

LEQEMBI[®]
(lecanemabe)

Eisai Laboratórios Ltda.
Solução para Diluição para Infusão
100 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEQEMBI® (lecanemabe)

APRESENTAÇÕES

Solução para Diluição para Infusão

Cada embalagem contém um frasco-ampola de 5 mL contendo 500 mg de lecanemabe (500 mg/5 mL)

Cada embalagem contém um frasco-ampola de 2 mL contendo 200 mg de lecanemabe (200 mg/2 mL)

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém: 100 mg de lecanemabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloridrato de arginina, polissorbato 80, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

ADVERTÊNCIA: ANORMALIDADES DE IMAGEM RELACIONADAS À AMILOIDE (ARIA)

Leia a bula completa para compreensão integral desta advertência.

Anticorpos monoclonais direcionados contra formas agregadas da beta-amiloide, incluindo o LEQEMBI, podem causar anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), tais como ARIA com edema (ARIA-E) e ARIA com deposição de hemossiderina (ARIA-H). ARIA geralmente é assintomática, embora eventos graves e com risco de vida possam ocorrer raramente. Hemorragias intracerebrais graves com diâmetro superior a 1 cm já foram observadas em pacientes tratados com essa classe de medicamentos. ARIA-E pode causar déficits neurológicos focais que podem se assemelhar a um acidente vascular cerebral isquêmico. Ao decidir pelo tratamento com LEQEMBI, considerar o benefício no tratamento da doença de Alzheimer e o risco de ocorrência de ARIA.

1. INDICAÇÕES

LEQEMBI® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico clínico de comprometimento cognitivo leve e demência leve devido à doença de Alzheimer (doença de Alzheimer em fase inicial), com patologia amiloide confirmada e que são não portadores ou são heterozigotos do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (ApoE $\epsilon 4$).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de lecanemabe foram avaliadas no estudo pivotal de Fase III (Estudo 301) e no estudo de determinação de dose (Estudo 201). As fases principais de ambos os estudos foram duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos e randomizados, conduzidos em

pacientes com comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer ou demência leve por doença de Alzheimer (pacientes com presença confirmada de patologia amiloide cerebral, conforme avaliação por PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) amiloide ou por testes de líquido cefalorraquidiano [LCR] t-tau/A β 1-42, e que atendiam aos critérios clínicos do National Institute on Aging – Alzheimer’s Association [NIA-AA] para comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer [62% dos pacientes no Estudo 301; 65% dos pacientes no Estudo 201] ou para o estágio de demência leve da doença [38% dos pacientes no Estudo 301; 36% dos pacientes no Estudo 201]).

Em ambos os estudos, foram incluídos pacientes com escore global de CDR (Clinical Dementia Rating) de 0,5 ou 1,0, e escore Memory Box \geq 0,5. Todos os pacientes apresentavam escore no Mini Exame do Estado Mental (Mini-Mental State Examination – MMSE) entre \geq 22 e \leq 30 e apresentavam prejuízo objetivo de memória episódica, indicado por desempenho de pelo menos 1 desvio-padrão abaixo da média ajustada por idade na subescala *Logical Memory II* da Escala de Memória de Wechsler – IV (Wechsler Memory Scale-IV – WMS-IV LMII). Os pacientes foram incluídos com ou sem uso concomitante de terapias sintomáticas aprovadas (inibidores da colinesterase e o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato – memantina) para a doença de Alzheimer. Os critérios de exclusão incluíram histórico de AIT (acidente isquêmico transitório), acidente vascular cerebral ou crises convulsivas nos 12 meses anteriores à triagem, ou achados patológicos significativos na ressonância magnética cerebral, incluindo aqueles indicativos de risco aumentado de hemorragia intracerebral. Esses achados incluíam sinais sugestivos de angiopatia amiloide cerebral (AAC), como hemorragia intracerebral prévia, mais de quatro micro-hemorragias, siderose superficial, edema vasogênico, ou outras lesões (aneurismas, malformações vasculares) com potencial de aumentar o risco de hemorragia intracerebral. Pacientes com distúrbios hemorrágicos não controlados adequadamente também foram excluídos.

No Estudo 301, 1795 pacientes foram randomizados para receber lecanemabe 10 mg/kg a cada duas semanas ou placebo por 18 meses, dos quais 1521 pertenciam à população indicada. Do total de pacientes randomizados, 31% eram não portadores do alelo ApoE ϵ 4, 53% eram heterozigotos e 16% eram homozigotos. Na linha de base, a mediana de idade dos pacientes randomizados era de 72 anos (faixa de 50 a 90 anos). Cinquenta e dois por cento eram mulheres; 77% eram caucasianos, 17% asiáticos e 3% negros. Cinquenta e sete por cento dos pacientes estavam em uso concomitante de terapias sintomáticas aprovadas para a doença de Alzheimer. As comorbidades incluíam hiperlipidemia (60%), hipertensão arterial (55%), obesidade (17%), cardiopatia isquêmica (16%) e diabetes mellitus (15%). As características demográficas dos pacientes foram semelhantes, independentemente do genótipo ApoE ϵ 4.

A randomização foi estratificada de acordo com o subgrupo clínico; presença ou ausência de medicação sintomática para a doença de Alzheimer na linha de base; status de portador do alelo ApoE ϵ 4; região geográfica; e estágio da doença (comprometimento cognitivo leve ou demência leve por Alzheimer).

No Estudo 201, 856 pacientes foram randomizados para receber uma de cinco doses de lecanemabe (161 dos quais foram randomizados para o regime posológico recomendado de 10 mg/kg a cada duas semanas) ou placebo (n=247) por 18 meses. Do total de pacientes randomizados, 71% eram portadores de ApoE ϵ 4 e 29% não portadores. Durante o estudo, o protocolo foi alterado para interromper a randomização de portadores de ApoE ϵ 4 para o braço de 10 mg/kg a cada duas semanas. Os portadores de ApoE ϵ 4 que estavam recebendo lecanemabe

10 mg/kg a cada duas semanas por até 6 meses foram descontinuados do tratamento. Como resultado, no braço de 10 mg/kg a cada duas semanas, 30% dos pacientes eram portadores de ApoE ε4 e 70% não portadores. Na linha de base, a média de idade dos pacientes randomizados era de 71 anos (faixa de 50 a 90 anos). Cinquenta por cento dos pacientes eram homens e 90% eram brancos. Quarenta e seis por cento estavam em uso concomitante de terapias sintomáticas aprovadas para a doença de Alzheimer.

Os pacientes incluídos nos Estudos 201 e 301 apresentavam formas típicas da doença de Alzheimer com predomínio de comprometimento de memória. A segurança e a eficácia do tratamento em pacientes com síndromes atípicas da doença de Alzheimer (sem predomínio de comprometimento de memória) não estão estabelecidas.

Resultados do Estudo 301

O resultado primário de eficácia foi a alteração do valor basal aos 18 meses na escala de classificação clínica da demência Sum of Boxes (CDR-SB). Os principais desfechos secundários incluíram alteração do valor basal aos 18 meses para as seguintes medidas: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Tarefas da Subescala Cognitiva 14 (ADAS-cog14) e Escala de Atividades Cooperativas de Estudo da Doença de Alzheimer da Vida Diária para Comprometimento Cognitivo Leve (ADCS MCI-ADL).

