartość wyjściowa (SD)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 18 miesiącach	1,217	1,752
Różnica wobec placebo (95% CI)	-0,535 (-0,778; -0,293)	
ADAS-Cog14	N = 757	N = 764
Średnia wartość wyjściowa (SD)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 18 miesiącach	4,389	5,901
Różnica wobec placebo (95% CI)	-1,512 (-2,486; -0,538)	
ADCS MCI-ADL	N = 757	N = 764
Średnia wartość wyjściowa (SD)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 18 miesiącach	-3,873	-5,809
Różnica wobec placebo (95% CI)	1,936 (1,029; 2,844)	

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań lekanemabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wczesnej chorobie Alzheimera (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka (PK) lekanemabu scharakteryzowano przy użyciu populacyjnej analizy PK z danymi dotyczącymi stężenia zebranymi od 1619 pacjentów z chorobą Alzheimera, którzy otrzymali lekanemab w dawce pojedynczej lub wielokrotnej. Stężenia lekanemabu w stanie stacjonarnym osiągnięto po 6 tygodniach leczenia dawką 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa była około 1,4-krotna. Stężenie szczytowe (C_{max}) i pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) lekanemabu zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 15 mg/kg mc. po podaniu pojedynczej dawki.

Wchłanianie

Nie dotyczy.

Dystrybucja

Średnia wartość (95% CI) dla objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 5,52 (5,14–5,93) l.

Metabolizm

Lekanemab jest przeciwciałem monoklonalnym, które jest skierowane przeciwko rozpuszczalnemu i nierozpuszczalnemu zagregowanemu formom beta-amylويدu, i nie oczekuje się, że będzie zaangażowane w szlaki modulowane cytokinami.

Eliminacja

Lekanemab jest rozkładany przez enzymy proteolityczne w taki sam sposób jak endogenne IgG. Klirens lekanemabu (95% CI) wynosi 0,370 (0,353–0,384) l/dobę. Końcowy okres półtrwania wynosi od 5 do 7 dni.

Liniowość lub nielineowość

Lekanemab wykazuje farmakokinetykę liniową.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Eliminacja lekanemabu następuje poprzez typowe szlaki degradacji immunoglobulin, a zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powinny wpływać na klirens ogólnoustrojowy. Biomarkery czynności wątroby (ALT, AST, ALP, bilirubina całkowita) i klirens kreatyniny nie wpływały na parametry PK lekanemabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

Mutagenność

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach oceniających wpływ lekanemabu na płodność samców lub samic ani na funkcje rozwojowe i rozrodcze. W 39-tygodniowym badaniu toksyczności dożylną na małpach, którym podawano lekanemab co tydzień w dawkach do 100 mg/kg mc. (co odpowiada ekspozycji osocza 27-krotnie wyższej niż u ludzi w zalecanej dawce), nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze. Znaczenie tych danych dla ludzi jest ograniczone, ponieważ zagregowane formy Aβ nie występują u zdrowych małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna (do regulacji pH)
Histydyny chlorowodorek jednowodny (do regulacji pH)
Argininy chlorowodorek
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 42 miesiące.

Po przygotowaniu roztworu do infuzji.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas użytkowania przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C– 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać ani nie wstrząsać fiolkami.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 ml koncentratu zawierającego 200 mg lekanemabu w fiolce o pojemności 6 ml (bezbarwne szkło typu I), z korkiem (chlorobutyłowy) i uszczelnieniem (aluminiowe) z ciemnoszarym wieczkiem typu flip-off, w opakowaniu o wielkości 1.

5 ml koncentratu zawierającego 500 mg lekanemabu w fiolce o pojemności 6 ml (bezbarwne szkło typu I), z korkiem (chlorobutyłowy) i uszczelnieniem (aluminiowe) z białym wieczkiem typu flip-off, w opakowaniu o wielkości 1.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem pozajelitowe produkty lecznicze należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. W razie zauważenia którejkolwiek z tych zmian, produkt leczniczy należy wyrzucić.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Obliczyć dawkę, wymaganą całkowitą objętość roztworu lekanemabu i liczbę potrzebnych fiolek na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta. Każda fiolka zawiera lekanemab w stężeniu 100 mg/ml.

Pobrać wymaganą objętość lekanemabu z fiolek (fiolek) i dodać do 250 ml roztworu 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań.

Delikatnie odwrócić worek infuzyjny zawierający rozcieńczony roztwór lekanemabu w celu całkowitego wymieszania. Nie wstrząsać.

