



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LEQEMBI 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 100 mg Lecanemab.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 500 mg Lecanemab (500 mg/5 ml).

Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält 200 mg Lecanemab (200 mg/2 ml).

Lecanemab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1(IgG1)-Antikörper (*monoclonal antibody*, mAb), der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine 2-ml-Durchstechflasche enthält 1,0 mg Polysorbat 80 (E 433).

Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 2,5 mg Polysorbat 80 (E 433).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht schillernde, farblose bis blassgelbe Lösung.

Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 5,0 und eine Osmolalität von 350 – 430 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LEQEMBI wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (*mild cognitive impairment*, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit und Möglichkeiten zur zeitnahen Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) haben. Lecanemab-Infusionen sollten von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das in der Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen sowie in deren Erkennung und Behandlung geschult ist.

Mit Lecanemab behandelte Patienten müssen die Patientenkarte erhalten und über die Risiken von Lecanemab informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

ApoE ϵ 4-Test

Der APOE-Genotyp muss mithilfe eines CE-gekennzeichneten *in-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck bestimmt werden. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Der Test auf den ApoE ϵ 4-Status muss vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab durchgeführt werden, um eine Informationsgrundlage bezüglich des Risikos für das Auftreten von ARIA zu schaffen (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1). Vor dem Test sind die Patienten gemäß nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und eine entsprechende Einwilligung ist einzuholen, sofern zutreffend.

Dosierung

Die empfohlene Lecanemab-Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse (i. v.) Infusion einmal alle 2 Wochen.

Die Behandlung mit Lecanemab sollte abgebrochen werden, sobald bei dem Patienten eine Progression zu einer mittelschweren Alzheimer-Krankheit stattgefunden hat.

Während der Behandlung mit Lecanemab sollten etwa alle 6 Monate eine Überprüfung der kognitiven Funktion und eine Beurteilung der klinischen Symptome durchgeführt werden. Die Überprüfung der Kognition und die Progression der Symptome sollten herangezogen werden, um zu beurteilen, ob beim Patienten eine Progression zur mittelschweren Alzheimer-Demenz stattgefunden hat.



den hat und/oder ob der klinische Verlauf anderweitig nahelegt, dass Lecanemab bei dem Patienten keine Wirksamkeit gezeigt hat, und so als Grundlage für die Entscheidung dienen, ob die Behandlung mit Lecanemab abgebrochen werden soll.

Überwachung auf Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (*amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA)

Lecanemab kann ARIA verursachen, gekennzeichnet als ARIA mit Ödem (ARIA-E), welche sich in der MRT als Hirnödeme oder Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Sulci darstellen, und ARIA mit Hämosiderinablagerung (ARIA-H), was Mikroblutungen und superfizielle Siderose umfasst. Zusätzlich zu ARIA sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm aufgetreten.

Vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab ist eine aktuelle (nicht älter als 6 Monate) Baseline-Gehirn-MRT einzuholen, um eine Beurteilung im Hinblick auf vorbestehende ARIA vorzunehmen. Ferner ist vor der 3., 5., 7. und 14. Infusion jeweils eine MRT durchzuführen. Im Allgemeinen sollte die MRT innerhalb ungefähr einer Woche vor der terminierten Lecanemab-Infusion angesetzt werden und vor Gabe der Infusion befundet werden. Wenn bei einem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten, sollte eine klinische Beurteilung, einschließlich MRT, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Empfehlungen für Unterbrechungen der Dosisgabe oder Behandlungsabbrüche bei Patienten mit ARIA

ARIA-E

In asymptomatischen, radiologisch leichten Fällen von ARIA-E kann die Dosisgabe fortgesetzt werden. Bei symptomatischen oder radiologisch moderaten oder schweren ARIA-E ist die Dosisgabe zu unterbrechen. 2 bis 4 Monate nach der initialen Feststellung sollte eine Folge-MRT durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Rückbildung stattgefunden hat. Sobald in der MRT eine Rückbildung der radiologischen Veränderungen nachweisbar ist und eventuell vorhandene Symptome abgeklungen sind, sollte die Wiederaufnahme der Dosisgabe nach klinischem Ermessen erfolgen. Siehe Tabelle 1 für den radiologischen Schweregrad gemäß MRT (siehe Abschnitt 4.4).

Die Entscheidung, ob die Dosisgabe bei Patienten mit wiederauftretenden ARIA-E fortgesetzt werden soll, ist nach klinischem Ermessen zu treffen. Nach dem zweiten Auftreten einer symptomatischen oder radiologisch moderaten oder schwereren ARIA-E ist die Behandlung mit Lecanemab abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8).

ARIA-H

In asymptomatischen, radiologisch leichten Fällen von ARIA-H kann die Dosisgabe fortgesetzt werden. Bei symptomatisch leichten oder moderaten oder radiologisch moderaten ARIA-H ist die Dosisgabe zu unterbrechen. 2 bis 4 Monate nach der initialen Feststellung sollte eine Folge-MRT durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Stabilisierung stattgefunden hat. Sobald in der MRT eine radiologische Stabilisierung zu sehen ist und eventuell vorhandene Symptome abklingen, sollte die Wiederaufnahme der Dosisgabe nach klinischem Ermessen erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle radiologisch oder symptomatisch schwerer ARIA-H ist die Behandlung mit Lecanemab dauerhaft abzubrechen. Siehe Tabelle 1 für den radiologischen Schweregrad gemäß MRT (siehe Abschnitt 4.4).