Na população total, o tratamento com lecanemabe atingiu o desfecho primário e retardou a progressão da doença na escala global cognitiva e funcional, CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes), em comparação com o placebo aos 18 meses (-0,45 [-27%], p=0,00005).

Na população indicada (heterozigotos e não portadores do alelo ApoE ε4), o tratamento com lecanemabe retardou a progressão da doença na escala global cognitiva e funcional, CDR-SB, em comparação com o placebo aos 18 meses (-0,58 [-33%], p<0,00001).

Diferenças estatisticamente significativas (p<0,01) entre os grupos de tratamento também foram observadas nos resultados de ADAS-Cog14 e ADCS MCI-ADL aos 18 meses; consulte a Tabela 1 e Figuras 1, 2 e 3.

Tabela 1: Resultados para CDR-SB, ADAS-cog14 e ADCS MCI-ADL no Estudo 301

Desfechos Clínicos	População indicada		População Geral*	
	Lecanemabe 10 mg/kg a cada 2 semanas	Placebo	Lecanemab 10 mg/kg a cada 2 semanas	Placebo
CDR-SB¹	N=723	N=743	N=859	N=875
Valor basal	3,17	3,22	3,17	3,22
Varição média ajustada em relação ao valor basal em 18 meses	1,151	1,730	1,213	1,663
Diferença em relação ao	-0,579 (-0,811, -0,347)		-0,451 (-0,669, -0,233)	

placebo (IC 95%)	(p<0,00001)		(p=0,00005)	
ADAS-Cog14	N=719	N=740	N=854	N=872
Valor basal	24,48	24,40	24,45	24,37
Varição média ajustada em relação ao valor basal em 18 meses	4,211	5,845	4,140	5,581
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-1,633 (-2,555, -0,712) (p=0,00052)		-1,442 (-2,270, -0,613) (p=0,00065)	
ADCS-MCI-ADL	N=656	N=675	N=783	N=796
Valor basal	41,3	40,9	41,2	40,9
Varição média ajustada em relação ao valor basal em 18 meses	-3,469	-5,703	-3,484	-5,500
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	2,234 (1,342, 3,126) (p<0,00001)		2,016 (1,208, 2,823) (p<0,00001)	

¹CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes): escala global de cognição e funcionalidade. Avalia seis domínios: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, envolvimento em assuntos comunitários, atividades domésticas e lazer, e cuidados pessoais. Cada domínio é pontuado de acordo com o grau de comprometimento: 0 (nenhum), 0,5 (questionável), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave). A pontuação total varia de 0 (normal cognitivamente) a 18 (demência grave). Para a doença de Alzheimer em fase inicial, o intervalo relevante da escala é de 0,5 a 6.

*Análise primária.

Na população geral, para o desfecho primário, uma análise adicional utilizando métodos conservadores para o tratamento de dados ausentes apresentou resultados semelhantes, com uma variação média ajustada no CDR-SB de -0,401 (IC 95%: -0,622 a -0,180).

Na população indicada, para o desfecho primário, uma análise adicional utilizando métodos conservadores para o tratamento de dados ausentes também apresentou resultados semelhantes, com uma variação média ajustada no CDR-SB de -0,518 (IC 95%: -0,755 a -0,280).

Figura 1: Alteração média ajustada do valor basal em CDR-SB no Estudo 301 para a População Indicada

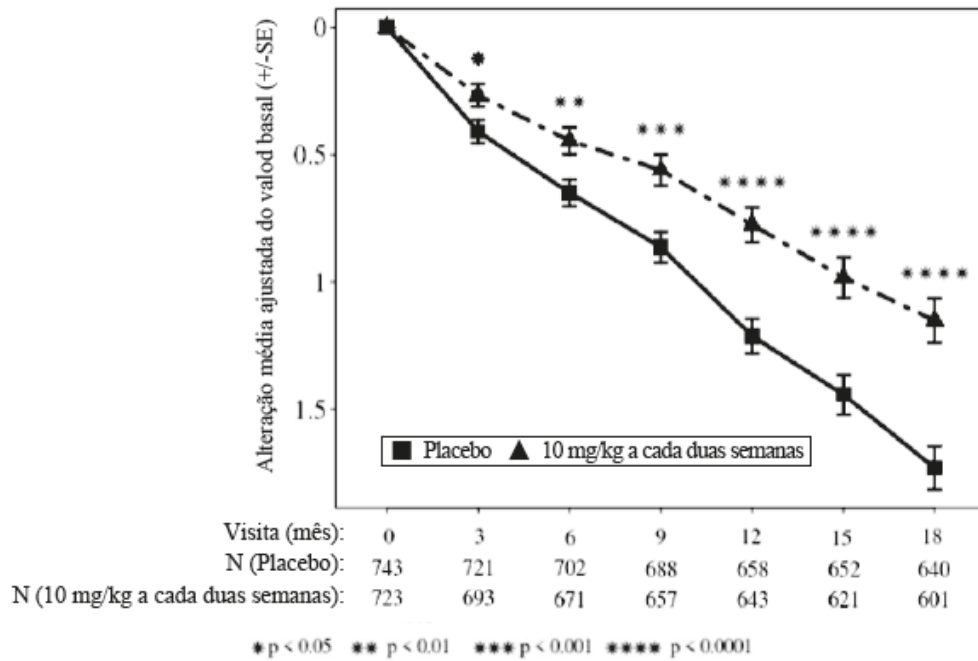


Figura 2: Alteração média ajustada do valor basal em ADAS-Cog14 no Estudo 301 para a População Indicada