Potwierdzono, że do podawania lekanemabu nadają się worki infuzyjne wykonane z polipropylenu, polichlorku winylu, połączonych poliolefiny/poliamidu lub kopolimeru etylenu/propylenu.

Po rozcieńczeniu zaleca się natychmiastowe użycie.

Podanie roztworu do infuzji

Przed infuzją należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór lekanemabu ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Podawać całą objętość lekanemabu dożylnie przez około 1 godzinę przez linię dożylną zawierającą na końcu wbudowany filtr 0,2 mikrona o niskim poziomie wiązania białka (zgodne materiały filtracyjne obejmują politetrafluoroetylen, polieterosulfon, poliwęglan, polifluorek winylidenu, polipropylen, poliuretan i polisulfon). Przepłukać linię infuzyjną, aby upewnić się, że podano cały lekanemab.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 kwietnia 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Biogen International GmbH
Attisholzstrasse 11
Luterbach
So
4542
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni w każdym państwie członkowskim przed wprowadzeniem produktu leczniczego LEQEMBI do obrotu wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego i pacjentom, którzy mają przepisywać lub stosować produkt leczniczy LEQEMBI, dostęp do następującego zestawu edukacyjnego, który powinien zostać uzgodniony z właściwymi organami krajowymi tych państw członkowskich::

- **Przewodnik dla fachowego personelu medycznego**

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Oświadczenie o istnieniu programu kontrolowanego dostępu.
- Oświadczenie, że wszyscy pacjenci leczeni lekanemabem w UE muszą być zarejestrowani w rejestrze i krótka informacja o tym, jak rejestrować pacjentów.
- Przeciwwskazania.
- Informacje na temat ARIA, w tym czym są, częstość występowania i objawy (ARIA-E i ARIA-H (mikrokrwotoki i syderoza powierzchniowa)).
- Informację o krwotoku śródmózgowym ARIA o średnicy >1 cm, w tym czym jest, częstość występowania i jednocześnie stosowanie leków przeciwzakrzepowych.
- Działania, które należy podjąć przed leczeniem, w tym podstawowe badanie MRI i test *APOE4*.
- Jak identyfikować i kontrolować ARIA poprzez monitorowanie MRI, kryteria nasilenia w ocenie radiograficznej i zalecenia dotyczące leczenia (można dostosować na podstawie krajowej praktyki klinicznej).
- Informację, że pacjenci, którzy są homozygotycznymi nosicielami *APOE4*, mają większą częstość występowania ARIA podczas leczenia przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko zagręgowanym formom A β , w tym lekanemabem, w porównaniu z heterozygotycznymi nosicielami *APOE4* i osobami niebędącymi nosicielami. Lekanemab nie jest wskazany do stosowania u homozygotycznych nosicieli *APOE4*.
- Stwierdzenie, że ARIA-E mogą powodować ogniskowe deficyty neurologiczne, które mogą przypominać udar niedokrwienny.
- Informację, że pacjentowi/opiekunowi należy przekazać ulotkę dołączoną do opakowania i kartę pacjenta.
- Przypomnienie, jak i gdzie zgłaszać działania niepożądane.
- Listę badań, które należy przeprowadzić w ramach wstępnych badań przesiewowych pacjenta:
 - U pacjenta rozpoznano klinicznie łagodne upośledzenie funkcji poznawczych z powodu choroby Alzheimera lub łagodną chorobę Alzheimera, w tym obecność patologii beta-amyloidu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Leqembi wykonano niedawne (w ciągu 6 miesięcy) podstawowe badanie MRI mózgu.
 - *APOE* ϵ 4 (gen) (zrozumienie genotypu *APOE* ϵ 4 jest ważne w celu identyfikacji odpowiednich pacjentów do leczenia).
 - Brak wyników sugerujących CAA w badaniu MRI przed leczeniem.
 - Organizacja wizyt kontrolnych obejmujących badanie MRI.

- **Karta pacjenta**

Karta pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Prośba o zapoznanie się z ulotką dołączoną do opakowania.
- Podsumowanie dotyczące celu stosowania produktu Leqembi.
- Informację, że leczenie produktem Leqembi nie należy rozpoczynać u pacjentów otrzymujących obecnie leki przeciwzakrzepowe.
- Informacje na temat sposobu podawania produktu Leqembi, zarządzania czasem podawania leku oraz informacje na temat konieczności wykonywania badań MRI i ich liczby.