Intrazerebrale Blutung

Wenn eine intrazerebrale Blutung mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm auftritt, ist Lecanemab dauerhaft abzusetzen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Infusion versäumt wird, sollte die nächste Dosis schnellstmöglich verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Lecanemab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Lecanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Lecanemab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde einmal alle 2 Wochen verabreicht. Bei der ersten Infusion ist der Patient nach Abschluss der Infusion etwa 2,5 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Lecanemab wird vor der intravenösen Infusion verdünnt.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit Blutungsstörungen, die nicht adäquat kontrolliert sind.



Feststellung von intrazerebraler Blutung, mehr als 4 Mikroblutungen, superfizieller Siderose oder vasogenem Ödem oder anderen Befunden, die in der MRT vor der Behandlung auf eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) hindeuten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Lecanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Programm für den kontrollierten Zugang und Register

Zur Förderung der sicheren und wirksamen Anwendung von Lecanemab muss die Einleitung der Behandlung bei allen Patienten über ein zentrales Registrierungssystem erfolgen, das im Rahmen eines Programms für den kontrollierten Zugang implementiert wird.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem, Bronchospasmus und Anaphylaxie, sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten aufgetreten und können schwerwiegend sein. Bei der ersten Beobachtung von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2).

Amyloid-Beta-Pathologie

Vor Einleitung der Behandlung muss das Vorliegen einer Amyloid-Beta (A β)-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden.

Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (*amyloid-related imaging abnormalities, ARIA*)

ARIA können bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit spontan auftreten. ARIA-H treten im Allgemeinen gleichzeitig mit ARIA-E auf.

ARIA treten in der Regel zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auf und verlaufen üblicherweise asymptomatisch; dennoch können in seltenen Fällen schwerwiegende und lebensbedrohliche Ereignisse, einschließlich Krampfanfall und Status epilepticus, auftreten. Sollten ARIA auftreten, können die Symptome Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Schwindelgefühl, Übelkeit und Gangstörungen umfassen. Darüber hinaus können fokale neurologische Defizite auftreten. Bei 1/3 der Patienten, bei denen unter Placebo oder Lecanemab eine ARIA auftrat, kam es zu einer erneuten ARIA. Nach einem ersten Auftreten von ARIA ist ein erneutes Auftreten bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lecanemab sehr häufig (siehe Abschnitt 4.8). Mit ARIA assoziierte Symptome klingen üblicherweise im Laufe der Zeit ab (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko von ARIA, einschließlich symptomatischer und schwerwiegender ARIA, ist bei homozygoten ApoE ϵ 4-Trägern höher (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich zu ARIA sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm aufgetreten.

Bei der Entscheidung für oder gegen die Einleitung einer Behandlung mit Lecanemab sind der Nutzen von Lecanemab für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit und das potenzielle Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit ARIA gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung auf ARIA

Empfohlen werden eine MRT des Gehirns zu Beginn und eine regelmäßige Überwachung mittels MRT. Während der ersten 14 Wochen der Behandlung mit Lecanemab wird erhöhte klinische Wachsamkeit im Hinblick auf ARIA empfohlen. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten (siehe Abschnitt 4.8), sollte eine klinische Beurteilung einschließlich einer zusätzlichen MRT-Untersuchung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Radiologische Befunde

Der radiologische Schweregrad von ARIA im Zusammenhang mit Lecanemab wurde anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien klassifiziert.

Tabelle 1: ARIA-MRT-Klassifizierungskriterien

ARIA-Typ	Radiologischer Schweregrad ¹		
	Leicht	Moderat	Schwer
ARIA-E	FLAIR-Hyperintensität beschränkt auf Sulcus und/oder Kortex/subkortikale weiße Substanz an einer Stelle, < 5 cm	FLAIR-Hyperintensität 5 bis 10 cm in der größten einzelnen Abmessung, oder mehr als 1 beteiligte Stelle mit einer Größe von jeweils < 10 cm	FLAIR-Hyperintensität > 10 cm mit assoziierter gyraler Schwellung und Verstreichen der Sulci. Hierbei können eine oder werden mehrere separate/unabhängige beteiligte Lokalisationen festgestellt werden.
ARIA-H Mikroblutung	≤ 4 neu aufgetretene Mikroblutungen	5 bis 9 neu aufgetretene Mikroblutungen	10 oder mehr neu aufgetretene Mikroblutungen



ARIA-Typ	Radiologischer Schweregrad ¹		
	Leicht	Moderat	Schwer
ARIA-H superfizielle Siderose	1 Fokusbereich superfizieller Siderose	2 Fokusbereiche superfizieller Siderose	> 2 Bereiche superfizieller Siderose

¹ Der radiologische Schweregrad wird durch die Gesamtanzahl der neuen Mikroblutungen gegenüber Baseline oder die Gesamtanzahl der Bereiche superfizieller Siderose definiert.