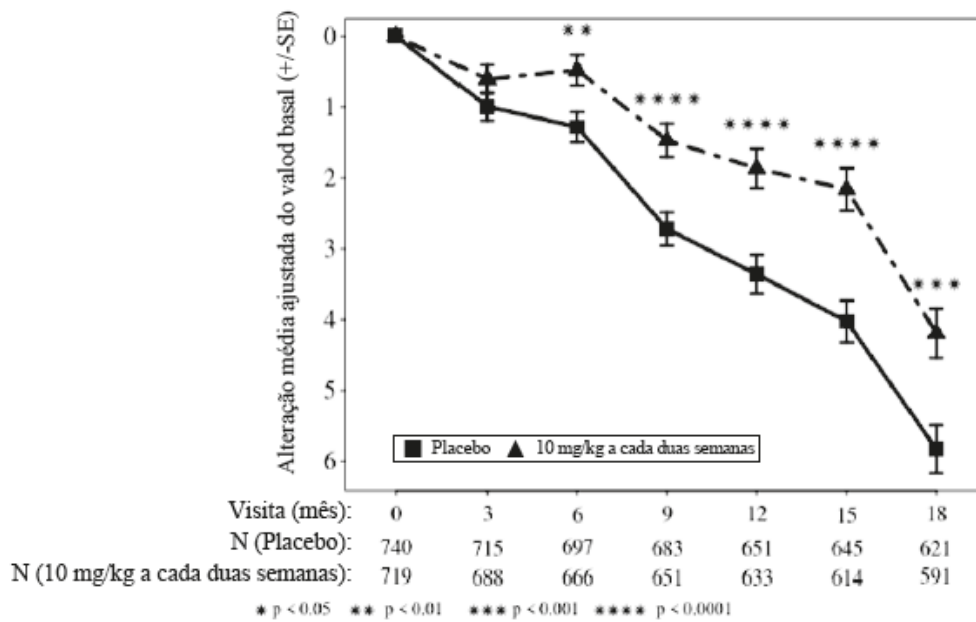
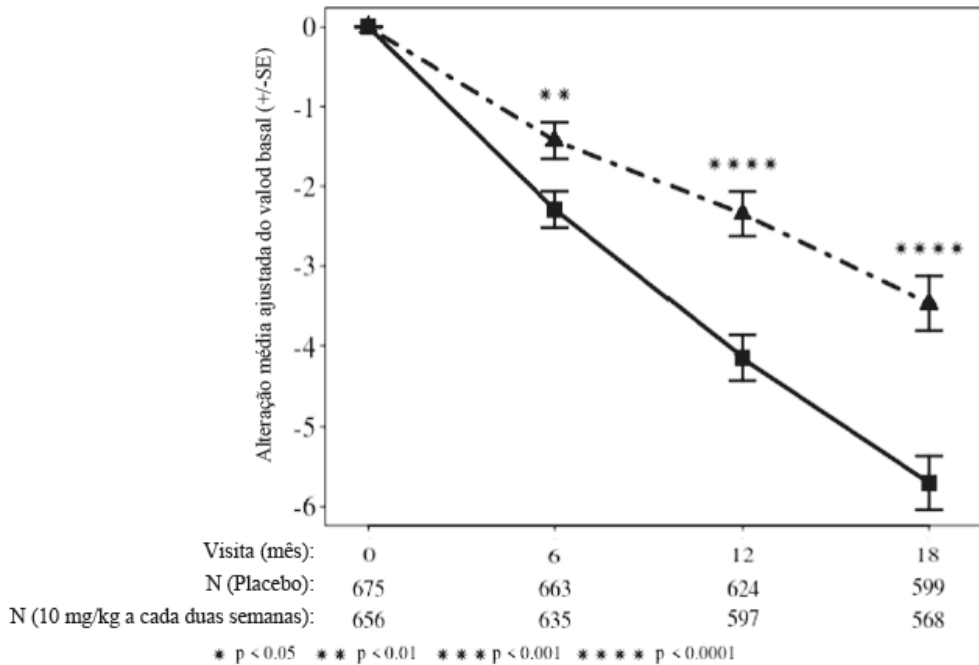


Figura 3: Alteração média ajustada do valor basal em ADCS MCI-ADL no Estudo 301 para a População Indicada



Foi observado um aumento na perda de volume cerebral em relação ao placebo com o uso de anticorpos anti- β -amiloide, incluindo o lecanemabe. A relevância clínica dessa observação ainda não está clara, considerando os resultados obtidos nos desfechos clínicos e em outros biomarcadores no Estudo 301.

Status do APOE ϵ 4

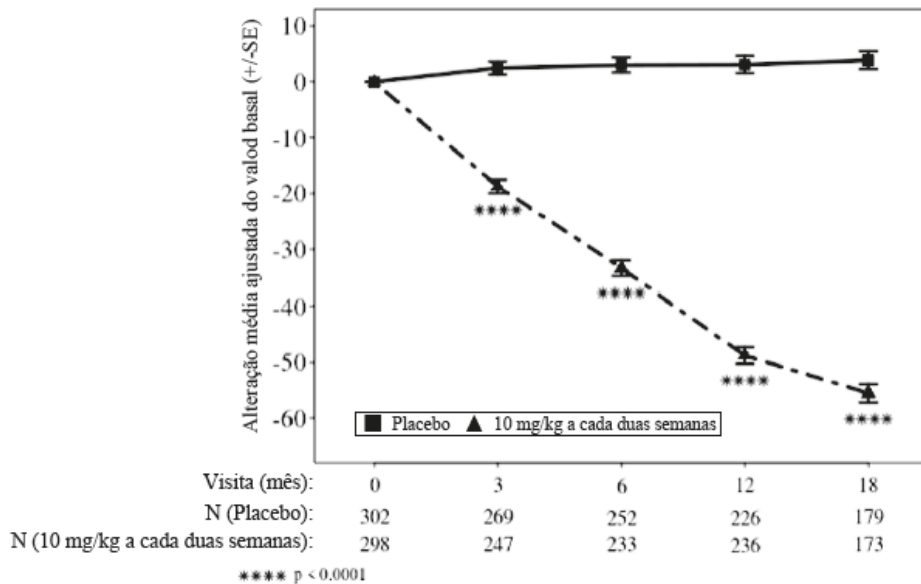
Tanto os portadores do alelo ApoE ϵ 4 quanto os não portadores apresentaram diferenças de tratamento estatisticamente significativas para o desfecho primário e todos os desfechos secundários. Em uma análise exploratória de subgrupo com homocigotos, que representaram 15% da população do estudo, não foi observado efeito do tratamento com lecanemabe no desfecho primário (CDR-SB) em comparação ao placebo, embora efeitos de tratamento favoráveis ao lecanemabe tenham sido observados nos desfechos clínicos secundários ADAS-Cog 14 e ADCS-MCI-ADL. Os efeitos de tratamento sobre biomarcadores relevantes para a doença (PET amiloide beta, razão plasmática A β 42/40 e p-tau 181 plasmática) também foram favoráveis ao lecanemabe no subgrupo homocigoto para ApoE ϵ 4.

Biomarcadores

No Estudo 301, a variação em relação ao valor basal na PET amiloide (utilizando Centiloides) aos 18 meses, para os níveis cerebrais de amiloide foi um desfecho secundário-chave. A variação média em relação à linha de base, comparada ao placebo, foi estatisticamente significativa para lecanemabe 10 mg/kg a cada duas semanas aos 18 meses ($p < 0,00001$), tanto na população total quanto na população indicada. A magnitude da redução foi dependente do tempo (ver Figura 4).

Reduções nas placas de amiloide beta, em comparação ao placebo, foram observadas já na Semana 13.

Figura 4: Redução na placa beta amiloide cerebral (alteração média ajustada do valor basal em centiloides PET beta amilóide) no estudo 301 para a População Indicada



Foi observado um aumento na razão plasmática Aβ42/40 e uma redução na p-tau181 plasmática com a administração de lecanemabe 10 mg/kg a cada duas semanas, em comparação ao placebo, ver Tabela 2.

Tabela 2: Resultados dos biomarcadores para Lecanemabe no estudo 301

Desfecho de biomarcadores	População indicada		População Geral*	
	Lecanemabe 10 mg/kg a cada 2 semanas	Placebo	Lecanemabe 10 mg/kg a cada 2 semanas	Placebo
Proporção plasmática Aβ42/40	N=674	N=685	N=797	N=805
Valor basal médio	0,088	0,088	0,088	0,088
Alteração média ajustada do valor basal na semana 53	0,006	-0,001	0,006	-0,000
Diferença do placebo	0,007 (p<0,00001) ¹		0,007 (p<0,00001) ¹	
Alteração média ajustada do valor basal na semana 77	0,008	0,000	0,008	0,001
Diferença do placebo	0,008 (p<0,00001) ¹		0,007 (p<0,00001) ¹	
Plasma p-tau181 (pg/mL)	N=628	N=635	N=746	N=752
Valor basal médio	3,669	3,768	3,696	3,740

Alteração média ajustada do valor basal na semana 53	-0,491	0,306	-0,466	0,278
Diferença do placebo	-0,796 ($p < 0,00001$) ¹		-0,744 ($p < 0,00001$)	
Alteração média ajustada do valor basal na semana 77	-0,596	0,230	-0,575	0,201
Diferença do placebo	-0,825 ($p < 0,00001$) ¹		-0,776 ($p < 0,00001$)	

¹Os valores de p não foram estatisticamente controlados para múltiplas comparações.