- Komunikat ostrzegawczy dla lekarzy kiedykolwiek leczących pacjenta, w tym w stanach nagłych, o tym, że pacjent stosuje lekanemab.
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zagrożeniem bezpieczeństwa i kiedy należy zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego.

- **Program kontrolowanego dostępu**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni szczegóły programu kontrolowanego dostępu (ang. *controlled access programme*, CAP) z każdym właściwym organem krajowym i musi wdrożyć taki program na szczeblu krajowym, aby za jego pośrednictwem zapewnić promowanie bezpiecznego i skutecznego stosowania lekanemabu i zapobiegać stosowaniu go poza wskazaniami.

Program kontrolowanego dostępu obejmuje poniższe kluczowe zasady, które zostaną włączone do każdego systemu we wszystkich państwach członkowskich. Są to:

- Każda osoba należąca do fachowego personelu medycznego zanim będzie mogła zapisać pacjentów do programu CAP zostanie indywidualnie zarejestrowana. W ramach procesu rejestracji osoby należące do fachowego personelu medycznego będą musiały potwierdzić, że otrzymały i zrozumiały treść Przewodnika dla fachowego personelu medycznego i ChPL oraz że spełniają wymogi dotyczące wydawania produktu leczniczego z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (opisane w punkcie 4.2 ChPL).
- Leczenie wszystkich pacjentów powinno być rozpoczynane za pośrednictwem narzuconego centralnego systemu rejestracji. System zapewni każdemu pacjentowi odpowiednie i istotne informacje na temat określonych zagadnień (takich jak patologia amyloidu, łagodne upośledzenie funkcji poznawczych lub łagodne otępienie typu alzheimerowskiego, genotyp *APOE4*, badania MRI, krwotok mózgowy w wywiadzie, leczenie przeciwzakrzepowe, karta pacjenta i druki informacyjne o produkcie, uznanie ryzyka) przed pierwszą infuzją lekanemabu.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie wszystkich pacjentów leczonych lekanemabem w UE	Wersja robocza protokołu: Styczeń 2025 r.
	Wersja ostateczna protokołu: Marzec 2025 r.
	Raporty z postępów: Corocznie począwszy od września 2026 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Lekanemab

200 mg/2 ml

500 mg/5 ml

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 100 mg lekanemabu.

Jedna fiolka 2 ml zawiera 200 mg lekanemabu

Jedna fiolka 5 ml zawiera 500 mg lekanemabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: argininy chlorowodorek, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka 2 ml

1 fiolka 5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po rozcieńczeniu produkt należy zużyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem
Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać ani nie wstrząsać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
lekanemab
podanie dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/2 ml
500 mg/5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji lekanemab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne, aby zawsze mieć przy sobie kartę pacjenta.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LEQEMBI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LEQEMBI
3. Jak stosować lek LEQEMBI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LEQEMBI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LEQEMBI i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek LEQEMBI

LEQEMBI zawiera substancję czynną lekanemab. Należy on do grupy leków zwanych lekami przeciw otępieniu, które są stosowane w leczeniu choroby Alzheimer. Lekanemab jest przeciwciałem monoklonalnym. Leki te działają jak przeciwciała wytwarzane naturalnie przez organizm. Działają oblepiając szkodliwe białka docelowe, stymulując układ odpornościowy organizmu do pozbycia się tych białek. Lekanemab wiąże się z białkiem zwanym *beta-amyloidem*, które bierze udział w chorobie Alzheimer.

Kto może przyjmować lek LEQEMBI

Lek LEQEMBI jest stosowany w leczeniu łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych lub łagodnego otępienia spowodowanych chorobą Alzheimer (znanej również jako wczesna choroba Alzheimer) u osób dorosłych będących nosicielami jednej kopii genu zwanego apolipoproteiną E4, znanego również jako *ApoE4*, lub u osób dorosłych niebędących nosicielami tego genu. Lekarz przeprowadzi badania, aby upewnić się, że lek LEQEMBI jest odpowiedni dla pacjenta.

Jak działa lek LEQEMBI

Choroba Alzheimer jest chorobą atakującą mózg. Skupiska beta-amyloidu uszkadzają komórki mózgowe i uniemożliwiają im normalne funkcjonowanie. Ostatecznie prowadzi to do problemów z pamięcią, myśleniem i zachowaniem. Objawy choroby Alzheimer mogą być różne u każdego pacjenta. Objawy zwykle rozwijają się powoli i nasilają się z czasem, stając się na tyle poważne, że przeszkadzają w wykonywaniu codziennych zadań.