Bei Patienten mit asymptomatischen radiologischen Befunden von ARIA-E wird eine erhöhte klinische Wachsamkeit im Hinblick auf ARIA-Symptome empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 für Symptome). Nach 1 oder 2 Monaten sind zusätzliche MRT-Aufnahmen anzufertigen, um zu überprüfen, ob eine Rückbildung stattgefunden hat, oder auch früher, wenn Symptome vorhanden sind.

ApoE ε4-Trägerstatus und ARIA-Risiko

Bei mit Lecanemab behandelten Patienten, die homozygote ApoE ε4-Träger sind, treten im Vergleich zu heterozygoten Trägern und Nichtträgern ARIA häufiger auf, einschließlich symptomatisch schwerwiegender und wiederkehrender ARIA (siehe Abschnitt 4.8). Lecanemab ist nicht für die Anwendung bei homozygoten Patienten angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

Erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen

Sollte in Erwägung gezogen werden, Lecanemab bei Patienten anzuwenden, die Faktoren aufweisen, welche auf ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen hindeuten, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die sowohl Lecanemab als auch Antikoagulanzen erhielten, oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Lecanemab Thrombolytika erhielten, sind intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm, einschließlich tödlicher Verläufe, aufgetreten. Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn die Verabreichung von Antikoagulanzen an einen Patienten, der bereits mit Lecanemab behandelt wird, in Erwägung gezogen wird.

Gleichzeitige Anwendung von Antithrombotika

In klinischen Prüfungen war die Anwendung von Antithrombotika (Aspirin, andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen) bei Studienbeginn zulässig, wenn der Patient eine stabile Dosis erhielt. Die meisten Expositionen gegenüber antithrombotischen Medikamenten betrafen Aspirin. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern wurde kein erhöhtes Risiko für ARIA oder intrazerebrale Blutungen beobachtet.

Da bei Patienten, die sowohl Lecanemab als auch Antikoagulanzen erhielten (siehe Abschnitt 4.8), sowie bei Patienten, die während der Behandlung mit Lecanemab Thrombolytika erhielten, intrazerebrale Blutungen beobachtet wurden, ist Vorsicht geboten, wenn die Verabreichung von Antikoagulanzen oder Thrombolytika (z. B. gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren) an einen Patienten, der bereits mit Lecanemab behandelt wird, in Erwägung gezogen wird:

- Wenn eine Antikoagulation während der Therapie mit Lecanemab begonnen werden muss (zum Beispiel bei auftretenden arteriellen Thrombosen, akuter Lungenembolie oder anderen lebensbedrohlichen Indikationen), ist die Behandlung mit Lecanemab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Lecanemab kann wieder aufgenommen werden, wenn eine Antikoagulation nicht mehr medizinisch angezeigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Aspirin oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist zulässig.
- In klinischen Prüfungen fand lediglich eine begrenzte Exposition gegenüber Thrombolytika statt, allerdings ist ein Risiko schwerer intrakranieller Blutungen aufgrund einer gleichzeitigen Anwendung plausibel. Die Anwendung von Thrombolytika ist zu vermeiden, außer bei unmittelbar lebensbedrohlichen Indikationen ohne alternative Behandlungsmöglichkeiten (z. B. Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität), bei denen der Nutzen gegenüber den Risiken möglicherweise überwiegt.
- Da ARIA-E fokale neurologische Defizite verursachen kann, die einem ischämischen Schlaganfall ähneln können, sollten die behandelnden Ärzte prüfen, ob solche Symptome möglicherweise auf ARIA-E zurückzuführen sind, bevor sie bei einem Patienten, der mit Lecanemab behandelt wird, eine Therapie mit Thrombolytika einleiten.

Die Behandlung mit Lecanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen

In Studie 301 wurden Patienten bei Befunden in der Bildgebung des zentralen Nervensystems, die auf ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen hindeuteten, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dazu gehörten Befunde, die auf eine CAA hindeuteten (frühere zerebrale Blutung mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm in der größten Ausdehnung, mehr als 4 Mikroblutungen, superfizielle Siderose, vasogenes Ödem) oder andere Läsionen (Aneurysma, Gefäßfehlbildung), die potenziell das Risiko für intrazerebrale Blutungen erhöhen können.

Das Vorhandensein eines ApoE ε4-Allels ist mit CAA assoziiert, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen einhergeht.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Prüfungen zu Lecanemab wurden infusionsbedingte Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); der Großteil der Reaktionen war leicht oder moderat und trat bei der ersten Infusion auf. Im Falle einer infusionsbedingten Reaktion kann die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen und eine geeignete Therapie gemäß klinischer Indikation eingeleitet



werden. Eine prophylaktische Behandlung mit Antihistaminika, Paracetamol, nichtsteroidalen Antirheumatika oder Kortikosteroiden kann vor zukünftigen Infusionen in Erwägung gezogen werden.

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1)

Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA), Schlaganfällen oder Krampfanfällen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening waren von den klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten sind nicht bekannt.

Patienten mit immunologischen Erkrankungen, die nicht adäquat kontrolliert waren, oder Patienten, die eine Therapie mit Immunglobulinen, systemischen monoklonalen Antikörpern, systemischen Immunsuppressiva oder Plasmapherese benötigten, waren von den klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen; daher sind die Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten nicht bekannt.