Foi conduzido, no Estudo 301, um subestudo para avaliar o efeito do lecanemabe sobre os emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau, utilizando imagem PET com o radiofármaco traçador 18F-MK6240. O sinal obtido na PET foi quantificado utilizando o método SUVR (*Standardized Uptake Value Ratio*) para estimar os níveis cerebrais de tau em regiões do encéfalo que se espera serem afetadas pela patologia da doença de Alzheimer (massa cinzenta cortical total, meta-temporal, frontal, cíngulo, parietal, occipital, temporal medial e temporal) em comparação com uma região do encéfalo na qual não se espera a presença dessa patologia (cerebelo).

A variação média ajustada em relação ao valor basal no SUVR da PET para tau, comparada ao placebo, foi favorável ao lecanemabe nas regiões temporal medial ($p < 0,05$), meta-temporal ($p < 0,05$) e temporal ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a massa cinzenta cortical total, regiões frontal, cíngulo, parietal ou occipital.

Os dados da fase de extensão em regime aberto do Estudo 301 demonstram que os resultados observados após 18 meses de tratamento com lecanemabe 10 mg/kg a cada duas semanas são mantidos ao longo de 36 meses de tratamento e que o benefício observado ao final da fase controlada por placebo persistiu durante o período de 18 a 36 meses, de forma consistente com um efeito modificador da doença.

Resultados do Estudo 201

O desfecho primário foi a alteração do valor basal no ADCOMS, uma pontuação composta ponderada que consiste em itens selecionados do CDR-SB, MMSE e ADAS-Cog 14 na Semana 53. O lecanemabe teve 64% de probabilidade de 25% ou mais de desaceleração da progressão no desfecho primário em relação ao placebo na semana 53, que não atendeu ao critério de sucesso pré-especificado de 80%.

Os principais desfechos secundários de eficácia incluíram a alteração do valor basal no composto SUVR de PET amiloide na semana 79 e a alteração do valor basal no CDR-SB e ADAS-Cog14 na semana 79. Os resultados das avaliações clínicas mostraram retardo da progressão da doença na variação em relação ao valor basal nas pontuações CDR-SB e ADAS-Cog 14 na Semana 79 no grupo lecanemabe do que em pacientes com placebo (CDR-SB: -0,40 [26%], IC 90% [- 0,82, 0,03]; ADAS-Cog 14: -2,31 [47%], 90% CI [-3,91, -0,72]).

Referências Bibliográficas

1. LEQEMBI-UK-SmPC (Summary of Product Characteristics)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Mecanismo de Ação

O lecanemabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que apresenta baixa afinidade pelos monômeros de A β , enquanto se liga com alta seletividade às formas agregadas de A β , com atividade preferencial para protofibrilas solúveis tóxicas de A β . O lecanemabe liga-se a essas formas agregadas de A β para neutralizá-las e eliminá-las do cérebro.

3.2 Farmacodinâmica

O efeito do lecanemabe sobre os níveis de placas beta-amiloide no cérebro foi avaliado por meio de imagem PET utilizando o radiofármaco traçador 18F-florbetapir. O sinal da PET foi quantificado tanto pelo índice *Standard Uptake Value Ratio* (SUVR) quanto pela escala Centiloid, a fim de estimar os níveis de placas de beta-amiloide em regiões compostas do cérebro que se espera serem amplamente afetadas pela patologia da doença de Alzheimer.

O lecanemabe reduziu as placas beta-amiloide de forma dependente da dose e do tempo no estudo de determinação de dose (Estudo 201) e de forma dependente do tempo no estudo com regime posológico único (Estudo 301), até a Semana 79, em comparação ao placebo. Foram observadas melhoras, em relação ao placebo, em biomarcadores de amiloide (A β 42/40 plasmático, A β 1-42 no LCR) e em biomarcadores subsequentes relacionados à tau (PET para tau, p-tau181 plasmática), à neurodegeneração (t-tau no LCR, neurogranina no LCR) e à glioses (GFAP).

Durante um período sem tratamento no Estudo 201 (variando de 9 a 59 meses; média de 24 meses), os níveis de amiloide voltaram a aumentar, com uma taxa média de incremento de 2,6 Centiloids/ano. No entanto, a diferença de tratamento em relação ao placebo, observada após o período duplo-cego de 18 meses no Estudo 201, foi mantida.

3.3 Farmacocinética

A farmacocinética (PK) do lecanemabe foi caracterizada nos Estudos de Fase 1 usando uma análise farmacocinética populacional com dados de concentração coletados de 1.619 pacientes com doença de Alzheimer que receberam lecanemabe em doses únicas ou múltiplas. As concentrações de estado estacionário de lecanemabe foram alcançadas após 6 semanas de tratamento de 10 mg/kg a cada 2 semanas e o acúmulo sistêmico foi de 1,5 vezes.

O lecanemabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo formas agregadas solúveis e insolúveis de beta-amiloide, e não se espera que esteja envolvido em vias moduladas por citocinas.

Distribuição

O valor médio (95% IC) para o volume central de distribuição no estado estacionário é de 3,24 (3,18-3,30) L. A razão média (DP) da concentração no LCR é de 0,29% (0,140).

Eliminação

O lecanemabe é degradado por enzimas proteolíticas da mesma forma que as IgGs endógenas. A depuração do lecanemabe (95% IC) é de 0,370 (0,353-0,384) L/dia. A meia-vida terminal é de 5 a 7 dias.

Linearidade/não linearidade

O lecanemabe apresenta farmacocinética linear na faixa de 0,3 mg/kg a 15 mg/kg.

Populações Especiais

Idade, gênero, raça/etnia e IMC

Sexo, peso corporal, raça e albumina foram identificados como fatores que influenciam a exposição ao lecanemabe.

No entanto, nenhuma dessas covariáveis foram consideradas clinicamente significantes.

Pacientes idosos

Não houve diferenças notáveis na incidência de reações adversas entre essas faixas etárias e nenhuma preocupação adicional de segurança em pacientes com 65 anos de idade ou mais em comparação com pacientes mais jovens.

Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática

A eliminação do lecanemabe ocorre por meio das vias normais de degradação das imunoglobulinas e a depuração sistêmica não deve ser afetada por insuficiência renal ou hepática. Os biomarcadores da função hepática (ALT, AST, ALP, bilirrubina total) e a depuração da creatinina não afetaram os parâmetros PK de lecanemabe.

Estudos de interação medicamentosa

A eliminação do lecanemabe provavelmente ocorre por meio das vias normais de degradação das imunoglobulinas e a depuração não deve ser afetada por medicamentos concomitantes de moléculas pequenas. Portanto, não se espera que o lecanemabe cause ou seja suscetível a interações medicamentosas com agentes administrados concomitantemente.

O uso concomitante de tratamentos sintomáticos para a doença de Alzheimer não afetou a eficácia do lecanemabe nem o tipo ou a taxa de eventos adversos.

3.4 Dados de segurança pré-clínica

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de fertilidade para lecanemabe. Nenhum efeito nos órgãos reprodutivos em macacos *cynomolgus* em estudos de dose repetida até 39 semanas foi observado em doses 27 vezes as exposições clínicas (com base na AUC).