Lek LEQEMBI działa poprzez przyleganie do tych skupisk i ich redukcję. W przypadku pacjentów z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych lek LEQEMBI może opóźnić wystąpienie otępienia. U osób z łagodnym otępieniem lek LEQEMBI może spowolnić rozwój poważniejszych objawów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LEQEMBI

Kiedy nie stosować leku LEQEMBI

- jeśli pacjent ma uczulenie na lekanemab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie krzepnięcia krwi, które nie jest kontrolowane;
- jeśli badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), techniką obrazowania medycznego wykorzystującą pole magnetyczne i generowane komputerowo fale radiowe do tworzenia szczegółowych obrazów narządów i tkanek w ciele, wykaze obecność małych plamek sugerujących krwawienie lub płyn w mózgu lub istnieją dowody większego krwawienia w przeszłości;
- jeśli pacjent otrzymuje leki (zwane antykoagulantami) zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje alergiczne

Należy natychmiast poinformować fachowy personel medyczny podający lek LEQEMBI o wystąpieniu reakcji alergicznej w trakcie lub wkrótce po podaniu leku LEQEMBI. Objawy reakcji alergicznych przedstawiono w punkcie 4.

Nieprawidłowości widoczne w obrazowaniu związane z amyloidem (ARIA)

Lek LEQEMBI może powodować działania niepożądane zwane nieprawidłowościami widocznymi w obrazowaniu związanymi z amyloidem (lub „ARIA”). Istnieją dwa główne typy ARIA:

- gromadzenie się płynu w jednym lub kilku obszarach mózgu (nazywane ARIA-E).
- miejsca krwawienia w mózgu lub na jego powierzchni (nazywane ARIA-H).

Większość osób z ARIA nie doświadcza objawów. Objawy ARIA mogą wystąpić u 2 na 100 osób. Objawy obejmują ból głowy, splątanie, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, mdłości, trudności w chodzeniu lub napady padaczkowe. U niewielkiej liczby osób (mniej niż 1 na 100 osób) objawy te mogą być ciężkie.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

ARIA są widoczne w badaniu MRI mózgu.

Lekarz zleci wykonanie badania MRI przed podaniem trzeciej, piątej, siódmej i czternastej dawki leku LEQEMBI. Jest to rutynowe monitorowanie bezpieczeństwa w celu sprawdzenia, czy u pacjenta nie występują ARIA. Dodatkowe badania mogą zostać wykonane w dowolnym momencie leczenia, jeśli lekarz uzna, że są potrzebne.

Lekarz może przerwać leczenie lekiem LEQEMBI tymczasowo lub na stałe, w zależności od wyników badania MRI.

Genetyczne czynniki ryzyka wystąpienia ARIA

Niektóre osoby są nosicielami genu zwanego „apolipoproteina E4”, znanego również jako *ApoE4*. Oznacza to dla tych osób, że mogą być bardziej narażone na wystąpienie ARIA. Lekarz może zlecić test genetyczny na obecność *ApoE4*, aby sprawdzić, czy pacjent jest nosicielem i czy jest bardziej narażony na ARIA.

Leki stosowane w celu zapobiegania zakrzepom krwi lub ich rozpuszczaniu

Ryzyko wystąpienia większego krwawienia w mózgu (znanego jako krwotok śródmózgowy) podczas leczenia lekiem LEQEMBI jest zwiększone u pacjentów otrzymujących leki stosowane w celu

zapobiegania zakrzepom krwi (leki przeciwzakrzepowe) lub ich rozpuszczaniu (leki trombolityczne). Należy poinformować lekarza o stosowaniu leku LEQEMBI przed przyjęciem jakichkolwiek leków zapobiegających zakrzepom krwi lub rozpuszczających je. Lek LEQEMBI może być stosowany razem z aspiryną i innymi lekami, które zapobiegają zlepianiu się krwinek (leki przeciw płytkowe).

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją są bardzo częstym działaniem niepożądanym, które może być ciężkie (patrz punkt 4 aby zapoznać się z objawami). Jeśli u pacjenta występują reakcje związane z infuzją, przed jej wykonaniem mogą zostać podane leki zmniejszające ryzyko wystąpienia tych reakcji. Leki te mogą obejmować leki przeciwhistaminowe, paracetamol, leki przeciwzapalne lub steroidy. Pacjent będzie obserwowany przez 2,5 godziny po pierwszej infuzji w celu monitorowania wszelkich objawów reakcji związanych z infuzją.