Bei Patienten mit autosomal-dominanter Alzheimer-Krankheit oder mit Down-Syndrom können eine CAA und ARIA-Ereignisse häufiger auftreten; diese Patienten waren von klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lecanemab bei diesen Patienten sind nicht bekannt.

Patientenkarte und Packungsbeilage

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Lecanemab-Therapie, MRT-Untersuchungen und Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen mit dem Patienten besprechen sowie den Patienten anweisen, in welchen Fällen er sich in ärztliche Behandlung begeben muss. Der Patient erhält die Patientenkarte und wird angewiesen, diese stets mit sich zu führen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Vor der Verabreichung muss das Arzneimittel mit Natriumchlorid (0,9%ige Kochsalzlösung) verdünnt werden. Informationen zum Verdünnungsmittel Natriumchlorid sind dessen Produktinformation zu entnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Lecanemab. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten mit bekannten Allergien sollte dies berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Lecanemab wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten durchgeführt.

Die Elimination von Lecanemab erfolgt wahrscheinlich über die normalen Abbauewege für Immunglobuline und die Clearance sollte durch die gleichzeitige Anwendung von niedermolekularen Medikamenten nicht beeinträchtigt werden. Daher ist nicht zu erwarten, dass Lecanemab pharmakokinetische (PK) Arzneimittelwechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen verursacht oder für diese anfällig ist.

Das Risiko intrazerebraler Blutungen im Zusammenhang mit der Lecanemab-Behandlung kann bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombolytika erhalten, erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab überprüft werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis Lecanemab eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lecanemab bei Schwangeren bzw. keine tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos von Lecanemab während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG ist nach dem ersten Schwangerschaftstrimenon bekanntermaßen plazentagängig. Daher kann Lecanemab potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen. Die Auswirkungen von Lecanemab auf den sich entwickelnden Fötus sind nicht bekannt. Lecanemab wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorhandensein von Lecanemab in der Muttermilch, den Auswirkungen auf gestillte Säuglinge oder den Auswirkungen der Arzneimittel auf die Milchproduktion vor.

Humanes IgG geht bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über, kurz danach sinkt seine Konzentration ab. Die Auswirkungen dieser Exposition auf einen gestillten Säugling sind nicht bekannt und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Entscheidung zu treffen, das Stillen zu unterbrechen oder Lecanemab abzusetzen, dabei sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Lecanemab-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lecanemab auf die menschliche Fertilität vor.



4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lecanemab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn bei ihnen während der Behandlung mit Lecanemab Schwindelgefühl oder Verwirrtheit auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lecanemab wurde bei 2.203 Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Lecanemab erhielten.

Im doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum der Studie 301, welche Patienten mit leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz einschloss, erhielten insgesamt 898 Patienten Lecanemab in der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg alle 2 Wochen; 757 dieser Patienten waren Nichtträger oder heterozygot für ApoE ε4 (indizierte Population).

31 % (278/898) der mit Lecanemab behandelten Patienten waren ApoE ε4-Nichtträger, 53 % (479/898) waren heterozygot und 16 % (141/898) waren homozygot. Mit Ausnahme von ARIA-bezogenen Ereignissen war das Sicherheitsprofil über alle Genotypen hinweg gleich.

In den klinischen Prüfungen wurden im Zusammenhang mit der Lecanemab-Behandlung Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus, berichtet.

In der indizierten Population waren die häufigsten Nebenwirkungen infusionsbedingte Reaktion (26 %), ARIA-H (13 %), Kopfschmerzen (11 %) und ARIA-E (9 %).

In Studie 301 wurden intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm bei 0,5 % (4/757) der Patienten nach Behandlung mit Lecanemab berichtet, verglichen mit 0,1 % (1/764) der Patienten unter Placebo. Bei mit Lecanemab behandelten Patienten wurden tödliche Ereignisse im Zusammenhang mit intrazerebralen Blutungen berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In klinischen Prüfungen mit Lecanemab wurden die folgenden, in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen berichtet.

Die Nebenwirkungen werden als bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA unter der jeweiligen MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse unter Verwendung der folgenden Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen ¹	Häufig
	Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen ^{2,3}	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	ARIA ⁴	Sehr häufig
	ARIA-H ^{5,6}	Sehr häufig
	Symptomatische ARIA-H ⁷	Häufig
	Zerebrale Mikroblutung ≤ 10	Sehr häufig
	Zerebrale Mikroblutung > 10	Häufig
	Superfizielle Siderose	Häufig
	Intrazerebrale Blutung > 1 cm	Gelegentlich
	ARIA-E ^{8,9}	Häufig
	Symptomatische ARIA-E ⁷	Häufig
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Infusionsbedingte Reaktionen ¹⁰	Sehr häufig

¹ Umfasst Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie, Ausschlag und Kopfschmerzen.

² Umfasst Ausschlag, Kopfschmerzen, Rhinorrhoe, Rhinitis und Haarausfall.

³ Traten 24 Stunden nach der Infusion auf.

⁴ ARIA: Umfasst radiologische ARIA-E, symptomatische ARIA-E, radiologische ARIA-H und symptomatische ARIA-H.

⁵ ARIA-H: Umfasst radiologische ARIA-H und symptomatische ARIA-H.

⁶ ARIA-H: Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung; superfizielle Siderose des Zentralnervensystems und Mikroblutung im Kleinhirn.