Carcinogênese

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade. Nenhuma lesão proliferativa relacionada ao lecanemabe foi observada em estudos toxicológicos até 39 semanas em macacos *cynomolgus* ou até 18 semanas em camundongos Tg2576 idosos.

Mutagênese

Não foram conduzidos estudos de genotoxicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LEQEMBI é contraindicado em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver item “Composição”).

LEQEMBI é contraindicado nos casos em que a ressonância magnética pré-tratamento apresente achados de hemorragia intracerebral prévia, mais de quatro micro-hemorragias, siderose superficial ou edema vasogênico, sugestivos de angiopatia amiloide cerebral (AAC).

O tratamento com lecanemabe não deve ser iniciado em pacientes que estejam recebendo terapia anticoagulante contínua.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anormalidades de imagem relacionadas à amiloide

O lecanemabe pode causar anormalidade de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), caracterizada como ARIA-E, observada na ressonância magnética como edema cerebral ou efusões sulcais, e ARIA-H, que inclui micro-hemorragias e siderose superficial. ARIA pode ocorrer espontaneamente em pacientes com doença de Alzheimer. A ARIA-H associada ao lecanemabe geralmente ocorre junto com um episódio de ARIA-E.

A ARIA normalmente ocorre no início do tratamento e costuma ser assintomática, embora eventos graves e com risco de vida, incluindo crises convulsivas e estado de mal epilético, possam ocorrer raramente. Quando presentes, os sintomas relatados incluem cefaleia, confusão, alterações visuais, tontura, náusea e dificuldade para andar. Também podem ocorrer déficits neurológicos focais. Os sintomas relacionados à ARIA geralmente se resolvem ao longo do tempo (vide item “9. Reações Adversas”).

Ao decidir iniciar o tratamento com lecanemabe, deve-se considerar o benefício no tratamento da doença de Alzheimer e o risco potencial de eventos adversos graves associados à ARIA (vide item “9. Reações Adversas”).

Monitoramento de ARIA e diretrizes para interrupção da dose

As recomendações para monitoramento e manejo de ARIA-E, ARIA-H e hemorragia intracerebral estão descritas no Item “8 Posologia e Modo de Usar”).

Status do portador de ApoE ϵ 4 e risco de ARIA

O risco de ARIA, incluindo ARIA sintomática e grave, é maior em homozigotos para apolipoproteína E ϵ 4 (ApoE ϵ 4).

No Estudo 301, a incidência de ARIA foi maior nos homozigotos para ApoE ϵ 4 do que em heterozigotos ou não portadores. As recomendações para o manejo de ARIA não diferem entre portadores e não portadores de ApoE ϵ 4. Pode-se considerar a testagem para determinar o status de ApoE ϵ 4 antes de iniciar o tratamento, a fim de informar sobre o risco de desenvolver ARIA.

Cerca de 15% dos pacientes com doença de Alzheimer são homozigotos para ApoE ϵ 4. Pacientes homozigotos tratados com lecanemabe apresentam maior incidência de ARIA, incluindo ARIA sintomática, grave, alterações radiográficas severas e ARIA recorrente, em comparação com heterozigotos e não portadores (vide item “9. Reações Adversas”). O

lecanemabe não é indicado para uso em pacientes homozigotos (vide item “1. Indicações”).

Hemorragia intracerebral

Hemorragias intracerebrais com diâmetro superior a 1 cm já ocorreram em pacientes tratados com lecanemabe (vide item “9. Reações Adversas”). Foram observados eventos fatais de hemorragia intracerebral em pacientes em uso de lecanemabe (vide item “9. Reações Adversas”).

Uso concomitante de medicamentos antitrombóticos

No Estudo 301, foi permitido o uso inicial de medicação antitrombótica (ácido acetilsalicílico, outros antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes), desde que em dose estável. A maioria das exposições a medicamentos antitrombóticos foi à aspirina. O uso de aspirina e outros agentes antiplaquetários não aumentaram o risco de ARIA-E, ARIA-H ou hemorragia intracerebral com o lecanemabe.

Como hemorragias intracerebrais foram observadas em pacientes que usavam lecanemabe e anticoagulantes (vide item “9. Reações Adversas”), assim como em pacientes que receberam agentes trombolíticos durante o tratamento, deve-se ter cautela adicional ao considerar a administração de anticoagulantes ou de um agente trombolítico (por exemplo, ativador do plasminogênio tecidual) em pacientes tratados com lecanemabe:

- Se houver necessidade de iniciar anticoagulação durante o tratamento (por exemplo, trombose arterial, embolia pulmonar aguda ou outras indicações com risco de vida), o lecanemabe deve ser suspenso. Ele pode ser reiniciado se a anticoagulação não for mais indicada clinicamente. O uso concomitante de aspirina e outras terapias antiplaquetárias é permitido.
- Houve exposição limitada a agentes trombolíticos nos estudos clínicos; contudo, o risco de sangramento intracraniano grave, resultante do uso concomitante, é plausível. O uso desses agentes trombolíticos deve ser evitado, exceto em situações de risco de vida imediato, sem alternativa terapêutica (por exemplo, embolia pulmonar com comprometimento hemodinâmico), quando o benefício possa superar o risco.
- Como a ARIA-E pode causar déficits neurológicos focais que se assemelham a um acidente vascular cerebral isquêmico, o médico deve considerar se tais sintomas podem ser devidos à ARIA-E antes de administrar terapia trombolítica em paciente tratado com lecanemabe.

O tratamento com lecanemabe não deve ser iniciado em pacientes que estejam em terapia anticoagulante contínua (vide item “4. Contraindicações”).

Outros fatores de risco para hemorragia intracerebral

Pacientes foram excluídos do Estudo 301 caso apresentassem, na neuroimagem (RM), achados indicativos de risco aumentado para hemorragia intracerebral (vide item “3. Características Farmacológicas – 3.2 Farmacodinâmica”). O lecanemabe não deve ser utilizado em pacientes cuja ressonância magnética pré-tratamento demonstre hemorragia intracerebral prévia, mais de quatro micro-hemorragias, siderose superficial ou edema vasogênico sugestivos de angiopatia amiloide cerebral (AAC) (vide item “4. Contraindicações”). Deve-se ter cautela ao considerar o uso em pacientes com outros fatores que indiquem risco aumentado de hemorragia intracerebral.

A presença do alelo ApoE ϵ 4 está associada à AAC, que apresenta risco aumentado de hemorragia intracerebral.

Síndrome de Down

Pacientes com síndrome de Down apresentam maior taxa de AAC. A segurança e a eficácia do lecanemabe nesses pacientes são desconhecidas.

Reações relacionadas à infusão

Reações relacionadas à infusão foram observadas nos estudos clínicos com lecanemabe (vide item “9. Reações Adversas”); a maioria foi de intensidade leve ou moderada e ocorreu com a primeira infusão. A maioria das reações, incluindo reações graves, ocorreu durante a infusão ou em aproximadamente 2,5 horas após o término da infusão. Os sintomas de reações relacionadas à infusão incluem febre e sintomas semelhantes aos da gripe (calafrios, dores generalizadas, sensação de tremor e dor nas articulações), náuseas, vômitos, hipotensão, hipertensão, fadiga, tontura, confusão e dessaturação de oxigênio. Em caso de reação relacionada à infusão, a velocidade da infusão pode ser reduzida ou a infusão pode ser descontinuada e a terapia apropriada iniciada, conforme clinicamente indicado. O tratamento profilático com anti-histamínicos, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides ou corticosteroides antes de futuras infusões pode ser considerado (vide item “8 Posologia e Modo de Usar”).