Choroba Alzheimera dziedziczona autosomalnie dominująco i dorośli z zespołem Downa

Nie ustalono, jak stosować lek LEQEMBI w leczeniu choroby Alzheimera dziedziczonej autosomalnie dominująco ani u dorosłych z zespołem Downa.

Miniudar (przemijający napad niedokrwienny, TIA), udar lub napady

Przed otrzymaniem leku LEQEMBI należy powiedzieć lekarzowi o przebytych w ciągu ostatnich 12 miesięcy miniudarze mózgu (TIA), udarze mózgu lub napadzie padaczkowym. Nie ustalono, jak stosować lek LEQEMBI u pacjentów, u których w przeszłości wystąpił miniudar, udar lub napad.

Pacjenci z obniżoną odpowiedzią immunologiczną lub przyjmujący leki immunosupresyjne

Przed otrzymaniem leku LEQEMBI należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują zaburzenia immunologiczne lub jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek inne leki we wstrzyknięciach, lub leki hamujące układ odpornościowy. Nie ustalono, jak stosować lek LEQEMBI u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym.

Dzieci i młodzież

Lek LEQEMBI nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek LEQEMBI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli pacjent przyjmuje leki (zwane antykoagulantami) zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi. Leku LEQEMBI nie wolno stosować z tymi lekami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie wiadomo, czy lek LEQEMBI nie zaszkodzi nienarodzonemu dziecku.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem LEQEMBI i do 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Brak ciąży zostanie zweryfikowany przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku zajścia w ciążę w trakcie stosowania leku LEQEMBI należy powiedzieć o tym lekarzowi. Nie zaleca się stosowania leku LEQEMBI u kobiet w ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią, lekarz może omówić z pacjentką, czy powinna kontynuować karmienie piersią lub leczenie. Nie wiadomo, czy lek LEQEMBI przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku LEQEMBI u niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy, takie jak zawroty głowy lub splątanie. Może to mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta występują powyższe działania niepożądane związane ze stosowaniem leku LEQEMBI, należy zapytać lekarza, czy można nadal prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny.

Lek LEQEMBI zawiera polisorbat 80

Lek zawiera 0,5 mg polisorbatu w każdym 1 ml leku LEQEMBI. Polisorbaty mogą wywoływać reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

Ten lek nie zawiera sodu, ale koncentrat jest rozcieńczany roztworem chlorku sodu, co należy uwzględnić w dziennym spożyciu sodu w diecie.

Karta pacjenta

Kluczowe informacje z tej ulotki dla pacjenta znajdują się również w karcie pacjenta, którą pacjent otrzymał od lekarza. Ważne, aby mieć tę kartę pacjenta zawsze przy sobie i pokazać ją partnerowi lub opiekunom.

3. Jak stosować lek LEQEMBI

Lek LEQEMBI będzie podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 10 miligramów na kilogram masy ciała (mg/kg mc.). Lek należy podawać pacjentowi co 2 tygodnie.

Lek LEQEMBI podaje się za pomocą kroplówki (igły umieszczonej w żyłę), zwanej również wlewem (infuzją) dożylnym. Każda infuzja trwa około 1 godzinę.

Pominięcie infuzji leku LEQEMBI

W razie pominięcia infuzji leku LEQEMBI należy porozmawiać z lekarzem, aby umówić się na wlew tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do następnej planowanej infuzji.

Przerwanie stosowania leku LEQEMBI

Lekarz może zalecić wstrzymanie lub przerwanie leczenia, w zależności od wyników badania klinicznego, jeśli wystąpią ARIA lub inne działania niepożądane.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania leku LEQEMBI zgłaszano następujące działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

U nie więcej niż 1 na 10 osób mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- Reakcja alergiczna w trakcie lub krótko po podaniu leku. Objawy reakcji alergicznej obejmują obrzęk pod skórą, trudności w oddychaniu spowodowane zwężeniem dróg oddechowych, poważną, potencjalnie zagrażającą życiu reakcją alergiczną, wysypkę i ból głowy.

U nie więcej niż 1 na 100 osób mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- Duże obszary krwawienia w mózgu (znane jako krwotoki śródmózgowe). Może to powodować objawy podmiotowe, w tym silne bóle głowy, splątanie, drgawki lub udar.

