

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata vsebuje 100 mg lekanemaba.

Ena 5-ml viala vsebuje 500 mg lekanemaba (500 mg/5 ml).

Ena 2-ml viala vsebuje 200 mg lekanemaba (200 mg/2 ml).

Lekanemab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo imunoglobulin gama 1 (IgG1), pridobljeno v ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 2-ml viala vsebuje 1,0 mg polisorbata 80 (E433).

Ena 5-ml viala vsebuje 2,5 mg polisorbata 80 (E433).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina.

Raztopina ima pH približno 5,0 in osmolalnost 350–430 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LEQEMBI je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s klinično diagnozo blage kognitivne motnje in blage demence zaradi Alzheimerjeve bolezni (zgodnja Alzheimerjeva bolezen), ki niso nosilci ali so heterozigotni nosilci apolipoproteina E ϵ 4 (ApoE ϵ 4), s potrjenim patološkim amiloidom (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem Alzheimerjeve bolezni ter lahko zagotovijo pravočasen dostop do magnetnoresonančnega slikanja (MRI). Lekanemab morajo infundirati kvalificirani zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za spremljanje, prepoznavanje in obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij.

Bolnikom, ki se zdravijo z lekanemabom, je treba izročiti kartico za bolnika in jih seznaniti s tveganji, povezanimi z lekanemabom (glejte tudi navodilo za uporabo).

Testiranje genotipa ApoE4

Genotip ApoE4 je treba oceniti z diagnostičnim testom *in vitro* z oznako CE, ki je predviden za ta namen. Če diagnostični test *in vitro* z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavje 5.1).

Test za ugotavljanje prisotnosti gena ApoE ε4 je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z lekanemabom, da se ugotovi, kakšno je tveganje za pojav z amiloidom povezanih nepravilnosti pri slikovnih preiskavah (ARIA – amyloid related imaging abnormalities) (glejte poglavji 4.1 in 5.1). Pred testiranjem je treba bolnikom omogočiti ustrezen posvet in pridobiti njihovo soglasje v skladu z nacionalnimi oziroma lokalnimi smernicami, kot je ustrezno.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek lekanemaba je 10 mg/kg telesne mase v obliki intravenske (i.v.) infuzije vsaka 2 tedna.

Zdravljenje z lekanemabom je treba prekiniti, ko Alzheimerjeva bolezen pri bolniku napreduje v zmerno hudo obliko.

Med zdravljenjem z lekanemabom je treba približno vsakih 6 mesecev opraviti testiranje kognitivnih funkcij in oceniti klinične simptome. Na podlagi testiranja kognitivnih funkcij in napredovanja simptomov je treba oceniti, ali je Alzheimerjeva demenca pri bolniku napredovala v zmerno hudo obliko oziroma ali siceršnji klinični potek kaže na to, da lekanemab pri bolniku ni učinkovit, ter na podlagi tega sprejeti odločitev o tem, ali je zdravljenje z lekanemabom treba prekiniti.

Spremljanje glede z amiloidom povezanih nepravilnosti pri slikovnih preiskavah (ARIA)

Lekanemab lahko povzroči ARIA, ki se kažejo kot ARIA z edemom (ARIA-E), ki jih je na magnetnoresonančnih slikah mogoče opaziti kot edeme možganov ali sulkusne izlive, in kot ARIA z depoziti hemosiderina (ARIA-H), ki vključujejo mikrokrvavitve in površinsko siderozo. Poleg ARIA so se pri bolnikih, ki so se zdravili z lekanemabom, pojavile tudi znotrajmožganske krvavitve premera več kot 1 cm.

Pred začetkom zdravljenja z lekanemabom je treba pridobiti novejša magnetnoresonančna slika možganov (posnete v zadnjih 6 mesecih) in preveriti, ali so morda prisotne obstoječe ARIA. Magnetnoresonančno slikanje je treba opraviti pred 3., 5., 7. in 14. infundiranjem. Na splošno je treba magnetnoresonančno slikanje opraviti približno en teden pred načrtovano infuzijo lekanemaba in ga pregledati pred dajanjem infuzije. Če se pri bolniku kadar koli med zdravljenjem pojavijo simptomi, ki kažejo na ARIA, je potrebna klinična ocena, vključno z magnetnoresonančnim slikanjem (glejte poglavje 4.4).

Priporočila za prekinitve odmerjanja ali prekinitev zdravljenja pri bolnikih z ARIA

ARIA-E

V primeru blagih asimptomatskih radiografskih ARIA-E odmerjanja ni treba prekiniti. Pri kakršnih koli simptomatskih ali zmernih ali hudih radiografskih ARIA-E odmerjanje začasno prekinite. Nato je treba 2 do 4 mesece po odkritju prvih sprememb opraviti magnetnoresonančno slikanje in oceniti, ali so izzvenele. Ko magnetnoresonančno slikanje pokaže, da so radiografske spremembe izzvenele, in ko izzvenijo tudi morebitni simptomi, se lahko odmerjanje nadaljuje v skladu s klinično presojo. Za stopnje resnosti radiografskih sprememb pri magnetnoresonančnem slikanju glejte preglednico 1 (glejte poglavje 4.4).

Pri odločanju glede nadaljevanja odmerjanja pri bolnikih s ponovnim pojavom ARIA-E uporabite klinično presojo. Po drugem pojavu simptomatskih ali zmernih ali hudih radiografskih ARIA-E je zdravljenje z lekanemabom treba prekiniti (glejte poglavje 4.8).

ARIA-H

V primeru blagih asimptomatskih radiografskih ARIA-H odmerjanja ni treba prekiniti. Pri kakršnih koli blagih ali zmernih simptomatskih ali zmernih radiografskih ARIA-H odmerjanje začasno prekinite. Nato je treba 2 do 4 mesece po odkritju prvih sprememb opraviti magnetnoresonančno slikanje in oceniti, ali so se stabilizirale. Ko magnetnoresonančno slikanje pokaže, da so se radiografske spremembe stabilizirale, in ko izzvenijo tudi morebitni simptomi, se lahko odmerjanje nadaljuje v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 4.8). V primeru hudih radiografskih ali simptomatskih ARIA-H je treba zdravljenje z lekanemabom trajno prekiniti. Za stopnje resnosti radiografskih sprememb pri magnetnoresonančnem slikanju glejte preglednico 1 (glejte poglavje 4.4).

Znotrajmožganske krvavitve

Zdravljenje z lekanemabom je treba trajno prekiniti, če se pojavi znotrajmožganska krvavitev premera več kot 1 cm.

Zamujeni ali izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti infundiranje zdravila, je naslednji odmerek treba dati čim prej.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starih ≥ 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Posebno prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Posebno prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Lekanemab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Lekanemab je samo za intravensko uporabo. Lekanemab se daje v obliki približno 1-urne intravenske infuzije vsaka 2 tedna. Pri prvem infundiranju je treba bolnika še približno 2,5 ure po končanem infundiranju opazovati glede znakov in simptomov z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Lekanemab je pred intravenskim infundiranjem treba razredčiti.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z motnjami strjevanja krvi, ki niso ustrezno urejene.

Predhodna znotrajmožganska krvavitev, več kot 4 mikrokrvavitve, površinska sideroza ali vazogeni edem ali druge spremembe, ki kažejo na cerebralno amiloidno angiopatijo (CAA), odkrite pri magnetnoresonančnem slikanju pred zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z lekanemabom se ne sme uvesti pri bolnikih, ki že prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Program nadzorovanega dostopa in register

Za zagotovitev varne in učinkovite uporabe lekanemaba je treba zdravljenje pri vseh bolnikih uvesti preko sistema centralnega registra, vzpostavljenega v okviru programa nadzorovanega dostopa.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so se zdravili z lekanemabom, so se pojavile preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, bronhospazmom in anafilaksijo, ki so lahko resne. Ob prvem pojavu katerih koli znakov ali simptomov, ki kažejo na preobčutljivostno reakcijo, takoj prekinite infundiranje in uvedite ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Patološki amiloid beta

Pred začetkom zdravljenja je treba z ustreznim testom potrditi prisotnost patološkega amiloida beta.

Z amiloidom povezane nepravilnosti pri slikovnih preiskavah (ARIA)

Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se lahko spontano pojavijo ARIA. ARIA-H se običajno pojavijo sočasno z ARIA-E.