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Pacientes com histórico de ataques isquêmicos transitórios (AIT), acidente vascular cerebral ou convulsões nos 12 meses anteriores à triagem, e pacientes com distúrbio hemorrágico que não estava sob controle adequado foram excluídos dos estudos clínicos com lecanemabe. A segurança e a eficácia nesses pacientes são desconhecidas.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas (ADA) é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos analíticos impedem comparações significativas da incidência de ADA nos estudos descritos abaixo com a incidência de ADA em outros estudos, incluindo aqueles com lecanemab-irmb ou outros produtos com lecanemab.

Durante o período de tratamento de 18 meses no Estudo 2, 3,4% (30/883) dos pacientes tratados com LEQEMBI 10 mg/kg a cada duas semanas desenvolveram anticorpos anti-lecanemab-irmb emergentes do tratamento, dos quais 1,9% (17/885) desenvolveram anticorpos neutralizantes. Não foi observado efeito clinicamente significativo dos anticorpos anti-lecanemabe-irmb sobre a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia do LEQEMBI.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

Não há dados sobre o uso de LEQEMBI em mulheres grávidas.

LEQEMBI deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Categoria de risco C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Amamentação

Não há dados sobre a presença de lecanemabe no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos do medicamento na produção de leite.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do LEQEMBI, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia de LEQEMBI para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos de lecanemabe na fertilidade humana.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

O lecanemabe tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao conduzir ou utilizar máquinas caso sintam tontura ou confusão durante o tratamento com lecanemabe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são esperadas interações farmacocinéticas com o lecanemabe.

O risco de hemorragia intracerebral com o tratamento com lecanemabe pode ser aumentado em pacientes recebendo terapia anticoagulante ou agentes trombolíticos (vide itens “4. Contraindicações” e “5. Advertências e Precauções”).

É provável que a eliminação do lecanemabe ocorra pelas vias normais de degradação das imunoglobulinas e a depuração não deve ser afetada por medicamentos concomitantes de moléculas pequenas. Portanto, não se espera que o lecanemabe cause ou seja suscetível a interações medicamentosas com agentes administrados concomitantemente.

O uso concomitante de tratamentos sintomáticos para a doença de Alzheimer não impactou a eficácia do lecanemabe nem o tipo ou a taxa de eventos adversos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (entre 2°C e 8°C). Manter na embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Após a diluição, recomenda-se o uso imediato. Se não for administrado imediatamente, LEQEMBI pode ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 a 25°C) por até 24 horas. Não congelar.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Solução límpida a opalescente, incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer.

A presença de patologia beta amiloide (A β) deve ser confirmada antes do início do tratamento, utilizando métodos aprovados, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) com traçador para amiloide ou análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) ou métodos equivalentes validados (vide item “3. Características Farmacológicas – 3.2 Farmacodinâmica”).

A avaliação para a determinação do status da apolipoproteína E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) deve ser realizada antes do início do tratamento, utilizando um teste validado.

Antes do teste, os pacientes devem receber aconselhamento adequado e fornecer consentimento, de acordo com diretrizes nacionais ou locais, quando aplicável.

A dose recomendada é de 10 mg/kg administrada por infusão intravenosa (IV) durante aproximadamente uma hora, uma vez a cada duas semanas. O tratamento com lecanemabe deve ser descontinuado quando o paciente progredir para doença de Alzheimer em estágio moderado. A eficácia do tratamento contínuo em pacientes com doença de Alzheimer moderada não foi estabelecida.

A duração dos dados de eficácia em estudos controlados por placebo com lecanemabe foi de 18 meses (vide item “2. Resultados de Eficácia”).

Ajustes de dose

Não são recomendadas reduções de dose. Caso o paciente desenvolva anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), devem ser seguidas as orientações detalhadas de monitoramento por ressonância magnética (RM) e diretrizes de interrupção da dose descritas abaixo.

Monitoramento para ARIA

O lecanemabe pode causar anormalidades de imagem relacionadas à amiloide – edema (ARIA-E) e deposição de hemossiderina (ARIA-H) (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Durante o período de tratamento com lecanemabe, deve haver acesso à ressonância magnética (RM) para monitoramento adequado.

Solicite/Avalie uma ressonância magnética cerebral recente antes de iniciar o tratamento com LEQEMBI. Obtenha uma ressonância magnética antes da 5ª, 7ª e 14ª infusões. É recomendada vigilância clínica intensificada para ARIA durante as primeiras 14 semanas de tratamento com lecanemabe.

Se um paciente apresentar sintomas sugestivos de ARIA (vide item “5. Advertências e Precauções”), deve ser realizada uma avaliação clínica, incluindo ressonância magnética (RM) caso esteja indicada.

Recomendações para Interrupções de Dose ou Descontinuação do Tratamento em Pacientes com ARIA

ARIA-E

Tabela 3: Recomendações de dosagem para pacientes com ARIA-E

Sintomas clínicos	Gravidade ARIA-E na ressonância magnética (RM) ¹		
	Leve	Moderado	Grave
Assintomático	Pode continuar a dose com base no julgamento clínico	Suspender dose	Suspender dose
Sintomático	Suspender dose		

¹Ver Tabela 5 para a gravidade radiográfica na RM.

A administração pode continuar em casos assintomáticos de ARIA-E leve na RM, com base no julgamento clínico, mediante monitoramento clínico intensificado e RMs de acompanhamento, iniciando 2 meses após a ocorrência e repetindo a cada 1 a 2 meses até a resolução da ARIA-E.

A administração deve ser suspensa em qualquer caso sintomático ou radiograficamente moderado ou grave de ARIA-E. Deve ser realizada uma RM de acompanhamento entre 2 a 4 meses após a identificação inicial para avaliar a resolução. Uma vez que a RM demonstre resolução radiográfica e que os sintomas (vide item “5. Advertências e Precauções”), se presentes, tenham desaparecido, a retomada da administração deve ser guiada pelo julgamento clínico.

Após um evento inicial de ARIA-E, a taxa de recorrência na retomada do tratamento com lecanemabe é comum em não portadores de ApoE ε4 e muito comum em heterozigotos (vide item “9. Reações Adversas”).

ARIA-H

Tabela 4: Recomendações de dose para pacientes com ARIA-H

Sintomas clínicos	Gravidade ARIA-H na ressonância magnética (RM) ¹		
	Leve	Moderado	Grave
Assintomático	Pode continuar a dose com base no julgamento clínico	Suspender dose	Descontinuar permanentemente o tratamento
Sintomático	Suspender dose		

¹Ver Tabela 5 para a gravidade radiográfica na RM.

A administração pode continuar em casos assintomáticos de ARIA-H leve na RM, com base no julgamento clínico, mediante monitoramento clínico intensificado e RMs de acompanhamento, iniciando 2 meses após a ocorrência e repetindo a cada 1 a 2 meses até estabilização da ARIA-H.