⁷ Umfasst als häufiges Symptom Kopfschmerzen; umfasst als gelegentliche Symptome Verwirrtheit, Veränderungen des Sehver-



mögens (Doppeltsehen, Lichtempfindlichkeit, Verschwommensehen, Sehschärfenminderung, Sehstörung), Schwindelgefühl, Übelkeit, Gangunsicherheit und Krampfanfälle.

⁸ ARIA-E: Umfasst radiologische ARIA-E und symptomatische ARIA-E.

⁹ ARIA-E treten in der indizierten Population häufig und in der homozygoten Population sehr häufig auf.

¹⁰ Umfasst infusionsbedingte Reaktion und Reaktion an der Infusionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Inzidenz von ARIA in der indizierten Population

In Studie 301 traten symptomatische ARIA bei 2 % (16/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten auf, die Nichtträger und heterozygot für ApoE ε4 waren. Schwerwiegende Symptome im Zusammenhang mit ARIA, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen, wurden bei 0,4 % (3/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten berichtet. Klinische Symptome im Zusammenhang mit ARIA klangen bei 75 % (12/16) der Patienten während des Beobachtungszeitraums ab.

Einschließlich asymptomatischer radiologischer Ereignisse wurden in Studie 301 ARIA bei 17 % (128/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit 7 % (55/764) der Patienten unter Placebo.

In Studie 301 wurden ARIA-E bei 9 % (67/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit 1 % (10/764) der Patienten unter Placebo. Die meisten ARIA-E waren asymptomatisch, wobei symptomatische ARIA-E bei 2 % (12/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten und bei keinem Patienten unter Placebo berichtet wurden. Die berichteten Symptome im Zusammenhang mit ARIA-E, sofern vorhanden, umfassten Kopfschmerzen (50 %, 6/12), Verwirrtheit (17 %, 2/12), Schwindelgefühl (8 %, 1/12) und Übelkeit (8 %, 1/12). Darüber hinaus traten fokale neurologische Defizite (8 %, 1/12) auf.

ARIA-H wurden bei 13 % (98/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 7 % (52/764) der Patienten unter Placebo. Die meisten ARIA-H waren asymptomatisch, wobei symptomatische ARIA-H bei 0,8 % (6/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten und bei 0,1 % (1/764) der Patienten unter Placebo berichtet wurden. ARIA-H und ARIA-E können zusammen auftreten. Isolierte ARIA-H (d. h. ARIA-H bei Patienten, bei denen nicht ebenfalls ARIA-E auftraten) traten im Zusammenhang mit Lecanemab nicht häufiger auf als unter Placebo.

Die meisten radiologischen ARIA-E-Ereignisse traten zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auf (innerhalb der ersten 7 Dosen), wenngleich ARIA-E jederzeit auftreten und die Patienten mehr als 1 Episode haben können. Der höchste radiologische Schweregrad von ARIA-E bei mit Lecanemab behandelten Patienten war leicht bei 4 % der Patienten (31/757), moderat bei 4 % der Patienten (33/757) und schwer bei 0,3 % (2/757) der Patienten. Ein Abklingen in der MRT fand bei 64 % (43/67) der Patienten nach 12 Wochen, bei 87 % (58/67) nach 17 Wochen und bei 100 % (67/67) der Patienten insgesamt nach der Feststellung statt, verglichen mit 80 % (8/10) der Patienten unter Placebo.

Der höchste radiologische Schweregrad von ARIA-H Mikroblutungen bei mit Lecanemab behandelten Patienten war leicht bei 8 % (60/757) der Patienten, moderat bei 1 % (8/757) der Patienten und schwer bei 1 % (10/757) der Patienten; ARIA-H superfizielle Siderose war leicht bei 3 % (26/757) der Patienten, moderat bei 0,5 % (4/757) der Patienten und schwer bei 0,3 % (2/757) der Patienten.

Informationen zum radiologischen Schweregrad in der MRT sind Tabelle 1 in Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Erneutes Auftreten von ARIA in der indizierten Population

ARIA-E wurden bei 9 % (67/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten beobachtet; von diesen setzten 88 % (59/67) die Lecanemab-Behandlung mit oder ohne Unterbrechung der Dosisgabe fort. Bei 14 % (8/59) der Patienten, die die Behandlung mit Lecanemab fortsetzten, traten ARIA-E erneut auf.

ARIA-H (mit oder ohne gleichzeitig auftretende ARIA-E) wurden bei 13 % (98/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten und bei 7 % (52/764) der Patienten unter Placebo beobachtet; davon setzten 80 % (78/98) bzw. 77 % (40/52) die Behandlung mit oder ohne Unterbrechung der Dosisgabe fort. Unter den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, traten bei 36 % (28/78) der mit Lecanemab behandelten Patienten und bei 30 % (23/40) der Patienten unter Placebo ARIA-H erneut auf.

Isolierte ARIA-H wurden bei 8 % (61/757) der mit Lecanemab behandelten Patienten und bei 6 % (45/764) der Patienten unter Placebo beobachtet; davon setzten 97 % (59/61) bzw. 100 % (45/45) die Behandlung mit oder ohne Unterbrechung der Dosisgabe fort. Unter den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, traten bei 20 % (12/59) der mit Lecanemab behandelten Patienten und bei 20 % (10/45) der Patienten unter Placebo ARIA-H erneut auf.