W razie wystąpienia tych działań niepożądanych należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

U więcej niż 1 na 10 osób mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- Reakcje związane z infuzją. Objawy obejmują gorączkę, objawy grypopodobne takie jak dreszcze, bóle ciała, uczucie drżenia i bóle stawów, mdłości (nudności), wymioty, niskie ciśnienie krwi, wysokie ciśnienie krwi lub niski poziom tlenu we krwi, co może powodować trudności w oddychaniu lub zadyszkę, zmiany częstości akcji serca, uczucie dudnienia w klatce piersiowej lub niepokój.
- Ból głowy.
- ARIA. Objawy ARIA obejmują ból głowy, splątanie, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, mdłości, trudności w chodzeniu lub napady drgawek. Jeden z dwóch głównych typów ARIA, ARIA-H, jest związany z niewielkimi obszarami krwawienia w mózgu.

U nie więcej niż 1 na 10 osób mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- Opóźnione reakcje alergiczne. Objawy obejmują wysypkę, ból głowy, katar i wypadanie włosów.
- ARIA-E, związane z tymczasowym gromadzeniem się płynu w jednym lub kilku obszarach mózgu. Patrz objawy ARIA powyżej.
- Nieprawidłowy rytm serca (nazywany migotaniem przedsionków). Objawy obejmują nieregularne bicie serca (przyspieszone lub trzepotanie w klatce piersiowej), ból w klatce piersiowej, duszność, zawroty głowy lub uczucie omdlewania, zmęczenie lub trudności w wykonywaniu ćwiczeń.
- Nudności.

Należy porozmawiać z lekarzem, jak radzić sobie z tymi działaniami niepożądanymi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LEQEMBI

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać ani nie wstrząsać.
- Po rozcieńczeniu zaleca się natychmiastowe użycie. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu podczas użytkowania przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LEQEMBI

- Substancją czynną leku jest lekanemab. Każdy ml koncentratu zawiera 100 mg lekanemabu.
- Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, argininy chlorowodorek i polisorbat 80.

Jak wygląda lek LEQEMBI i co zawiera opakowanie

Lek LEQEMBI to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każde pudełko tekturowe zawiera 1 fiolkę z 2 ml koncentratu lub 1 fiolkę z 5 ml koncentratu. Koncentrat jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bledożółtego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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)

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 GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Informacje na temat dawkowania leku przedstawiono w punkcie 3.

Instrukcje przygotowania

Lek LEQEMBI jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Lek LEQEMBI to koncentrat, który należy rozcieńczyć przed infuzją.

Obliczanie dawki

Do podania pacjentowi całkowitej dawki może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu leku LEQEMBI.

Zalecana dawka dla pacjenta jest podana w mg/kg mc. (patrz punkt 3). Na podstawie zaleconej dawki należy obliczyć całkowitą dawkę, która ma zostać podana.

Całkowita dawka leku LEQEMBI w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg .

Objętość koncentratu leku LEQEMBI do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka w mg podzielona przez 100 (stężenie koncentratu LEQEMBI wynosi 100 mg/ml).

Przygotowanie do infuzji leku LEQEMBI

Podczas przygotowywania rozcieńzonego roztworu LEQEMBI do wlewu dożylnego należy stosować technikę aseptyczną.

- Sprawdzić czy płyn LEQEMBI przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.
- Pobrać wymaganą objętość leku LEQEMBI z fiolki (fiolek) i dodać do 250 ml roztworu 0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny zawierający rozcieńczony roztwór leku LEQEMBI w celu całkowitego wymieszania. Nie wstrząsać.
- Potwierdzono, że do podawania lekanemabu nadają się worki infuzyjne wykonane z polipropylenu, polichlorku winylu, połączonych poliolefiny/poliamidu lub kopolimeru etylenu/propylenu.
- Po rozcieńczeniu zaleca się natychmiastowe użycie. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas użytkowania przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.
- Przed infuzją należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór leku LEQEMBI ogrzeje się do temperatury pokojowej.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sposób podawania

Lek LEQEMBI jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Lek LEQEMBI rozcieńcza się przed wlewem dożylnym (zgodnie z powyższymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania).

Przed podaniem rozcieńczony produkt leczniczy należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych lub przebarwień. Nie używać, jeśli jest produkt odbarwiony lub widoczne są nieprzezroczyste cząstki.

Rozcieńczony roztwór jest podawany dożylnie przez około 1 godzinę. Zaleca się stosowanie sterylnego wbudowanego filtra 0,2 mikrona o niskim poziomie wiązania białek (kompatybilne materiały filtracyjne obejmują politetrafluoroetylen, polieterosulfon, poliwęglan, polifluorek winylidenu, polipropylen, poliuretan i polisulfon).