ARIA se običajno pojavijo v zgodnji fazi zdravljenja in so največkrat asimptomatske, redko pa se lahko pojavijo tudi resni in življenjsko ogrožajoči dogodki, vključno z epileptičnim napadom in epileptičnim statusom. Kadar so prisotne ARIA, lahko bolniki poročajo o simptomih, ki vključujejo glavobol, zmedenost, spremembe vida, omotico, navzeo in težave pri hoji. Pojavijo se lahko tudi žariščni nevrološki izpadi. Med bolniki, pri katerih so se pojavile ARIA med prejemanjem placeba ali lekanemaba, so pri 1/3 opazili ponoven pojav teh nepravilnosti. Po prvem dogodku ARIA se te nepravilnosti po nadaljevanju zdravljenja z lekanemabom zelo pogosto ponovno pojavijo (glejte poglavje 4.8). Simptomi, povezani z ARIA, običajno sčasoma izzvenijo (glejte poglavje 4.8).

Tveganje za ARIA, vključno s simptomatskimi in resnimi ARIA, je večje pri homozigotnih nosilcih apolipoproteina E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$) (glejte poglavje 4.8). Poleg ARIA so se pri bolnikih, ki so se zdravili z lekanemabom, pojavile tudi znotrajmožganske krvavitve premera več kot 1 cm.

Pri odločanju glede uvedbe zdravljenja z lekanemabom je treba upoštevati koristi lekanemaba pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni in možno tveganje za resne neželene dogodke, povezane z ARIA (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje glede ARIA

Priporočljivo je pridobiti magnetnoresonančne slike možganov ob izhodišču in nato opravljati redna kontrolna slikanja. Posebej skrbno klinično spremljanje glede ARIA je priporočljivo v prvih 14 tednih zdravljenja z lekanemabom. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na ARIA (glejte poglavje 4.8), je potrebna klinična ocena, vključno z dodatnimi magnetnoresonančnimi preiskavami (glejte poglavje 4.2).

Radiografske spremembe

Resnost radiografskih ARIA, povezanih z lekanemabom, je bila določena na podlagi meril iz preglednice 1.

Preglednica 1: Merila za razvrstitev ARIA, odkritih pri magnetnoresonančnem slikanju

Vrsta ARIA	Resnost radiografskih sprememb ¹		
	Blaga	Zmerna	Huda
ARIA-E	Hiperintenzivna sprememba na slikah, posnetih z zaporedjem FLAIR, omejena na sulkus in/ali belo možganovino v korteksu/subkorteksu, na enem mestu premera < 5 cm.	Hiperintenzivna sprememba na slikah, posnetih z zaporedjem FLAIR, na enem mestu premera od 5 do 10 cm na najširšem delu ali na več kot enem mestu premera < 10 cm (vsaka).	Hiperintenzivna sprememba na slikah, posnetih z zaporedjem FLAIR, premera > 10 cm, ki jo spremljata otekanje možganskih vijug in stisnjenje sulkusa. Prisotna je lahko na enem ali več ločenih/med seboj nepovezanih mestih.
ARIA-H z mikrokrvavitvijo	≤ 4 nove povezane mikrokrvavitve.	Od 5 do 9 novih povezanih mikrokrvavitev.	10 ali več novih povezanih mikrokrvavitev.
ARIA-H s površinsko siderozo	1 žarišče površinske sideroze.	2 žarišči površinske sideroze.	> 2 žarišči površinske sideroze.

¹ Resnost radiografskih sprememb je opredeljena glede na skupno število novih mikrokrvavitev od izhodišča ali skupno število mest s površinsko siderozo.

Pri bolnikih z asimptomatskimi radiografskimi ARIA-E je priporočljivo posebej skrbno klinično spremljanje glede simptomov ARIA (za simptome glejte poglavje 4.8). Po 1 do 2 mesecih (ali prej, če so prisotni simptomi) je treba opraviti dodatna magnetnoresonančna slikanja in oceniti, ali so spremembe izzvenele.

Status nosilca gena ApoE ε4 in tveganje za ARIA

Pri bolnikih, ki se zdravijo z lekanemabom in so homozigotni nosilci gena ApoE ε4, se pogosteje pojavljajo ARIA, vključno s simptomatskimi resnimi in ponavljajočimi se ARIA, v primerjavi s heterozigotnimi nosilci in tistimi, ki niso nosilci tega gena (glejte poglavje 4.8). Lekanemab ni indiciran za uporabo pri bolnikih, ki so homozigotni nosilci (glejte poglavje 4.1).

Povečano tveganje za znotrajmožganske krvavitve

Pri odločanju glede uporabe lekanemaba pri bolnikih z dejavniki, ki kažejo na povečano tveganje za znotrajmožganske krvavitve, je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so jemali tako lekanemab kot antikoagulate, in pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z lekanemabom prejeli trombolitična zdravila, so opazili znotrajmožganske krvavitve premera več kot 1 cm, vključno s smrtnimi primeri. Pri odločanju glede uporabe antikoagulantov pri bolnikih, ki se že zdravijo z lekanemabom, je potrebna dodatna previdnost.

Sočasna antitrombotična zdravila

V kliničnih preskušanjih je bila uporaba antitrombotičnih zdravil (acetilsalicilne kisline, drugih antiagregacijskih zdravil ali antikoagulantov) ob izhodišču dovoljena, če je bolnik prejemal stabilen odmerek. Bolniki, ki so bili izpostavljeni antitrombotičnim zdravilom, so večinoma jemali acetilsalicilno kislino. Pri uporabi antiagregacijskih zdravil niso opazili povečanega tveganja za ARIA ali znotrajmožganske krvavitve.

Ker so pri bolnikih, ki so jemali tako lekanemab kot antikoagulate (glejte poglavje 4.8), in pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z lekanemabom prejeli trombolitična zdravila, opazili znotrajmožganske krvavitve, je pri odločanju glede uporabe antikoagulantov ali trombolitičnih zdravil (npr. tkivnega aktivatorja plazminogena) pri bolnikih, ki se že zdravijo z lekanemabom, potrebna dodatna previdnost:

- Če je med zdravljenjem z lekanemabom treba uvesti antikoagulacijsko zdravljenje (na primer zaradi povezane arterijske tromboze, akutne pljučne embolije ali drugih življenjsko ogrožajočih indikacij), je treba zdravljenje z lekanemabom začasno prekiniti. Zdravljenje z lekanemabom se

lahko nadaljuje, ko za antikoagulacijsko zdravljenje ni več medicinskih indikacij. Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in drugih antiagregacijskih zdravil je dovoljena.

- Izpostavljenost trombolitičnim zdravilom v kliničnih preskušanjih je bila omejena, vendar pri sočasni uporabi najverjetneje obstaja tveganje za hude znotrajlobanjske krvavitve. Uporabi trombolitičnih zdravil se je treba izogibati, razen v primeru neposredno življenjsko ogrožajočih indikacij, ki jih ni mogoče zdraviti na drug način (npr. pljučna embolija s hemodinamsko nestabilnostjo), če bi bile koristi lahko večje od tveganj.
- Ker lahko ARIA-E povzročijo žariščne nevrološke izpade, ki lahko posnemajo ishemično možgansko kap, morajo lečeči zdravniki presoditi, ali bi bili ti simptomi lahko posledica ARIA-E, preden bolniku, ki se zdravi z lekanemabom, predpišejo trombolitično zdravilo.

Zdravljenje z lekanemabom se ne sme uvesti pri bolnikih, ki že prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Drugi dejavniki tveganja za znotrajmožganske krvavitve

Iz študije 301 so izključili bolnike, pri katerih so pri slikanju možganov odkrili spremembe, ki so kazale na povečano tveganje za znotrajmožganske krvavitve. To je vključevalo spremembe, ki so kazale na CAA (predhodna možganska krvavitev premera več kot 1 cm na najširšem delu, več kot 4 mikrokrvavitve, površinska sideroza, vazogeni edem), ali druge lezije (anevrizma, žilna malformacija), ki bi morda lahko povečale tveganje za znotrajmožganske krvavitve.

Prisotnost alela ApoE ε4 je povezana s CAA, pri kateri obstaja povečano tveganje za znotrajmožganske krvavitve.

Z infuzijo povezane reakcije

V kliničnih preskušanjih z lekanemabom so opazili z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.8), ki so bile večinoma blage ali zmerne in so se pojavile pri prvem infundiranju. V primeru z infuzijo povezane reakcije je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje in uvesti ustrezno zdravljenje v skladu s kliničnimi indikacijami. Pred naslednjimi infundiranjmi je lahko smiselno uvesti profilaktično zdravljenje z antihistaminiki, acetaminofenom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali kortikosteroidi.