Intrazerebrale Blutung in der indizierten Population

Die Inzidenz der intrazerebralen Blutung betrug bei Patienten, die mit Lecanemab behandelt wurden und zum Zeitpunkt des Ereignisses gleichzeitig Antithrombotika erhielten 0,3 % (1/286), verglichen mit 0,7 % (3/450) bei Patienten, die nicht gleichzeitig Antithrombotika erhielten. Bei Patienten, die Lecanemab zusammen mit einem Antikoagulans allein oder in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Aspirin erhielten, betrug die Inzidenz intrazerebraler Blutungen 1,5 % (1/68 Patienten); im Vergleich dazu traten intrazerebrale Blutungen bei keinem Patienten unter Placebo auf.

ApoE ε4-Trägerstatus und ARIA-Risiko

Etwa 15 % der Patienten mit Alzheimer-Krankheit sind homozygote ApoE ε4-Träger. In Studie 301 war die Inzidenz bei ApoE ε4-Nichtträgern (13 % Lecanemab vs. 4 % Placebo) und heterozygoten Trägern (19 % Lecanemab vs. 9 % Placebo) niedriger als bei homozygoten Trägern (45 % Lecanemab vs. 22 % Placebo). Unter den mit Lecanemab behandelten Patienten traten ARIA-E bei 5 % der ApoE ε4-Nichtträger und bei 11 % der heterozygoten Träger auf, verglichen mit 33 % der homozygoten Träger. Symptoma-



tische ARIA-E traten bei 1 % der ApoE ε4-Nichtträger und bei 2 % der heterozygoten Träger auf, verglichen mit 9 % der homozygoten Träger. ARIA-H traten bei 12 % der ApoE ε4-Nichtträger und bei 14 % der heterozygoten Träger auf, verglichen mit 38 % der homozygoten Träger. Symptomatische ARIA-H traten bei 1 % der ApoE ε4-Nichtträger und der heterozygoten Träger auf, verglichen mit 4 % der homozygoten Träger. Schwerwiegende ARIA-Ereignisse traten bei etwa 1 % der ApoE ε4-Nichtträger und der heterozygoten Träger auf, sowie bei 3 % der homozygoten Träger.

Die Empfehlungen zur Behandlung von ARIA unterschieden sich nicht zwischen ApoE ε4-Trägern und -Nichtträgern.

Infusionsbedingte Reaktionen

In Studie 301 wurden infusionsbedingte Reaktionen bei 26 % (237/898) der mit Lecanemab behandelten Patienten beobachtet; bei 75 % (178/237) traten diese bei der ersten Infusion auf. Infusionsbedingte Reaktionen waren überwiegend von leichtem (69 %) oder moderatem (28 %) Schweregrad; schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei weniger als 1 % der Patienten berichtet. Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen sind ebenfalls aufgetreten. Infusionsbedingte Reaktionen führten bei 1 % (12/898) der mit Lecanemab behandelten Patienten zu Behandlungsabbrüchen. Symptome infusionsbedingter Reaktionen sind unter anderem Fieber, grippeähnliche Symptome (Schüttelfrost, generalisierte Schmerzen, Zittern und Gelenkschmerzen), Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Hypertonie und Sauerstoffsättigung. Über 63 % der Patienten, bei denen anfangs infusionsbedingte Reaktionen auftraten, hatten bei Anwendung einer medikamentösen Prophylaxe keine weiteren Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4). Die Inzidenz infusionsbedingter Reaktionen war unabhängig vom ApoE ε4-Genotyp vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer Lecanemab-Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Andere Antidementiva, ATC-Code: N06DX04

Wirkmechanismus

Lecanemab ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen aggregierte lösliche und unlösliche Formen von Amyloid-Beta gerichtet ist und Amyloid-Beta-Plaques reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkung von Lecanemab auf Amyloid-Beta-Pathologie

Im Vergleich zu Placebo bewirkte Lecanemab eine zeitabhängige Reduktion von Amyloid-Beta-Plaques. Die Wirkung von Lecanemab auf Amyloid-Beta-Plaques im Gehirn wurde mithilfe der visuellen Auswertung von PET-Aufnahmen beurteilt und mithilfe der Methode des *Standard Uptake Value Ratio* (SUVR) und der Centiloid-Skala quantifiziert. In Studie 301 war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo für Lecanemab 10 mg/kg alle 2 Wochen in Woche 79 in der indizierten Population statistisch signifikant (-59,437).

Expositions-Wirkungs-Beziehungen

Eine Expositions-Wirkungs-Analyse zeigte, dass die beobachtete Amyloid-PET SUVR mit zunehmender Lecanemab-Exposition abnahm. Eine PK-/PD-Analyse zeigte, dass Veränderungen der Aβ1-42-Konzentrationen im Liquor, des Aβ42/40-Ratio im Plasma und der p-Tau181-Konzentrationen im Plasma mit einer Erhöhung der Exposition gegenüber Lecanemab korrelierten.