A administração deve ser suspensa em qualquer caso sintomático ou radiograficamente moderado de ARIA-H. Deve ser realizada uma RM de acompanhamento entre 2 a 4 meses após a

identificação inicial para avaliar a estabilização. Uma vez que a RM demonstre estabilização radiográfica e que os sintomas (vide item “5. Advertências e Precauções”), se presentes, tenham desaparecido, a retomada da administração deve ser guiada pelo julgamento clínico.

Após um evento inicial de ARIA-H, a taxa de recorrência na retomada do tratamento com lecanemabe é muito comum, tanto em não portadores de ApoE ε4 quanto em heterozigotos (vide item “9. Reações Adversas”).

Em caso de ARIA-H radiograficamente grave, o tratamento com lecanemabe deve ser descontinuado permanentemente.

Em pacientes que desenvolverem hemorragia intracerebral maior que 1 cm de diâmetro durante o tratamento com lecanemab, suspenda a dosagem até que a ressonância magnética demonstre estabilização radiográfica e os sintomas, se presentes, resolvam. Use o julgamento clínico ao considerar se deve continuar o tratamento após a estabilização radiográfica e resolução dos sintomas ou descontinuar permanentemente o LEQEMBI.

Achados radiográficos

A gravidade radiográfica da ARIA associada ao lecanemabe foi classificada pelos critérios apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Critérios de classificação de Gravidade de ARIA através da RM

Tipo ARIA	Gravidade Radiográfica		
	Leve	Moderado	Grave
ARIA-E	Hiperintensidade FLAIR confinada ao sulco e/ou substância branca do córtex/subcórtex em um local < 5 cm	Hiperintensidade FLAIR de 5 a 10 cm em uma única dimensão, ou mais de 1 local de envolvimento, cada um medindo <10 cm	Hiperintensidade FLAIR > 10 cm com edema giral associado e apagamento do sulco. Um ou mais locais separados/ independentes de envolvimento podem ser observados.
ARIA-H micro-hemorragia	≤ 4 novas micro-hemorragias incidentes	5 a 9 novas micro-hemorragias incidentes	10 ou mais novas micro-hemorragias incidentes
ARIA-H Siderose superficial	1 área focal de siderose superficial	2 áreas focais de siderose superficial	> 2 áreas de siderose superficial

¹A gravidade radiográfica é definida pelo número total de novas micro-hemorragias desde o início do tratamento ou pelo número total de áreas com siderose superficial.

Hemorragia Intracerebral

O lecanemabe deve ser descontinuado permanentemente se ocorrer hemorragia intracerebral com mais de 1 cm de diâmetro.

Doses atrasadas ou esquecidas

Se uma infusão for perdida, a próxima dose deve ser administrada o mais rápido possível.

Populações Especiais

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (vide item “3. Características Farmacológicas – 3.3 Farmacocinética”).

Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item “3. Características Farmacológicas – 3.3 Farmacocinética”).

Pacientes Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes ≥ 65 anos (vide item “3. Características Farmacológicas – 3.3 Farmacocinética”).

Pacientes Pediátricos

Não existe uso relevante de lecanemabe na população pediátrica.

Modo de Usar

Este medicamento é de uso exclusivamente intravenoso (IV).

LEQEMBI é administrado como uma infusão intravenosa (IV) durante aproximadamente 1 hora, uma vez a cada 2 semanas. LEQEMBI não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida ou em bolus.

LEQEMBI é diluído antes da infusão intravenosa. Infundir todo o volume da solução diluída por via intravenosa durante aproximadamente 1 hora através de uma linha intravenosa contendo um filtro terminal em linha de 0,2 micron. Lave a linha de infusão para garantir que todo o LEQEMBI seja administrado.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reação relacionada à infusão (vide item “5. Advertências e Precauções”). A taxa de infusão pode ser reduzida ou a infusão pode ser interrompida, com administração da terapia apropriada conforme indicação clínica.

Deve-se considerar a pré-medicação em doses subsequentes com anti-histamínicos, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides ou corticosteroides (vide item “5. Advertências e Precauções” e item “9. Reações Adversas”).

Instruções de preparo

LEQEMBI é de uso único.

LEQEMBI é um concentrado e deve ser diluído antes da infusão.

Cálculo da dose

Pode ser necessário mais de um frasco-ampola de LEQEMBI concentrado para administrar a dose total ao paciente.

A dose prescrita para o paciente é expressa em mg/kg (vide item “8 Posologia e Modo de Usar”). Com base nessa dose prescrita, calcule a dose total a ser administrada.

Dose total de LEQEMBI em mg = peso do paciente em kg × dose prescrita em mg/kg.

Volume de LEQEMBI concentrado a ser preparado (mL) = dose total em mg dividida por 100 (a concentração do LEQEMBI é 100 mg/mL).

Preparo da infusão de LEQEMBI

A técnica asséptica deve ser utilizada no preparo da solução diluída de LEQEMBI para infusão intravenosa.

- Verificar se a solução de LEQEMBI está límpida a levemente opalescente e incolor a amarelo-claro
- Retirar o volume necessário de LEQEMBI do(s) frasco(s) e adicionar em 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% para injeção.
- Inverter suavemente a bolsa de infusão contendo a solução diluída de LEQEMBI para completa homogeneização. Não agitar.
- Após a diluição, recomenda-se o uso imediato. Se não for administrado imediatamente, LEQEMBI pode ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 a 25°C) por até 24 horas. Não congelar.
- Antes da infusão, deixe a solução diluída de LEQEMBI atingir a temperatura ambiente.
- Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança do lecanemabe foi avaliada em 2.203 pacientes que receberam pelo menos uma dose de lecanemabe.

No período duplo-cego, controlado por placebo, do Estudo 301 em pacientes com comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer ou demência leve por Alzheimer, um total de 898 pacientes recebeu lecanemabe na dose recomendada de 10 mg/kg a cada duas semanas, dos quais 757 pacientes eram não portadores ou heterozigotos (a população indicada).

Dos pacientes tratados com lecanemabe 31% (278/898) eram não portadores, 53% (479/898) heterozigotos e 16% (141/898) homozigotos. Com exceção dos eventos de ARIA, o perfil de segurança foi o mesmo em todos os genótipos.

Na população indicada, as reações adversas mais comuns foram reação relacionada à infusão (26%), ARIA-H (13%), queda (11%), cefaleia (11%) e ARIA-E (9%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas em estudos clínicos estão listadas abaixo na Tabela 6. As reações adversas são listadas por Classe de Sistemas e Órgãos MedDRA e categorias de frequência.

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada Classe de Sistemas e Órgãos e categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de gravidade decrescente.

Tabela 6: Reações adversas

Classe de Sistemas e Órgãos (SOC)	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Distúrbios do sistema imune	–	Reações de hipersensibilidade	Anafilaxia
Distúrbios do sistema nervoso	ARIA-H ¹ , Cefaleia	ARIA-E ²	Hemorragia intracerebral
Distúrbios cardíacos	–	Fibrilação atrial	–
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	–	Exantema ³	–
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reações relacionadas à infusão	–	–

¹ARIA-H: anormalidade de imagem relacionada à amiloide – micro-hemorragia e depósito de hemosiderina; siderose superficial do sistema nervoso central e micro-hemorragia cerebelar.

²ARIA-E é comum na população indicada e muito comum na população homocigota.

³Exantema: acne, eritema, erupção cutânea no local da infusão, erupção cutânea no local da injeção, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea pruriginosa, reações cutâneas e urticária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Incidência de ARIA na população indicada:

ARIA sintomática ocorreu em 2% (16/757) dos pacientes em lecanemabe não portadores e heterocigotos no Estudo 301. Sintomas graves associados à ARIA que exigiram hospitalização foram relatados em 0,4% (3/757) dos pacientes em lecanemabe. Os sintomas clínicos resolveram-se em 75% (12/16) durante os 18 meses do estudo; em 50% dos casos, em até 3 dias. Incluindo eventos radiográficos assintomáticos, ARIA foi observada em 17% (128/757) dos pacientes em lecanemabe vs 7% (55/764) em placebo.

ARIA-E foi observada em 9% (67/757) dos pacientes em lecanemabe comparado a 1% (10/764) dos pacientes em placebo. A maioria dos casos foi assintomática, com ARIA-E sintomática relatada em 2% (12/757) dos pacientes em lecanemabe e nenhum paciente em placebo.

ARIA-H foi observada em 13% (98/757) dos pacientes em lecanemabe comparado a 7% (52/764) dos pacientes em placebo. A maioria dos casos foi assintomática, com ARIA-H sintomática relatada em 0,8% (6/757) dos pacientes em lecanemabe e 0,1% (1/764) em placebo. ARIA-H e ARIA-E podem ocorrer em conjunto. Não houve aumento de ARIA-H isolada (ou seja, ARIA-H em pacientes que não apresentaram ARIA-E) no grupo lecanemabe em comparação ao placebo.

A maioria dos eventos radiográficos de ARIA-E ocorreu no início do tratamento (dentro das primeiras 7 doses), embora ARIA-E possa ocorrer a qualquer momento e os pacientes possam apresentar mais de um episódio. A gravidade radiográfica máxima de ARIA-E em pacientes em lecanemabe foi leve em 4% (31/757), moderada em 4% (33/757) e grave em 0,3% (2/757). Resolução na RM ocorreu em 64% (43/67) em 12 semanas, 87% (58/67) em 17 semanas e 100% (67/67) no total, comparado a 80% (8/10) em placebo.

A gravidade radiográfica máxima da micro-hemorragia por ARIA-H em pacientes tratados com lecanemabe foi leve em 8% (60/757), moderada em 1% (8/757) e grave em 1% (10/757). A siderose superficial por ARIA-H foi leve em 3% (26/757), moderada em 0,5% (4/757) e grave em 0,3% (2/757). ARIA-H estabilizou em 79% (77/97) dos pacientes com lecanemabe comparado a 75% (39/52) com placebo, seja no primeiro acompanhamento por RM ou dentro de 20 semanas para a maioria dos pacientes.

Ver Tabela 5 - Item “8 Posologia e Modo de Usar” para gravidade radiográfica na RM.

Recorrência de ARIA na população indicada:

ARIA-E foi observada em 9% (67/757) dos pacientes com lecanemabe, dos quais 88% (59/67) continuaram no tratamento com ou sem interrupção de dose. Entre aqueles que continuaram, 14% (8/59) apresentaram recorrência de ARIA-E. ARIA-H (com ou sem ARIA-E concomitante) foi observada em 13% (98/757) dos pacientes em tratamento com lecanemabe e 7% (52/764) com placebo, dos quais 80% (78/98) e 77% (40/52), respectivamente, continuaram o tratamento com ou sem interrupção de dose. Entre aqueles que continuaram, 36% (28/78) dos pacientes com lecanemabe e 30% (12/40) com placebo apresentaram recorrência de ARIA-H.

Hemorragia intracerebral na população indicada:

Hemorragia intracerebral foi relatada em 0,5% (4/757) dos pacientes em tratamento com lecanemabe comparado a 0,1% (1/764) com placebo. A incidência de hemorragia intracerebral foi de 0,3% (1/286) em pacientes com lecanemabe e uso concomitante de medicação antitrombótica no momento do evento, comparado a 0,7% (3/450) dos pacientes que não tomaram.

Pacientes em uso de lecanemabe com um anticoagulante isolado ou combinado com um medicamento antiplaquetário ou aspirina apresentaram uma incidência de hemorragia intracerebral de 1,5% (1/68 pacientes), em comparação com nenhum paciente em uso de placebo.

Eventos fatais de hemorragia intracerebral foram observados em pacientes no grupo de lecanemabe.

Status de Portador de APOE ε4:

No Estudo 301, a incidência de ARIA foi menor em não portadores (13% lecanemabe vs 4% placebo) e heterozigotos (19% lecanemabe vs 9% placebo) do que em homozigotos (45% lecanemabe vs 22% placebo). Entre os pacientes tratados com lecanemabe, ARIA-E sintomática ocorreu em 1% dos não portadores e 2% dos heterozigotos comparado a 9% dos homozigotos. Eventos graves de ARIA ocorreram em aproximadamente 1% dos não portadores e heterozigotos e 3% dos homozigotos. Entre os pacientes tratados com lecanemabe, a taxa de ARIA-E grave radiográfica foi menor em não portadores 0% (0/278) e heterozigotos 0,4% (2/479) comparado a homozigotos 5% (7/141). A taxa de ARIA-H grave radiográfica foi menor em não portadores 1% (3/278) e heterozigotos 2% (10/479) comparado a homozigotos 14% (19/141).

Entre os pacientes que apresentaram um evento de ARIA-E e continuaram em tratamento com lecanemabe com ou sem interrupção de dose, as taxas de recorrência foram 9% (1/11) em não portadores, 15% (7/48) em heterozigotos e 54% (20/37) em homozigotos. Entre os pacientes que apresentaram um evento de ARIA-H e continuaram em tratamento com lecanemabe com ou sem interrupção de dose, as taxas de recorrência foram 22% (5/23) em não portadores (comparado a 14% [1/7] em placebo), 42% (23/55) em heterozigotos (comparado a 33% [11/33] em placebo) e 62% (29/47) em homozigotos (comparado a 50% [12/24] em placebo).

Reações relacionadas à infusão:

Reações relacionadas à infusão foram observadas em 26% (237/898) dos pacientes tratados com lecanemabe comparado a 7% dos pacientes com placebo; 75% (178/237) ocorreram na primeira infusão. As reações relacionadas à infusão foram em sua maioria de gravidade leve (69%) ou moderada (28%), enquanto reações graves relacionadas à infusão foram relatadas em menos de 1% dos pacientes. Essas reações resultaram em descontinuação em 1% (12/898) dos pacientes tratados com lecanemabe. A incidência de reações relacionadas à infusão foi semelhante independentemente do genótipo da ApoE ϵ 4.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdose de LEQEMBI é limitada.

Em casos de superdosagem, medidas sintomáticas e de suporte devem ser utilizadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

IV- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7310.0008.

Registrado e Importado por:

Eisai Laboratórios Ltda.

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1628/1644, São Paulo - SP - CEP: 04548-005

CNPJ: 08.416.362/0001-70

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co., KG

Ravensburg Baden-Wuerttemberg, Alemanha

ou

Biogen US Corporation
Carolina do Norte, Estados Unidos

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-580-3028

Venda sob prescrição.

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2025.



SmPC UK [06/06/2025] - BR DEZ 2025 v.5

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2023	1040173/23-3	12337 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - ANTICORPOS MONOCLONAIS	22/12/2025	Inclusão inicial do texto de bula	VPS	- frasco-ampola de 5 mL (500 mg/5 mL) - frasco-ampola de 2 mL (200 mg/2 mL)