Bolniki, ki so jih izključili iz kliničnih preskušanj (glejte tudi poglavje 5.1)

Iz kliničnih preskušanj z lekanemabom so izključili bolnike s prehodnimi možganskimi ishemijami (TIA – transient ischemic attack), možgansko kapjo ali epileptičnimi napadi v zadnjih 12 mesecih pred presejanjem. Varnost in učinkovitost pri teh bolnikih nista znani.

Iz kliničnih preskušanj z lekanemabom so izključili bolnike z boleznimi imunskega sistema, ki niso bile ustrezno urejene ali jih je bilo treba zdraviti z imunoglobulini, sistemskimi monoklonskimi protitelesi, sistemskimi imunosupresivi ali plazmaferezo, zato varnost in učinkovitost pri teh bolnikih nista znani.

Iz kliničnih preskušanj z lekanemabom so izključili bolnike z avtosomsko dominantno Alzheimerjevo boleznijo ali Downovim sindromom, ki sta lahko povezana s pogostejšim pojavljanjem CAA in dogodkov ARIA. Varnost in učinkovitost lekanemaba pri teh bolnikih nista znani.

Kartica za bolnika in navodilo za uporabo

Zdravnik, ki bo predpisal zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z lekanemabom, magnetnoresonančnih slikanjih in znakih ali simptomih neželenih učinkov ter o tem, kdaj mora bolnik poiskati pomoč zdravstvenega delavca. Bolnik bo prejel kartico za bolnika in navodila, da jo mora imeti ves čas pri sebi.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Pred dajanjem zdravila je potrebno redčenje z natrijevim kloridom (0,9-odstotno fiziološko raztopino). Za informacije glejte informacije o zdravilu za redčilo natrijev klorid.

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 v 1 ml lekanemaba. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. To je treba upoštevati pri bolnikih z znanimi alergijami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z lekanemabom niso izvedli.

Lekanemab se najverjetneje izloči po običajnih poteh razgradnje imunoglobulinov, zato malomolekulska sočasna zdravila ne bi smela vplivati na njegov očistek. Posledično ni pričakovati, da bi lekanemab lahko povzročil ali bil dovzeten za farmakokinetične interakcije z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantni ali trombolitičnimi zdravili, lahko pri zdravljenju z lekanemabom obstaja večje tveganje za znotrajmožganske krvavitve (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi je pred začetkom zdravljenja z lekanemabom treba preveriti, ali so morda noseče.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 2 meseca po zadnjem odmerku lekanemaba.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lekanemaba pri nosečnicah ali podatkov pri živalih za oceno tveganja, povezanega z uporabo lekanemaba med nosečnostjo, ni. Znano je, da humani IgG prehaja skozi placento po prvem trimesečju nosečnosti. Zato obstaja možnost, da se lekanemab preko matere prenese na razvijajoči se plod. Učinki lekanemaba na razvijajoči se plod niso znani. Lekanemaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Podatkov o prisotnosti lekanemaba v materinem mleku, učinkih na dojene otroke ali učinkih zdravila na tvorjenje mleka ni.

Znano je, da se IgG prvih nekaj dni po rojstvu izloča v materino mleko, kmalu zatem pa se njegova koncentracija zmanjša na nizke vrednosti. Učinki te izpostavljenosti na dojenega otroka niso znani in tveganja ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z lekanemabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z lekanemabom za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih lekanemaba na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lekanemab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo previdni pri vožnji ali upravljanju strojev, če med zdravljenjem z lekanemabom opažajo omotico ali zmedenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost lekanemaba so ocenili pri 2203 bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek lekanemaba.

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem obdobju študije 301 pri bolnikih z blago kognitivno motnjo zaradi Alzheimerjeve bolezni ali blago demenco zaradi Alzheimerjeve bolezni je skupno 898 bolnikov prejelo lekanemab v priporočenem odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna, od tega 757 bolnikov, ki niso bili nosilci ali so bili heterozigotni nosilci (indicirana populacija).

Med bolniki, ki so se zdravili z lekanemabom, je bilo 31 % (278/898) bolnikov, ki niso bili nosilci, 53 % (479/898) bolnikov, ki so bili heterozigotni nosilci, in 16 % (141/898) bolnikov, ki so bili homozigotni nosilci. Razen dogodkov, povezanih z ARIA, je bil varnostni profil pri vseh genotipih enak.

Pri zdravljenju z lekanemabom so v kliničnih preskušanjih poročali o epileptičnih napadih, vključno z epileptičnih statusom.

Pri indicirani populaciji so bili najpogostejši neželeni učinki z infuzijo povezane reakcije (26 %), ARIA-H (13 %), glavobol (11 %) in ARIA-E (9 %).

O znotrajmožganskih krvavitvah premera več kot 1 cm so v študiji 301 poročali pri 0,5 % (4/757) bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z lekanemabom, v primerjavi z 0,1 % (1/764) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli lekanemab, so opazili tudi znotrajmožganske krvavitve s smrtnim izidom.

Neželeni učinki v obliki preglednice

V spodnji preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z lekanemabom.

Neželeni učinki so navedeni z uporabo priporočenih izrazov po MedDRA pri posameznem organskem sistemu po MedDRA. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsaki pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije ¹	pogosti
	zapoznele preobčutljivostne reakcije ^{2,3}	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	ARIA ⁴	zelo pogosti
	ARIA-H ^{5,6}	zelo pogosti
	simptomatske ARIA-H ⁷	pogosti
	≤ 10 možganskih mikrokrvavitev	zelo pogosti
	> 10 možganskih mikrokrvavitev	pogosti
	površinska sideroza	pogosti
	znotrajmožganska krvavitev premera > 1 cm	občasni
	ARIA-E ^{8,9}	pogosti
	simptomatske ARIA-E ⁷	pogosti
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija	pogosti
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	z infuzijo povezane reakcije ¹⁰	zelo pogosti

¹ Vključuje angioedem, bronhospazem, anafilaksijo, izpuščaj in glavobol.

² Vključuje izpuščaj, glavobol, rinorejo, rinitis in izpadanje las.

³ Pojavile so se 24 ur po infundiranju.

⁴ ARIA: vključuje radiografske ARIA-E, simptomatske ARIA-E, radiografske ARIA-H in simptomatske ARIA-H.

⁵ ARIA-H: vključuje radiografske ARIA-H in simptomatske ARIA-H.

⁶ ARIA-H: z amiloidom povezana nepravilnost pri slikovnih preiskavah z mikrokrvavitvijo in depoziti hemosiderina, površinska sideroza osrednjega živčevja in možganska mikrokrvavitev.

⁷ Vključuje pogost simptom glavobol, občasne simptome zmedenost, spremembe vida (diplopija, bleščanje, zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida, okvara vida), omotico, navzeo, težave pri hoji in epileptične napade.

⁸ ARIA-E: vključuje radiografske ARIA-E in simptomatske ARIA-E.

⁹ ARIA-E so pogoste pri indicirani populaciji in zelo pogoste pri homozigotni populaciji.

¹⁰ Vključuje z infuzijo povezano reakcijo in reakcijo na mestu infundiranja.

Opis izbranih neželenih učinkovPojavnost ARIA pri indicirani populaciji

V študiji 301 so se simptomatske ARIA pojavile pri 2 % (16/757) bolnikov, ki so prejeli lekanemab in niso bili nosilci ali so bili heterozigotni nosilci. O resnih simptomih, povezanih z ARIA, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, so poročali pri 0,4 % (3/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom. Klinični simptomi, povezani z ARIA, so v obdobju spremljanja izzveneli pri 75 % (12/16) bolnikov.

Če upoštevamo tudi asimptomatske radiografske dogodke, so ARIA v študiji 301 opazili pri 17 % (128/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, v primerjavi s 7 % (55/764) bolnikov, ki so prejeli placebo.

ARIA-E so v študiji 301 opazili pri 9 % (67/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, v primerjavi z 1 % (10/764) bolnikov, ki so prejeli placebo. ARIA-E so bile večinoma asimptomatske, o simptomatskih pa so poročali pri 2 % (12/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, medtem ko pri bolnikih, ki so prejeli placebo, o njih niso poročali. Kadar so bili prisotni simptomi, povezani z ARIA-E, so poročali o glavobolu (50 %; 6/12), zmedenosti (17 %; 2/12), omotici (8 %; 1/12) in navzei (8 %; 1/12). Pojavili so se tudi žariščni nevrološki izpadi (8 %; 1/12).

ARIA-H so opazili pri 13 % (98/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, v primerjavi s 7 % (52/764) bolnikov, ki so prejeli placebo. ARIA-H so bile večinoma asimptomatske, o simptomatskih pa so poročali pri 0,8 % (6/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, in pri 0,1 % (1/764) bolnikov, ki so prejeli placebo. ARIA-H in ARIA-E se lahko pojavijo sočasno. Izolirane ARIA-H (tj. ARIA-H pri bolnikih brez sočasnih ARIA-E) pri uporabi lekanemaba niso bile pogostejše kot pri uporabi placeba.

Dogodki radiografskih ARIA-E so se večinoma pojavili v zgodnji fazi zdravljenja (pri prvih 7 odmerkih), vendar se ARIA-E lahko pojavijo kadar koli in več kot enkrat pri istem bolniku. Najvišja stopnja resnosti radiografskih ARIA-E pri bolnikih, ki so se zdravili z lekanemabom, je bila blaga pri 4 % (31/757) bolnikov, zmerna pri 4 % (33/757) bolnikov in huda pri 0,3 % (2/757) bolnikov. Do izzvenenja sprememb, potrjenega z magnetnoresonančnim slikanjem, je po 12 tednih od odkritja prišlo pri 64 % (43/67) bolnikov, po 17 tednih pri 87 % (58/67) bolnikov in na koncu pri 100 % (67/67) bolnikov v primerjavi z 80 % (8/10) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Najvišja stopnja resnosti radiografskih ARIA-H z mikrokrvavitvijo pri bolnikih, ki so se zdravili z lekanemabom, je bila blaga pri 8 % (60/757) bolnikov, zmerna pri 1 % (8/757) bolnikov in huda pri 1 % (10/757) bolnikov, pri ARIA-H s površinsko siderozo pa je bila blaga pri 3 % (26/757) bolnikov, zmerna pri 0,5 % (4/757) in huda pri 0,3 % (2/757) bolnikov. Za resnost radiografskih sprememb pri magnetnoresonančnem slikanju glejte preglednico 1 v poglavju 4.4.

Ponoven pojav ARIA pri indicirani populaciji

ARIA-E so opazili pri 9 % (67/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, od katerih jih je 88 % (59/67) nadaljevalo zdravljenje z lekanemabom s prekinitvijo odmerjanja ali brez nje. Pri tistih, ki so nadaljevali zdravljenje z lekanemabom, so se ARIA-E ponovno pojavile pri 14 % (8/59) bolnikov.

ARIA-H (s sočasnimi ARIA-E ali brez njih) so opazili pri 13 % (98/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, in 7 % (52/764) bolnikov, ki so prejeli placebo, med katerimi jih je 80 % (78/98) oziroma 77 % (40/52) nadaljevalo zdravljenje s prekinitvijo odmerjanja ali brez nje. Pri tistih, ki so nadaljevali zdravljenje, so se ARIA-H ponovno pojavile pri 36 % (28/78) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, in 30 % (23/40) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Izolirane ARIA-H so opazili pri 8 % (61/757) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, in 6 % (45/764) bolnikov, ki so prejeli placebo, med katerimi jih je 97 % (59/61) oziroma 100 % (45/45) nadaljevalo zdravljenje s prekinitvijo odmerjanja ali brez nje. Pri tistih, ki so nadaljevali zdravljenje, so se ARIA-H ponovno pojavile pri 20 % (12/59) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, in 20 % (10/45) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Znotrajmožganske krvavitve pri indicirani populaciji

Znotrajmožganska krvavitev se je pojavila pri 0,3 % (1/286) bolnikov, ki so se v času dogodka sočasno zdravili z lekanemabom in antitrombotičnimi zdravili, v primerjavi z 0,7 % (3/450) bolnikov, ki se niso. Pri bolnikih, ki so jemali lekanemab skupaj z antikoagulantom ali z antikoagulantom v kombinaciji z antiagregacijskim zdravilom ali acetilsalicilno kislino, je bila pojavnost znotrajmožganske krvavitve 1,5 % (1/68 bolnikov) v primerjavi z 0 bolniki v skupini s placebom.

Status nosilca gena ApoE ε4 in tveganje za ARIA

Približno 15 % bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo je homozigotnih nosilcev gena ApoE ε4. V študiji 301 je bila pojavnost ARIA pri tistih, ki niso bili nosilci (13 % v skupini z lekanemabom v primerjavi s 4 % v skupini s placebom) ali so bili heterozigotni nosilci (19 % v skupini z lekanemabom v primerjavi z 9 % v skupini s placebom), manjša kot pri homozigotnih nosilcih (45 % v skupini z lekanemabom v primerjavi z 22 % v skupini s placebom). Med bolniki, ki so prejeli lekanemab, so se ARIA-E pojavile pri 5 % bolnikov, ki niso bili nosilci, in 11 % heterozigotnih nosilcev v primerjavi s 33 % homozigotnih nosilcev. Simptomatske ARIA-E so se pojavile pri 1 % bolnikov, ki niso bili nosilci, in 2 % heterozigotnih nosilcev v primerjavi z 9 % homozigotnih nosilcev. ARIA-H so se pojavile pri 12 % bolnikov, ki niso bili nosilci, in 14 % heterozigotnih

nosilcev v primerjavi z 38 % homozigotnih nosilcev. Simptomatske ARIA-H so se pojavile pri 1 % bolnikov, ki niso bili nosilci ali so bili heterozigotni nosilci, v primerjavi s 4 % homozigotnih nosilcev. Resni dogodki ARIA so se pojavili pri približno 1 % bolnikov, ki niso bili nosilci ali so bili heterozigotni nosilci, v primerjavi s 3 % homozigotnih nosilcev.

Priporočila za ukrepanje ob pojavu ARIA so za bolnike, ki so nosilci gena ApoE ϵ 4, in tiste, ki niso, enaka.

Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezane reakcije so v študiji 301 opazili pri 26 % (237/898) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom, pri čemer se jih je 75 % (178/237) pojavilo pri prvem infundiranju. Z infuzijo povezane reakcije so bile večinoma blage (69 %) ali zmerne (28 %), o hudih z infuzijo povezanih reakcijah pa so poročali pri manj kot 1 % bolnikov. Pojavile so se tudi resne z infuzijo povezane reakcije. Zaradi z infuzijo povezanih reakcij so zdravljenje prekinili pri 1 % (12/898) bolnikov, ki so se zdravili z lekanemabom. Simptomi z infuzijo povezanih reakcij vključujejo zvišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome (mrzlica, generalizirane bolečine, občutek šibkosti in bolečine v sklepih), navzeo, bruhanje, hipotenzijo, hipertenzijo in desaturacijo kisika. Pri več kot 63 % bolnikov, pri katerih so se na začetku pojavile z infuzijo povezane reakcije, se te po uvedbi zdravil za preventivo niso več pojavile (glejte poglavje 4.4). Pojavnost z infuzijo povezanih reakcij je bila podobna ne glede na genotip ApoE ϵ 4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem lekanemaba je malo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, druga zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DX04

Mehanizem delovanja

Lekanemab je monoklonsko protitelo IgG1, ki je usmerjeno proti topnim in netopnim agregiranim oblikam amiloida beta in zmanjšuje plake amiloida beta.

Farmakodinamični učinki

Učinek lekanemaba na patološki amiloid beta

Lekanemab je v primerjavi s placebom zmanjšal plake amiloida beta v odvisnosti od časa. Učinek lekanemaba na količino plakov amiloida beta v možganih so ocenili z vizualnim odčitavanjem slik PET in kvantificirali z uporabo relativnega razmerja intenzitet kopičenja radiooznačevalcev po možganskih regijah (SUV_R – standard uptake value ratio) in lestvice z ocenami, izraženimi v centiloidih (Centiloid scale). V študiji 301 je bila povprečna sprememba od izhodišča do 79. tedna pri odmerku lekanemaba 10 mg/kg vsaka 2 tedna pri indicirani populaciji statistično pomembna v primerjavi s placebom (–59,437).

Povezava med izpostavljenostjo in odzivom

Analiza izpostavljenosti in odziva je pokazala, da se je opažena vrednost SUVR na slikah, posnetih z amiloidno PET, ob povečanju izpostavljenosti lekanemabu zmanjšala.

Farmakokinetična/farmakodinamična analiza je pokazala, da so bile spremembe vrednosti A β 1-42 v cerebrospinalni tekočini, razmerja A β 42/40 v plazmi in vrednosti p-tau181 v plazmi tesno povezane s povečevanjem izpostavljenosti lekanemabu.

Imunogenost

Imunogenosti lekanemaba zaradi omejitev testa na protitelesa proti zdravilu niso dovolj natančno ocenili. Vpliva protiteles proti zdravilu na farmakokinetiko, učinkovitost in varnost niso dovolj natančno ocenili.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost lekanemaba so ocenili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem randomiziranim preskušanju z vzporednima skupinama (študija 301) pri bolnikih z zgodnjo Alzheimerjevo boleznijo (bolniki s potrjeno prisotnostjo patološkega amiloida in blago kognitivno motnjo [62 % bolnikov] ali boleznijo v fazi blage demence [38 % bolnikov]).

Prisotnost patološkega amiloida β so ugotavljali z vizualnim odčitavanjem z uporabo odobrenih sledil za zaznavanje amiloida β pri PET na podlagi označevanja in cerebrospinalne tekočine glede na razmerje med celokupnim tau (t-tau) in A β 42 z validirano mejno vrednostjo > 0,54 (test: Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

V študijo so vključili bolnike, ki so ustrezali naslednjim merilom:

- skupni rezultat vprašalnika za klinično oceno demence (CDR – Clinical Dementia Rating) 0,5 ali 1,0 in ocena posameznega področja (Memory Box) 0,5 ali več;
- ključna klinična merila Nacionalnega inštituta za staranje in združenja za Alzheimerjevo bolezen (NIA-AA – National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) za blago kognitivno motnjo ali verjetno demenco zaradi Alzheimerjeve bolezni;
- ocena pri kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (MMSE – Mini-Mental State Examination) ≥ 22 in ≤ 30 ;
- objektivno poslabšanje epizodnega spomina, izmerjeno kot najmanj 1 standardni odklon pod starosti prilagojeno povprečno vrednostjo ocene na Wechslerjevi podlestvici za oceno logičnega spomina (WMS-IV LMII – Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II).

Bolnike so izključili v primeru prehodne možganske ishemije, možganske kapi ali epileptičnih napadov v zadnjih 12 mesecih pred presejanjem, kontuzije možganov, infekcijskih lezij, več lakunarnih infarktov ali možganske kapi, ki je vključevala večji predel žilja, hude bolezni malih žil ali bele možganovine, motenj strjevanja krvi, ki niso bile ustrezno urejene, bolezni imunskega sistema, ki niso bile ustrezno urejene (npr. aktivni vaskulitis), ali potrebe po zdravljenju z imunoglobulini, sistemskimi monoklonskimi protitelesi, sistemskimi imunosupresivi ali plazmaferezo.

Varnost in učinkovitost zdravljenja pri bolnikih z zmerno Alzheimerjevo boleznijo, atipičnimi sindromi Alzheimerjeve bolezni (brez Alzheimerjeve bolezni z izgubo spomina) ali avtosomsko dominantno Alzheimerjevo boleznijo in pri odraslih z Downovim sindromom nista dokazani.

V študiji 301 so 1795 bolnikov, med katerimi jih je bilo 1521 iz indicirane populacije, randomizirali tako, da so 18 mesecev prejeli bodisi lekanemab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna bodisi placebo. Med vsemi randomiziranimi bolniki je bilo 31 % bolnikov, ki niso bili nosilci, 53 % bolnikov, ki so bili heterozigotni nosilci, in 16 % bolnikov, ki so bili homozigotni nosilci. Ob izhodišču je bila mediana starost randomiziranih bolnikov 72 let, pri čemer je bil razpon od 50 do 90 let. Dvainpetdeset odstotkov bolnikov je bilo ženskega spola, 77 % jih je bilo belcev, 17 % Azijcev in 3 % so bili temnopolti. Sočasne bolezni so vključevale hiperlipidemijo (60 %), hipertenzijo (55 %), debelost (17 %), ishemično bolezen srca (16 %) in sladkorno bolezen (15 %).

Randomizacija je bila stratificirana glede na klinično podskupino, prisotnost ali odsotnost sočasnih zdravil za simptome Alzheimerjeve bolezni ob izhodišču, status nosilca gena ApoE ϵ 4 in območje.

Rezultati študije 301

Primarni izid učinkovitosti je bil sprememba skupnega seštevka rezultatov vprašalnika za klinično oceno demence (CDR-SB – Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) od izhodišča do 18. meseca. Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali spremembo naslednjih meril od izhodišča do 18. meseca: rezultata amiloidne PET z uporabo centiloidov, ocene na podlestvici za oceno kognitivnih sposobnosti pri Alzheimerjevi bolezni (ADAS-Cog14 – Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale), ocene na sestavljeni lestvici za oceno Alzheimerjeve bolezni (ADCOMS – Alzheimer’s Disease Composite Score) in ocene na lestvici združenja Alzheimer’s Disease Cooperative Study za oceno vsakodnevnih dejavnosti pri blagi kognitivni motnji (ADCS MCI-ADL – Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment).

V celotni populaciji je bila razlika v spremembi ocene CDR-SB od izhodišča med lekanemabom in placebom $-0,401$ (95-% IZ: $-0,622$, $-0,180$). Učinek pri celotni populaciji in omejeni indicirani populaciji je bil podoben. Pomembne ugotovitve iz študije za indicirano populacijo so predstavljene v spodnji preglednici 3.

Preglednica 3: Rezultati za CDR-SB, ADAS-Cog14 in ADCS MCI-ADL v študiji 301

Klinični opazovani dogodki	Indicirana populacija	
	Lekanemab 10 mg/kg vsaka 2 tedna	Placebo
CDR-SB	n = 757	n = 764
Povprečje ob izhodišču (SD)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča do 18. meseca	1,217 $-0,535$ ($-0,778$; $-0,293$)	1,752
Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)		
ADAS-Cog14	n = 757	n = 764
Povprečje ob izhodišču (SD)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča do 18. meseca	4,389 $-1,512$ ($-2,486$; $-0,538$)	5,901
Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)		
ADCS MCI-ADL	n = 757	n = 764
Povprečje ob izhodišču (SD)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča do 18. meseca	$-3,873$ 1,936 (1,029; 2,844)	$-5,809$
Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)		

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z lekanemabom za vse podskupine pediatrične populacije pri zgodnji Alzheimerjevi bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko lekanemaba so opredelili z uporabo populacijske farmakokinetične analize s podatki o koncentraciji, zbranimi pri 1619 bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so prejeli enkratni ali večkratne odmerke lekanemaba. Koncentracije lekanemaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 10 mg/kg vsaka 2 tedna, sistemsko kopičenje pa je bilo približno 1,4-kratno. Najvišja koncentracija (C_{max}) lekanemaba in površina pod krivuljo plazemske

koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) po enkratnem odmerku sta se pri odmerkih od 0,3 do 15 mg/kg povečevali sorazmerno z odmerkom.

Absorpcija

Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

Povprečna vrednost (95-% IZ) volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 5,52 (5,14–5,93) l.

Biotransformacija

Lekanemab je monoklonsko protitelo, ki je usmerjeno proti topnim in netopnim agregiranim oblikam amiloida beta, zato ni pričakovati, da bi bil povezan s potmi, ki jih regulirajo citokini.

Izločanje

Lekanemab razgrajujejo proteolitični encimi, in sicer na enak način kot endogena protitelesa IgG. Očistek lekanemaba (95-% IZ) je 0,370 (0,353–0,384) l/dan. Končni razpolovni čas je 5 do 7 dni.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lekanemaba je linearna.

Okvara jeter ali ledvic

Lekanemab se izloči po običajnih poteh razgradnje imunoglobulinov, zato okvara ledvic ali jeter ne bi smela vplivati na sistemski očistek. Biološki označevalci delovanja jeter (ALT, AST, ALP, celokupni bilirubin) in očistek kreatinina niso vplivali na farmakokinetične parametre lekanemaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeneza

Študij kancerogeneze niso izvedli.

Mutageneza

Študij genotoksičnosti niso izvedli.

Škodljiv vpliv na razvoj in sposobnost razmnoževanja

Študij na živalih za oceno učinkov lekanemaba na plodnost samcev ali samic ali razvoj in sposobnost razmnoževanja niso izvedli. V 39-tedenski študiji toksičnosti po intravenski uporabi pri opicah, ki so prejemale lekanemab v odmerkih do 100 mg/kg enkrat tedensko (kar ustreza plazemski izpostavljenosti, ki je 27-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku), niso opazili neželenih učinkov na razmnoževalne organe samcev ali samic. Pomen teh podatkov za človeka je omejen, saj agregirane oblike amiloida β pri zdravih opicah niso prisotne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin (za uravnavanje pH)
histidinijev klorid monohidrat (za uravnavanje pH)
argininijev klorid
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 42 mesecev.

Po pripravi raztopine za infundiranje.

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj, razen če je redčenje potekalo tako, da ni tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte ali stresajte vial.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml koncentrata, ki vsebuje 200 mg lekanemaba, v 6-ml viali (iz prozornega stekla tipa I) z zamaškom (iz klorbutila) in tesnilom (iz aluminija) s temno sivo odstranljivo zaporko v pakiranju po 1.

5 ml koncentrata, ki vsebuje 500 mg lekanemaba, v 6-ml viali (iz prozornega stekla tipa I) z zamaškom (iz klorbutila) in tesnilom (iz aluminija) z belo odstranljivo zaporko v pakiranju po 1.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite kar koli od tega, zdravilo zavrzite.

Priprava raztopine za infundiranje

Izračunajte odmerek, potrebni skupni volumen raztopine lekanemaba in potrebno število vial glede na dejansko telesno maso bolnika. Ena viala vsebuje lekanemab v koncentraciji 100 mg/ml.

Odvzemite potrební volumen lekanemaba iz vial(-e) in ga dodajte 250 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Nežno obračajte infuzijsko vrečko z razredčeno raztopino lekanemaba, da jo temeljito premešate. Ne stresajte.

Za dajanje lekanemaba so potrjeno primerne infuzijske vrečke, izdelane iz polipropilena, polivinilklorida, koekstrudiranega poliolefina in poliamida ali kopolimera etilena in propilena.

Po redčenju je zdravilo priporočljivo uporabiti takoj.

Dajanje raztopine za infundiranje

Pred infundiranjem počakajte, da se razredčena raztopina lekanemaba segreje na sobno temperaturo.

Celotni volumen lekanemaba infundirajte intravensko v približno 1 uri skozi intravensko linijo, ki ima na koncu 0,2-mikronski linijski filter z nizko vezavo beljakovin (združljivi materiali filtra vključujejo politetrafluoroetilen, polietersulfon, polikarbonat, poliviniliden difluorid, polipropilen, poliuretan in polisulfon). Izperite infuzijsko linijo, da zagotovite aplikacijo celotnega odmerka lekanemaba.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. april 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Biogen International GmbH
Attisholzstrasse 11
Luterbach
So
4542
Švica

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo pred začetkom trženja zdravila LEQEMBI v posamezni državi članici vsi zdravstveni delavci in bolniki, ki naj bi predpisovali oziroma uporabljali zdravilo LEQEMBI, prejeli spodaj navedeno izobraževalno gradivo ali imeli dostop do tega gradiva, ki mora biti usklajeno s pristojnimi nacionalnimi organi zadevnih držav članic:

- **Vodnik za zdravstvene delavce**

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje bistvene sestavne dele:

- navedbo, da je bil vzpostavljen program nadzorovanega dostopa;
- navedbo, da je treba vse bolnike v EU, ki se zdravijo z lekanemabom, vpisati v register, in kratka navodila, kako vključiti bolnike;
- kontraindikacije;
- informacije o ARIA, vključno z razlago, pogostnostjo in simptomi (ARIA-E in ARIA-H (mikrokrvavitve in površinska sideroza));
- informacije o ARIA z znotrajmožgansko krvavitvijo premera > 1 cm, vključno z razlago, pogostnostjo in uporabo sočasnih antitrombotičnih zdravil;
- preiskave, ki so potrebne pred zdravljenjem, vključno z magnetnoresonančnim slikanjem in testom na prisotnost *APOE4* ob izhodišču;
- kako prepoznati in ukrepati pri ARIA na podlagi magnetnoresonančnega slikanja, meril za resnost radiografskih sprememb in priporočil za zdravljenje (dopustna je prilagoditev glede na nacionalno klinično prakso);
- pri bolnikih, ki so homozigotni nosilci gena *APOE4*, se med zdravljenjem z monoklonskimi protitelesi, usmerjenimi proti agregiranim oblikam amiloida β , vključno z lekanemabom, pogosteje pojavljajo ARIA v primerjavi s heterozigotnimi nosilci gena *APOE4*, in tistimi, ki niso nosilci tega gena. Lekanemab ni indiciran za uporabo pri homozigotnih nosilcih gena *APOE4*;
- navedbo, da ARIA-E lahko povzročijo žariščne nevrološke izpade, ki lahko posnemajo ishemično možgansko kap;
- bolnik/skrbnik mora prejeti navodilo za uporabo in kartico za bolnika;
- opomnik, kako in kam poročati o neželenih učinkih;
- seznam preiskav, ki jih je treba opraviti pri prvem presejalnem pregledu bolnika:
 - o bolnik ima klinično diagnozo blage kognitivne motnje zaradi Alzheimerjeve bolezni ali blago obliko Alzheimerjeve bolezni, vključno s prisotnostjo patološkega amiloida beta. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEQEMBI so bile pridobljene novejšie izhodiščne magnetnoresonančne slike možganov (posnete v predhodnih 6 mesecih);
 - o *APOE* $\epsilon 4$ (gen) (razumevanje genotipa *APOE* $\epsilon 4$ je pomembno za prepoznavanje bolnikov, ki so primerni za zdravljenje);
 - o na magnetnoresonančnih slikah, posnetih pred zdravljenjem, ni sprememb, ki bi kazale na cerebralno amiloidno angiopatijo;
 - o razpored obiskov za magnetnoresonančna slikanja, namenjena spremljanju.

- **Kartica za bolnika**

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje bistvene sestavne dele:

- navedbo, da je treba prebrati navodilo za uporabo;
- povzetek, za kaj se uporablja zdravilo LEQEMBI;
- informacije, da se zdravljenja z zdravilom LEQEMBI ne sme uvesti pri bolnikih, ki že prejema antikoagulacijsko zdravljenje;
- informacije o tem, kako se daje zdravilo LEQEMBI, časovni razpored dajanja in informacije o potrebnosti in številu magnetnoresonančnih slik;
- opozorilo, da bolnik uporablja lekanemab, namenjeno zdravnikom, ki bodo kadar koli zdravili bolnika, vključno z nujnimi primeri;

- znake in simptome, ki so lahko nevarni, in informacije o tem, kdaj je treba poiskati pomoč zdravstvenega delavca.
- **Program nadzorovanega dostopa**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o podrobnostih programa nadzorovanega dostopa in ta program izvajati na nacionalnem nivoju, da zagotovi, da spodbuja varno in učinkovito uporabo lekanemaba ter preprečuje neodobreno uporabo.

Program načrtovanega dostopa vključuje naslednja ključna načela, ki bodo postala sestavni del sistema v vseh državah članicah. Ta načela so naslednja:

- Vsak zdravstveni delavec se bo moral posebej registrirati, preden bo v program nadzorovanega dostopa lahko začel vključevati bolnike. V okviru postopka registracije zdravstvenih delavcev bodo zdravstveni delavci morali potrditi, da so prejeli in razumejo vodnik za zdravstvene delavce ter povzetek glavnih značilnosti zdravila in da izpolnjujejo zahteve glede skladnosti z statusom predpisovanja in izdaje zdravila omejenega le na recept (opisano v poglavju 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila).
- Pri vseh bolnikih je treba zdravljenje uvesti preko določenega sistema centralnega registra. Sistem bo pred prvim infundiranjem lekanemaba za vse bolnike zagotovil ustrezne in relevantne informacije na določenih področjih podatkov (na primer patološki amiloid, MCI ali blaga AD, genotip *APOE4*, MRI, možganska krvavitev v anamnezi, antikoagulacijsko zdravljenje, kartica za bolnika in navodila za uporabo zdravila (PIL), sprejetje tveganj).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija za vse bolnike v EU, ki se bodo zdravili z lekanemabom	Osnutek protokola: januar 2025 Končna različica protokola: marec 2025 Poročila o napredku: enkrat na leto od septembra 2026 dalje

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Lekanemab

200 mg/2 ml

500 mg/5 ml

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine vsebuje 100 mg lekanemaba.

Ena 2-ml viala vsebuje 200 mg lekanemaba.

Ena 5-ml viala vsebuje 500 mg lekanemaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala z 2 ml

1 viala s 5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po redčenju je zdravilo treba uporabiti takoj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte ali stresajte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1891/001 200-mg viala
EU/1/24/1891/002 500-mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
lekanemab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg/2 ml
500 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

LEQEMBI 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje lekanemab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate kartico za bolnika ves čas pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LEQEMBI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LEQEMBI
3. Kako uporabljati zdravilo LEQEMBI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LEQEMBI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LEQEMBI in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo LEQEMBI

Zdravilo LEQEMBI vsebuje učinkovino lekanemab. Lekanemab spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo zdravila proti demenci in jih uporabljamo za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. Lekanemab je monoklonsko protitelo. Ta zdravila delujejo na enak način kot protitelesa, ki naravno nastajajo v telesu. Pritrdijo se na škodljive ciljne beljakovine in s tem spodbudijo imunski sistem telesa, da te beljakovine uniči. Lekanemab se veže na beljakovino, imenovano *amiloid beta*, ki je prisotna pri Alzheimerjevi bolezni.

Kdo lahko jemlje zdravilo LEQEMBI

Zdravilo LEQEMBI uporabljamo za zdravljenje blage kognitivne motnje ali blage demence zaradi Alzheimerjeve bolezni (imenovane tudi zgodnja Alzheimerjeva bolezen) pri odraslih, ki so nosilci ene kopije gena, imenovanega apolipoprotein E4 oziroma ApoE4, ali pri odraslih, ki niso nosilci tega gena. Zdravnik bo opravil preiskave, da bi se prepričal, ali je zdravilo LEQEMBI primerno za vas.

Kako zdravilo LEQEMBI deluje

Alzheimerjeva bolezen prizadene možgane. Skupki amiloida beta poškodujejo možganske celice in preprečujejo njihovo normalno delovanje. To sčasoma privede do težav s spominom, razmišljanjem in vedenjem. Simptomi Alzheimerjeve bolezni se lahko pri vsakem posamezniku razlikujejo. Simptomi se običajno pojavijo postopoma in se sčasoma poslabšajo do te mere, da vplivajo na vsakodnevne dejavnosti.

Zdravilo LEQEMBI deluje tako, da se pritrdi na skupke amiloida beta in jih zmanjša. Pri bolnikih z blago kognitivno motnjo lahko zdravilo LEQEMBI podaljša čas do pojava demence. Pri bolnikih z blago demenco lahko zdravilo LEQEMBI upočasni pojav resnejših simptomov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LEQEMBI

Ne uporabljajte zdravila LEQEMBI

- če ste alergični na lekanemab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate motnjo strjevanja krvi, ki ni urejena;
- če magnetno resonančno slikanje (tehnika slikanja v medicini, pri kateri z uporabo magnetnega polja in računalniško ustvarjenih radijskih valov ustvarimo podrobne slike telesnih organov in tkiv) možganov pokaže majhna mesta s krvavitvami ali tekočino v možganih ali znake večjih krvavitev v preteklosti;
- če prejimate zdravila (imenovana antikoagulant) za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravstvenega delavca, ki vam daje zdravilo LEQEMBI, če se vam med prejetjem zdravila LEQEMBI ali kmalu po njem pojavi alergijska reakcija. Za znake alergijske reakcije glejte poglavje 4.

Z amiloidom povezane nepravilnosti pri slikovnih preiskavah (ARIA – amyloid related imaging abnormalities)

Zdravilo LEQEMBI lahko povzroči neželeni učinek, ki ga imenujemo z amiloidom povezane nepravilnosti pri slikovnih preiskavah oziroma „ARIA“. Poznamo dve glavni vrsti ARIA:

- kopičenje tekočine v enem ali več delih možganov (to imenujemo ARIA-E);
- majhne krvavitve v možganih ali na površini možganov (to imenujemo ARIA-H).

Večina bolnikov, pri katerih se pojavijo ARIA, nima simptomov. Simptomi ARIA se lahko pojavijo pri 2 od 100 bolnikov. Simptomi vključujejo glavobol, zmedenost, omotico, zamegljen vid, občutek siljenja na bruhanje (navzeo), težave pri hoji ali epileptične napade (epileptične krče). Pri majhnem številu bolnikov (manj kot 1 od 100 bolnikov) so ti simptomi lahko hudi.

Če se vam pojavi kateri koli od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

ARIA so vidne na magnetnoresonančnih slikah možganov.

Zdravnik vas bo napotil na magnetnoresonančno slikanje, preden boste prejeli tretji, peti, sedmi in štirinajsti odmerek zdravila LEQEMBI. Gre za rutinsko spremljanje varnosti, namenjeno preverjanju, ali imate ARIA. Kadar koli med zdravljenjem se lahko opravijo tudi dodatna slikanja, če zdravnik meni, da so potrebna.

Glede na rezultate magnetnoresonančnega slikanja bo zdravnik morda začasno ali trajno prekinil vaše zdravljenje z zdravilom LEQEMBI.

Genetski dejavniki tveganja za ARIA

Nekateri ljudje so nosilci gena, imenovanega „apolipoprotein E4“ oziroma ApoE4. To pomeni, da pri njih lahko obstaja večje tveganje za ARIA. Zdravnik vas bo morda napotil na genetske preiskave za ugotavljanje prisotnosti ApoE4, s katerimi bo preveril, ali ste nosilec tega gena in imate zato večje tveganje za ARIA.

Zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje ali raztapljanje krvnih strdkov

Tveganje za pojav večje krvavitve v možganih (imenovane znotrajmožganska krvavitve) pri zdravljenju z zdravilom LEQEMBI je večje pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje krvnih strdkov (antikoagulant) ali raztapljanje krvnih strdkov (trombolitična zdravila). Obvestite zdravnika, da se zdravite z zdravilom LEQEMBI, preden prejmete katero koli zdravilo za

preprečevanje ali raztapljanje krvnih strdkov. Zdravilo LEQEMBI se lahko uporablja skupaj z acetilsalicilno kislino in drugimi zdravili, ki preprečujejo sprijemanje krvnih celic (antiagregacijska zdravila).

Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezane reakcije so zelo pogost neželeni učinek, ki je lahko resen (za simptome glejte poglavje 4). Če se vam pojavi z infuzijo povezana reakcija, boste pred infundiranji morda prejeli zdravila, ki bodo zmanjšala možnost pojava z infuzijo povezane reakcije. Ta zdravila lahko vključujejo antihistaminike, paracetamol, protivnetna zdravila ali steroide. Po prvem infundiranju vas bodo še 2,5 ure opazovali glede kakršnih koli znakov z infuzijo povezane reakcije.

Avtosomsko dominantna Alzheimerjeva bolezen in odrasli z Downovim sindromom

Uporabe zdravila LEQEMBI pri zdravljenju avtosomsko dominantne Alzheimerjeve bolezni in odraslih z Downovim sindromom niso preučevali.

Mala možganska kap (prehodna možganska ishemija (TIA – transient ischemic attack)), možganska kap ali epileptični napadi

Preden prejmete zdravilo LEQEMBI, obvestite zdravnika, če ste v zadnjih 12 mesecih doživeli malo možgansko kap (TIA), možgansko kap ali epileptični napad (epileptične krče). Uporabe zdravila LEQEMBI pri bolnikih, ki so v preteklosti doživeli malo možgansko kap, možgansko kap ali epileptični napad, niso preučevali.

Bolniki z oslabljenim imunskim odzivom ali bolniki, ki jemljejo zdravila za zaviranje imunske odzivnosti

Preden prejmete zdravilo LEQEMBI, obvestite zdravnika, če imate bolezen imunskega sistema ali če jemljete katera koli druga zdravila za injiciranje ali zdravila, ki zavirajo imunski sistem. Uporabe zdravila LEQEMBI pri bolnikih, ki imajo oslavljen imunski sistem, niso preučevali.

Otroci in mladostniki

Zdravilo LEQEMBI ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo LEQEMBI

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnika obvestite zlasti v naslednjem primeru:

- če jemljete zdravila (imenovana antikoagulant), ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov. Zdravilo LEQEMBI se s temi zdravili ne sme uporabljati.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. Ni znano, ali bi zdravilo LEQEMBI lahko škodovalo vašemu nerojenemu otroku.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom LEQEMBI in še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila LEQEMBI uporabljati kontracepcijo. Preden boste prejeli zdravljenje, bodo preverili, da niste noseči.

Če med uporabo zdravila LEQEMBI zanosite, obvestite zdravnika. Če ste noseči, uporaba zdravila LEQEMBI ni priporočljiva.

Če dojite, se lahko z zdravnikom posvetujete o tem, ali naj nadaljujete z dojenjem ali zdravljenjem. Ni znano, ali zdravilo LEQEMBI prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila LEQEMBI se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo simptomi, kot sta omotica ali zmedenost. To lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se vam pojavijo ti neželeni učinki zdravila LEQEMBI, se posvetujte z zdravnikom, ali lahko še naprej upravljate vozila in stroje.

Zdravilo LEQEMBI vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,5 mg polisorbata v 1 ml zdravila LEQEMBI. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršne koli znane alergije.

To zdravilo ne vsebuje natrija, vendar je koncentrat treba razredčiti z raztopino natrijevega klorida, kar je treba upoštevati pri dnevnem vnosu natrija s hrano.

Kartica za bolnika

Ključna sporočila iz tega navodila za uporabo bodo tudi na kartici za bolnika, ki vam jo bo izročil zdravnik. Pomembno je, da imate to kartico za bolnika ves čas pri sebi in jo pokažete svojemu partnerju ali partnerki ali skrbnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo LEQEMBI

Zdravilo LEQEMBI boste prejeli pod nadzorom zdravstvenega delavca.

Odmerek

Priporočeni odmerek je 10 miligramov na kilogram telesne mase (mg/kg). Odmerek morate prejeti vsaka 2 tedna.

Zdravilo LEQEMBI se daje v obliki „kapalne infuzije“ (skozi iglo, vstavljeno v žilo), kar imenujemo tudi intravenska (i.v.) infuzija. Vsako infundiranje bo trajalo približno 1 uro.

Če ste izpustili infuzijo zdravila LEQEMBI

Če ste izpustili infuzijo zdravila LEQEMBI, se posvetujte z zdravnikom, ki bo poskrbel, da jo boste prejeli čim prej. Ne čakajte do naslednje načrtovane infuzije.

Kdaj morate prenehati uporabljati zdravilo LEQEMBI

Zdravnik vam lahko svetuje začasno ali trajno prekinitev zdravljenja na podlagi izvidov kliničnih preiskav ali če se pojavijo ARIA ali drugi neželeni učinki.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila LEQEMBI so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Resni neželeni učinki

Pri največ 1 od 10 bolnikov se lahko pojavi naslednji neželeni učinek:

- alergijska reakcija med prejetjem zdravila ali kmalu po njem. Znaki alergijske reakcije vključujejo otekanje pod kožo, težko dihanje zaradi zoženja dihalnih poti, resno alergijsko reakcijo, ki je lahko življenjsko ogrožajoča, izpuščaj in glavobol.

Pri največ 1 od 100 bolnikov se lahko pojavi naslednji neželeni učinek:

- obsežne krvavitve v možganih (imenovane znotrajmožganske krvavitve). Povzročijo lahko simptome, ki vključujejo hude glavobole, zmedenost, epileptične napade ali možgansko kap.

Če se vam pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pri več kot 1 od 10 bolnikov se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

- z infuzijo povezane reakcije. Znaki vključujejo vročino, gripi podobne simptome, kot so mrzlica, bolečine po telesu, občutek šibkosti in bolečine v sklepih, občutek siljenja na bruhanje (navzeo), bruhanje, nizek krvni tlak, visok krvni tlak ali nizko raven kisika v krvi, ki lahko povzroči težko dihanje ali kratko sapo, spremembe srčnega utripa, občutek razbijanja srca v prsnem košu ali nemirnost;
- glavobol;
- ARIA. Znaki ARIA vključujejo glavobol, zmedenost, omotico, zamegljen vid, občutek siljenja na bruhanje (navzeo), težave pri hoji ali epileptične napade (epileptične krče). ARIA-H, ena od dveh glavnih vrst ARIA, je povezana z majhnimi krvavitvami v možganih.

Pri največ 1 od 10 bolnikov se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

- zapoznele alergijske reakcije. Znaki vključujejo izpuščaj, glavobol, izcedek iz nosu in izpadanje las;
- ARIA-E, ki so povezane s prehodnim nabiranjem tekočine v enem ali več delih možganov. Glejte znake ARIA zgoraj;
- nenormalen srčni ritem (kar imenujemo atrijska fibrilacija). Znaki vključujejo neredno bitje srca (hitro utripanje ali plapolanje v prsnem košu), bolečino v prsnem košu, kratko sapo, omotico ali šibkost, utrujenost ali težave pri telesnih dejavnostih;
- občutek siljenja na bruhanje (navzea).

Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako ukrepati pri teh neželenih učinkih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila LEQEMBI

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte ali stresajte.
- Po redčenju je zdravilo priporočljivo uporabiti takoj. Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj, razen če je redčenje potekalo tako, da ni tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LEQEMBI

- Učinkovina je lekanemab. En mililiter koncentrata vsebuje 100 mg lekanemaba.
- Druge sestavine zdravila so voda za injekcije, histidin, histidinijev klorid monohidrat, argininijev klorid in polisorbit 80.

Izgled zdravila LEQEMBI in vsebina pakiranja

Zdravilo LEQEMBI je koncentrat za raztopino za infundiranje. Ena škatla vsebuje 1 vialo z 2 ml koncentrata ali 1 vialo s 5 ml koncentrata. Koncentrat je bister do rahlo opalescenten, brezbarven do blede rumen.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za odmerjanje zdravila glejte poglavje 3.

Navodila za pripravo

Zdravilo LEQEMBI je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo LEQEMBI je koncentrat in ga je treba pred infundiranjem razredčiti.

Izračun odmerka

Da boste bolniku lahko dali celoten odmerek, boste morda potrebovali več kot eno vialo s koncentratom zdravila LEQEMBI.

Predpisani odmerek za bolnika je naveden v mg/kg (glejte poglavje 3). Glede na ta predpisani odmerek izračunajte skupni odmerek, ki ga je treba dati.

Skupni odmerek zdravila LEQEMBI v mg = bolnikova telesna masa v kg × predpisani odmerek v mg/kg.

Volumen koncentrata zdravila LEQEMBI, ki je potreben za pripravo odmerka (ml) = skupni odmerek v mg, deljeno s 100 (jakost koncentrata zdravila LEQEMBI je 100 mg/ml).

Priprava infuzije zdravila LEQEMBI

Pri pripravi razredčene raztopine zdravila LEQEMBI za intravensko infundiranje je treba uporabiti aseptično tehniko.

- Preverite, ali je tekočina zdravila LEQEMBI bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena.
- Odvzemite potrebni volumen zdravila LEQEMBI iz vial(-e) in ga dodajte 250 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- Nežno obračajte infuzijsko vrečko z razredčeno raztopino zdravila LEQEMBI, da jo temeljito premešate. Ne stresajte.
- Za dajanje lekanemaba so potrjeno primerne infuzijske vrečke, izdelane iz polipropilena, polivinilklorida, koekstrudiranega poliolefina in poliamida ali kopolimera etilena in propilena.
- Po redčenju je zdravilo priporočljivo uporabiti takoj. Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj, razen če je redčenje potekalo tako, da ni tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.
- Pred infundiranjem počakajte, da se razredčena raztopina zdravila LEQEMBI segreje na sobno temperaturo.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Način uporabe

Zdravilo LEQEMBI je samo za intravensko uporabo.

Zdravilo LEQEMBI je pred intravenskim infundiranjem treba razredčiti (v skladu z zgornjimi navodili za pripravo).

Razredčeno zdravilo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev ali spremembe barve. Če opazite spremembo barve ali motne delce, ga ne uporabljajte.

Razredčeno raztopino je treba infundirati skozi intravensko linijo v približno 1 uri. Priporočljiva je uporaba sterilnega 0,2-mikronskega linijskega filtra z nizko vezavo beljakovin (združljivi materiali filtra vključujejo politetrafluoroetilen, polietersulfon, polikarbonat, poliviniliden difluorid, polipropilen, poliuretan in polisulfon).