Immunogenität

Die Immunogenität von Lecanemab wurde aufgrund von Einschränkungen des ADA-Assays nicht ausreichend untersucht. Die Auswirkungen von ADA auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht ausreichend untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Lecanemab wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie (Studie 301) bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit (Patienten mit bestätigtem Vorliegen einer Amyloid-Pathologie und einer leichten kognitiven Störung [62 % der Patienten] oder Demenz im leichten Erkrankungsstadium [38 % der Patienten]) untersucht.



Das Vorliegen einer A β -Pathologie wurde mittels visueller Auswertung von zugelassenen A β -PET-Tracern gemäß der Produktinformation und mittels Liquoruntersuchung anhand des Gesamt-Tau (t-Tau)/A β 42-Ratios mit dem validierten Cut-off-Wert von $> 0,54$ (Assay: Lumipulse® G β -Amyloid 1-42) festgestellt.

Für die Aufnahme der Patienten in die Studie wurden die folgenden Kriterien zugrunde gelegt:

- Gesamtscore im *Clinical Dementia Rating* (Bewertung klinischer Demenz) von 0,5 oder ein Score von 1,0 und ein *Memory-Box-Score* von mindestens 0,5 oder größer
- Die klinischen Hauptkriterien des *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) für leichte kognitive Störung oder eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz
- Score im Mini-Mental-Status-Test (MMST) von ≥ 22 und ≤ 30
- Objektive Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, gekennzeichnet durch einen Wert, der mindestens 1 Standardabweichung unter dem altersadjustierten Mittelwert der *Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II* (Subskala) (WMS-IV LMII) liegt.

Patienten wurden aus folgenden Gründen ausgeschlossen: Hinweise auf transitorische ischämische Attacken (TIA), Schlaganfälle oder Krampfanfälle innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening in der Anamnese, Hirnkontusion, infektiöse Läsionen, mehrere lakunäre Infarkte oder Territorialinfarkt, schwere Mikroangiopathie oder Leukenzephalopathie, nicht adäquat kontrollierte Blutungsstörungen, nicht adäquat kontrollierte immunologische Erkrankungen (z. B. aktive Vaskulitis) oder erforderliche Therapie mit Immunglobulinen, systemischen monoklonalen Antikörpern, systemischen Immunsuppressiva oder Plasmapherese.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung bei Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Krankheit, atypischen Varianten der Alzheimer-Demenz (ohne prädominant amnestische Alzheimer-Krankheit), autosomal-dominanter Alzheimer-Krankheit oder bei Erwachsenen mit Down-Syndrom ist nicht erwiesen.

In Studie 301 wurden 1.795 Patienten randomisiert und erhielten 18 Monate lang entweder Lecanemab 10 mg/kg alle 2 Wochen oder Placebo; 1.521 dieser Patienten gehörten der indizierten Population an. Unter allen randomisierten Patienten waren 31 % Nichtträger, 53 % heterozygote Träger und 16 % homozygote Träger für ApoE ϵ 4. Bei Baseline betrug das mediane Alter der randomisierten Patienten 72 Jahre, mit einer Spanne von 50 bis 90 Jahren. 52 % der Patienten waren Frauen; 77 % waren Kaukasier, 17 % waren Asiaten, und 3 % waren Schwarze. Begleiterkrankungen waren unter anderem Hyperlipidämie (60 %), Hypertonie (55 %), Adipositas (17 %), ischämische Herzerkrankungen (16 %) und Diabetes (15 %).

Die Randomisierung war stratifiziert nach klinischer Subgruppe, Anwendung oder Nichtanwendung einer symptomatischen Begleitmedikation gegen die Alzheimer-Krankheit bei Baseline, ApoE ϵ 4-Trägerstatus und Region.

Ergebnisse von Studie 301

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des CDR-SB-Score gegenüber Baseline nach 18 Monaten. Wichtige sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Veränderungen der folgenden Messgrößen gegenüber Baseline nach 18 Monaten: Amyloid im PET anhand der Centiloid-Skala, ADAS-Cog14, *Alzheimer's Disease Composite Score* (ADCOMS) und *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment* (ADCS MCI-ADL).

Bei der Gesamtpopulation betrug die Differenz zwischen Lecanemab und Placebo bei der Veränderung des CDR-SB-Score -0,401 (95%-KI: -0,622, -0,180). Der Effekt war in der Gesamtpopulation und in der auf die indizierte Population beschränkten Patientengruppe vergleichbar. Wichtige Ergebnisse aus der Studie für die indizierte Population sind in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Ergebnisse für CDR-SB, ADAS-Cog14 und ADCS MCI-ADL in Studie 301

Klinische Endpunkte	Indizierte Population	
	Lecanemab 10 mg/kg alle 2 Wochen N = 757	Placebo N = 764
CDR-SB		
Baseline-Mittelwert (SD)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Differenz gegenüber Placebo (95%-KI)	1,217 -0,535 (-0,778, -0,293)	1,752
ADAS-Cog14		
Baseline-Mittelwert (SD)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Differenz gegenüber Placebo (95%-KI)	4,389 -1,512 (-2,486, -0,538)	5,901
ADCS MCI-ADL		
Baseline-Mittelwert (SD)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Differenz gegenüber Placebo (95%-KI)	-3,873 1,936 (1,029, 2,844)	-5,809



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lecanemab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei früher Alzheimer-Krankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die PK von Lecanemab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse mit Konzentrationsdaten beschrieben, die von 1.619 Patienten mit Alzheimer-Krankheit erhoben wurden, welche Lecanemab als einzelne oder als mehrere Dosen erhielten. Die Steady-State-Konzentrationen von Lecanemab wurden nach 6-wöchiger Behandlung mit 10 mg/kg alle 2 Wochen erreicht, und es fand eine etwa 1,4-fache systemische Akkumulation statt. Die Spitzenkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Lecanemab nahmen im Dosisbereich von 0,3 mg/kg bis 15 mg/kg nach einer Einzeldosis auf dosisproportionale Weise zu.

Resorption

Nicht zutreffend.

Verteilung

Der Mittelwert (95-%-KI) des Verteilungsvolumens im Steady-State beträgt 5,52 l (5,14 – 5,93).

Biotransformation

Lecanemab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen lösliche und unlösliche aggregierte Formen von Amyloid-Beta gerichtet ist, und es wird nicht davon ausgegangen, dass er an durch Zytokin modulierten Stoffwechselwegen beteiligt ist.

Elimination

Lecanemab wird über proteolytische Enzyme auf dieselbe Weise wie endogene IgG abgebaut. Die Clearance von Lecanemab (95-%-KI) beträgt 0,370 l/Tag (0,353 – 0,384). Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Lecanemab weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Die Elimination von Lecanemab erfolgt über normale Abbauege für Immunglobuline und die systemische Clearance sollte durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung nicht beeinträchtigt werden. Die Biomarker für die Leberfunktion (ALT, AST, ALP, Gesamtbilirubin) und die Kreatinin-Clearance hatten keine Auswirkungen auf die PK-Parameter von Lecanemab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Mutagenese

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität durchgeführt.

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um die Wirkungen von Lecanemab auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Entwicklungs- und Fortpflanzungsfähigkeit zu beurteilen. In einer 39-wöchigen Studie zur Toxizität bei intravenöser Gabe an Affen, die wöchentliche Lecanemab-Dosen von bis zu 100 mg/kg (entsprechend 27-mal höhere Plasmaexpositionen als beim Menschen bei der empfohlenen Dosis) erhielten, wurden keine unerwünschten Wirkungen auf männliche oder weibliche Fortpflanzungsorgane beobachtet. Diese Daten sind nur von begrenzter Relevanz für den Menschen, da bei gesunden Affen aggregierte A β -Arten nicht vorkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin (zur pH-Wert-Anpassung)
Histidinhydrochlorid-Monohydrat (zur pH-Wert-Anpassung)
Argininhydrochlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 42 Monate.



Nach Zubereitung der Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Sofern durch die Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausgeschlossen wird, ist das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort zu verwenden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Durchstechflaschen nicht einfrieren oder schütteln.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Konzentrat enthalten 200 mg Lecanemab in einer 6-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I); die Durchstechflasche hat einen Stopfen (Chlorbutyl) und ein Siegel (Aluminium) sowie einen dunkelgrauen Flip-off-Schnappdeckel; die Packungsgröße umfasst 1 Einheit.

5 ml Konzentrat enthalten 500 mg Lecanemab in einer 6-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I); die Durchstechflasche hat einen Stopfen (Chlorbutyl) und ein Siegel (Aluminium) sowie einen weißen Flip-off-Schnappdeckel; die Packungsgröße enthält 1 Einheit.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu kontrollieren. Wenn Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden, ist das Arzneimittel zu entsorgen.

Zubereitung der Infusionslösung

Berechnen Sie die Dosis, das erforderliche Gesamtvolumen an Lecanemab-Lösung und die erforderliche Anzahl der Durchstechflaschen basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht des Patienten. Jede Durchstechflasche enthält eine Lecanemab-Konzentration von 100 mg/ml.

Entnehmen Sie das erforderliche Lecanemab-Volumen aus der/den Durchstechflasche(n) und geben Sie es zu 250 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu.

Drehen Sie den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lecanemab-Lösung vorsichtig um, um den Inhalt vollständig zu mischen. Nicht schütteln.

Es wurde bestätigt, dass Infusionsbeutel, die mit Polypropylen, Polyvinylchlorid, coextrudiertem Polyolefin/Polyamid oder Ethylen/Propylen-Copolymer hergestellt wurden, für die Verabreichung von Lecanemab geeignet sind.

Es wird empfohlen, das Arzneimittel nach der Verdünnung sofort zu verwenden.

Verabreichung der Infusionslösung

Lassen Sie die verdünnte Lecanemab-Lösung vor der Infusion auf Raumtemperatur aufwärmen.

Infundieren Sie das gesamte Lecanemab-Volumen intravenös über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde über eine intravenöse Infusionsleitung, die mit einem abschließenden 0,2-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist (kompatible Filtermaterialien sind Polytetrafluorethylen, Polyethersulfon, Polycarbonat, Polyvinylidendifluorid, Polypropylen, Polyurethan und Polysulfon). Spülen Sie die Infusionsleitung, um sicherzustellen, dass das gesamte Lecanemab-Volumen verabreicht wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland
E-Mail: medinfo_de@eisai.net

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. April 2025



10. STAND DER INFORMATION

09.2025

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig