

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar LEQEMBI® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de LEQEMBI®.

Inyección de LEQEMBI® (lecanemab-irmb), para uso intravenoso  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2023

### ADVERTENCIA:

#### ANOMALÍAS DE IMAGEN RELACIONADAS CON EL AMILOIDE

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide, incluido LEQEMBI, pueden causar AIRA (anomalías de imagen relacionadas con el amiloide), caracterizadas como AIRA con edema (AIRA-E) y AIRA con depósito de hemosiderina (AIRA-H). Por lo general, el AIRA es asintomático, aunque en raras ocasiones pueden ocurrir eventos graves y potencialmente mortales. Se ha producido hemorragia intracerebral grave de más de 1 cm en pacientes tratados con esta clase de medicamentos. (5.1, 6.1)

#### Homocigotos de ApoE ε4

Los pacientes tratados con esta clase de medicamentos, incluido LEQEMBI, que son homocigotos de ApoE ε4, tienen una mayor incidencia de AIRA, incluido el AIRA sintomático y grave, en comparación con heterocigotos y no portadores. Las pruebas del estado de ApoE ε4 deben realizarse antes del inicio del tratamiento para informar el riesgo de desarrollar AIRA. Antes de la prueba, los médicos prescriptores deben analizar con los pacientes el riesgo de AIRA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados de las pruebas genéticas. (5.1)

Considere el beneficio de LEQEMBI para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el posible riesgo de acontecimientos adversos graves asociados con el AIRA al momento de decidir iniciar el tratamiento con LEQEMBI. (5.1, 14)

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----	
Recuadro de advertencia	7/2023
Indicaciones y uso (1)	7/2023
Dosificación y administración (2.3)	7/2023
Contraindicaciones (4)	7/2023
Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3)	7/2023

----- INDICACIONES Y USO -----  
LEQEMBI está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con LEQEMBI debe iniciarse en pacientes en la etapa de la enfermedad que presenta deterioro cognitivo leve o demencia leve, la población en la que se inició el tratamiento en ensayos clínicos. (1)

----- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN -----  
• Confirme la presencia de una patología beta amiloide antes de iniciar el tratamiento. (2.1)

- La dosis recomendada es de 10 mg/kg, que debe diluirse y luego administrarse como infusión intravenosa durante aproximadamente una hora, una vez cada dos semanas. (2.2)
- Obtenga una imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral de referencia reciente antes del inicio del tratamiento. (2.3, 5.1)
- Obtenga una IRM antes de las infusiones 5ª, 7ª y 14ª. Si se observa AIRA mediante radiografía, las recomendaciones de tratamiento se basan en el tipo, la gravedad y la presencia de síntomas. (2.3, 5.1)
- Se requiere la dilución en 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés), antes de la administración. (2.4)
- Administre como infusión intravenosa durante aproximadamente una hora mediante un filtro en línea terminal de 0.2 micrones de baja unión a proteínas. (2.5)

### -----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES----- Inyección:

- 500 mg/5 ml (100 mg/ml) de solución en un vial de dosis única (3)
- 200 mg/2 ml (100 mg/ml) de solución en un vial de dosis única (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----  
LEQEMBI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al lecanemab-irmb o a cualquiera de los excipientes de LEQEMBI. (4)

- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----
- Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (AIRA): Se recomienda mejorar la vigilancia clínica del AIRA durante las primeras 14 semanas de tratamiento con LEQEMBI. El riesgo de AIRA, incluido AIRA sintomático, aumentó en homocigotos de apolipoproteína E ε4 en comparación con heterocigotos y no portadores. Si un paciente experimenta síntomas que sugieren la presencia de AIRA, se debe realizar una evaluación clínica, incluida una IRM, si se indica. (2.3, 5.1)
  - Reacciones relacionadas con la infusión: La velocidad de infusión puede reducirse o la infusión puede discontinuarse y se puede administrar la terapia adecuada según esté clínicamente indicado. Considere la premedicación en la dosificación posterior con antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides. (5.3)

----- REACCIONES ADVERSAS -----  
Reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia de aproximadamente 10 % o más en comparación con el placebo): reacciones relacionadas con la infusión, anomalías de imagen relacionadas con el amiloide-microhemorragias, anomalías de imagen relacionadas con el amiloide-edema/derrame y dolor de cabeza. (6.1)

Para reportar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eisai Inc. llamando al 1-888-274-2378 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) llamando al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Ver la Sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Actualizado: 7/2023

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

### ADVERTENCIA: ANOMALÍAS DE IMAGEN RELACIONADAS CON EL AMILOIDE

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
  - 2.1 Selección de pacientes
  - 2.2 Instrucciones de dosificación
  - 2.3 Monitoreo de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide
  - 2.4 Instrucciones de dilución
  - 2.5 Instrucciones de administración
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
  - 5.1 Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide
  - 5.2 Reacciones de hipersensibilidad
  - 5.3 Reacciones relacionadas con la infusión
- 6 REACCIONES ADVERSAS
  - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
  - 8.1 Embarazo

- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
  - 12.1 Mecanismo de acción
  - 12.2 Farmacodinámica
  - 12.3 Farmacocinética
  - 12.6 Inmunogenicidad
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
  - 13.1 Carcinogenicidad, mutagénesis, reducción de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
  - 16.1 Cómo se suministra
  - 16.2 Almacenamiento y manipulación
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\* No se incluyen las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: ANOMALÍAS DE IMAGEN RELACIONADAS CON EL AMILOIDE

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide, incluido LEQEMBI, pueden causar anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (AIRA), caracterizadas como AIRA con edema (AIRA-E) y AIRA con depósito de hemosiderina (AIRA-H). La incidencia y el momento de aparición del AIRA varían según el tratamiento. El AIRA generalmente se produce al principio del tratamiento y suele ser asintomático, aunque en raras ocasiones pueden producirse eventos graves y potencialmente mortales. Se han observado hemorragias intracerebrales graves, algunas de las cuales han sido mortales, en pacientes tratados con esta clase de medicamentos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1)*].

#### Homocigotos de ApoE ε4

Los pacientes que son homocigotos de la apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) (aproximadamente el 15 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer) tratados con esta clase de medicamentos, incluido LEQEMBI, tienen una mayor incidencia de AIRA, incluido el AIRA sintomático, grave y radiográfico severo, en comparación con los heterocigotos y los no portadores. Las pruebas del estado de ApoE ε4 deben realizarse antes del inicio del tratamiento para informar el riesgo de desarrollar AIRA. Antes de la prueba, los médicos prescriptores deben analizar con los pacientes el riesgo de AIRA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados de las pruebas genéticas. Los médicos prescriptores deben informar a los pacientes que si no se realizan pruebas de genotipo, aún pueden ser tratados con LEQEMBI; sin embargo, no se puede determinar si son homocigotos de ApoE ε4 y tienen un mayor riesgo de padecer AIRA [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Considere el beneficio de LEQEMBI para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el posible riesgo de acontecimientos adversos graves asociados con el AIRA al momento de decidir iniciar el tratamiento con LEQEMBI [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Estudios clínicos (14)*].

## 1 INDICACIONES Y USO

LEQEMBI está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con LEQEMBI debe iniciarse en pacientes en la etapa de la enfermedad que presenta deterioro cognitivo leve o demencia leve, la población en la que se inició el tratamiento en ensayos clínicos.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Selección de pacientes

Confirme la presencia de una patología beta amiloide antes de iniciar el tratamiento [*consulte Farmacología clínica (12.1)*].

### 2.2 Instrucciones de dosificación

La dosis recomendada de LEQEMBI es de 10 mg/kg que debe diluirse y luego administrarse como infusión intravenosa durante aproximadamente una hora, una vez cada dos semanas.

Si se omite una infusión, administre la siguiente dosis lo antes posible.

## 2.3 Monitoreo de las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide e interrupción de la dosis

LEQEMBI puede causar anomalías de imagen relacionadas con el amiloide: edema (AIRA-E) y depósitos de hemosiderina (AIRA-H) [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Monitoreo del AIRA

Obtenga una imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral de referencia reciente antes del inicio del tratamiento con LEQEMBI. Obtenga una IRM antes de las infusiones número 5, 7 y 14. Si un paciente experimenta síntomas que sugieren la presencia de AIRA, se debe realizar una evaluación clínica, incluida una IRM, si se indica.

### Recomendaciones para interrupciones de la posología de la dosis en pacientes con AIRA

#### *AIRA-E*

Las recomendaciones para las interrupciones de la posología de la dosis para los pacientes con AIRA-E se proporcionan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Recomendaciones para la posología de la dosis en pacientes con AIRA-E**

Gravedad de los síntomas clínicos <sup>1</sup>	Gravedad de AIRA-E en IRM <sup>2</sup>		
	Leves	Moderados	Graves
Asintomáticos	Puede continuar con la administración de la dosis	Suspenda la administración de la dosis <sup>3</sup>	Suspenda la administración de la dosis <sup>3</sup>
Leves	Puede continuar con la administración de dosis según el criterio clínico	Suspenda la administración de la dosis <sup>3</sup>	
Moderados o graves	Suspenda la administración de la dosis <sup>3</sup>		

<sup>1</sup> Categorías de la gravedad de los síntomas clínicos:

Leves: molestia observada, pero sin alteración de las actividades diarias normales.

Moderados: molestias suficientes para reducir o afectar la actividad diaria normal.

Graves: incapacitantes, con imposibilidad para trabajar o realizar las actividades diarias normales

<sup>2</sup> Consulte la Tabla 3 para conocer la gravedad en la IRM [*Advertencias y precauciones (5.1)*].

<sup>3</sup> Suspenda hasta que la IRM demuestre resolución radiográfica y los síntomas, si están presentes, se resuelvan; considere una IRM de seguimiento para evaluar la resolución de 2 a 4 meses después de la identificación inicial. La reanudación de la posología de la dosis debe guiarse según el criterio clínico.

#### *AIRA-H*

Las recomendaciones para las interrupciones de la posología de la dosis para los pacientes con AIRA-H se proporcionan en la Tabla 2.

**Tabla 2: Recomendaciones para interrupciones de la posología de la dosis en pacientes con AIRA-H**

Gravedad de los síntomas clínicos	Gravedad del AIRA-H en IRM <sup>1</sup>		
	Leves	Moderados	Graves
Asintomáticos	Puede continuar con la administración de la dosis	Suspenda la administración de la dosis <sup>2</sup>	Suspenda la administración de la dosis <sup>3</sup>
Sintomáticos	Suspenda la administración de la dosis <sup>2</sup>	Suspenda la administración de la dosis <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Consulte la Tabla 3 para conocer la gravedad en la IRM [*Advertencias y precauciones (5.1)*].

<sup>2</sup> Suspenda hasta que la IRM demuestre la estabilización radiográfica y los síntomas, si están presentes, se resuelvan; la reanudación de la dosificación debe guiarse según el juicio clínico; considere una IRM de seguimiento para evaluar la estabilización 2 a 4 meses después de la identificación inicial.

<sup>3</sup> Suspenda hasta que la IRM demuestre estabilización radiográfica y los síntomas, si están presentes, se resuelvan; use el criterio clínico para considerar si se debe continuar con el tratamiento o interrumpir permanentemente el uso de LEQEMBI.

En pacientes que desarrollen una hemorragia intracerebral de más de 1 cm de diámetro durante el tratamiento con LEQEMBI, suspenda la administración de la dosis hasta que la IRM demuestre estabilización radiográfica y los síntomas, si están presentes, se resuelvan. Use el criterio clínico para considerar si se debe continuar con el tratamiento después de la estabilización radiográfica y la resolución de los síntomas o interrumpir el uso de LEQEMBI de forma permanente.

## 2.4 Instrucciones de dilución

- Antes de la administración, LEQEMBI debe diluirse en una inyección de 250 ml de cloruro de sodio al 0.9 %, USP.
- Use una técnica aséptica al preparar la solución diluida de LEQEMBI para infusión intravenosa.
- Calcule la dosis (mg), el volumen total (ml) de solución de LEQEMBI requerido y la cantidad de viales necesarios en función del peso corporal real del paciente y la dosis recomendada de 10 mg/kg. Cada vial contiene una concentración de LEQEMBI de 100 mg/ml.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Verifique que la solución de LEQEMBI sea transparente a opalescente e incolora a amarillo claro. No lo use si hay presencia de partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
- Retire la tapa abatible del vial. Inserte la aguja de la jeringa estéril en el vial a través del centro del tapón de goma.
- Extraiga el volumen necesario de LEQEMBI de los viales y agréguelo a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP.
- Cada vial es para un solo uso. Deseche cualquier porción no utilizada.
- Invierta suavemente la bolsa de infusión que contiene la solución diluida de LEQEMBI para mezclar completamente. No agitar.
- Después de la dilución, se recomienda el uso inmediato [*consulte Descripción (11)*]. Si no se administra inmediatamente, almacenar LEQEMBI refrigerado a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) durante un máximo de 4 horas, o a temperatura ambiente de hasta 30 °C (86 °F) durante un

máximo de 4 horas. No congelar.

## 2.5 Instrucciones de administración

- Inspeccione visualmente la solución diluida de LEQEMBI para detectar partículas o decoloración antes de la administración. No lo use si está descolorido o si se observan partículas opacas o extrañas.
- Antes de la infusión, deje que la solución diluida de LEQEMBI se caliente hasta alcanzar la temperatura ambiente.
- Infunda todo el volumen de la solución diluida de LEQEMBI por vía intravenosa durante aproximadamente una hora a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea terminal de 0.2 micrones de baja unión a proteínas. Enjuague la vía de infusión para asegurarse de que se administre todo el fármaco LEQEMBI.
- Monitoree para detectar cualquier signo o síntoma de una reacción relacionada con la infusión. La velocidad de infusión puede reducirse o la infusión puede discontinuarse y se puede administrar la terapia adecuada según esté clínicamente indicado. Considere la premedicación en la administración de la dosis posterior con antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

LEQEMBI es una solución de transparente a opalescente y de incolora a amarillo pálido, y está disponible como:

- Inyección: 500 mg/5 ml (100 mg/ml) en un vial de dosis única.
- Inyección: 200 mg/2 ml (100 mg/ml) en un vial de dosis única.

## 4 CONTRAINDICACIONES

LEQEMBI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al lecanemab-irmb o a cualquiera de los excipientes de LEQEMBI. Las reacciones han incluido angioedema y anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide, incluido LEQEMBI, pueden causar anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (AIRA), caracterizadas como AIRA con edema (AIRA-E), que puede observarse en la IRM como edema cerebral o derrames sulcales, y con depósito de hemosiderina (AIRA-H), que incluye microhemorragia y siderosis superficial. El AIRA puede ocurrir espontáneamente en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El AIRA-H asociado con anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas agregadas de beta amiloide generalmente ocurre en asociación con una aparición de AIRA-E. El AIRA-H de cualquier causa y el AIRA-E pueden ocurrir juntos.

El AIRA generalmente se produce al principio del tratamiento y suele ser asintomático, aunque en raras ocasiones pueden producirse acontecimientos graves y potencialmente mortales, como convulsiones y estado epiléptico. Cuando están presentes, los síntomas reportados asociados con el AIRA pueden incluir dolor de cabeza, confusión, cambios visuales, mareos, náuseas y dificultad para caminar. También pueden ocurrir déficits neurológicos focales. Los síntomas asociados con el AIRA generalmente se resuelven con el tiempo.

El riesgo de AIRA, incluido el AIRA sintomático y grave, aumenta en los homocigotos de apolipoproteína E  $\epsilon$ 4 (ApoE  $\epsilon$ 4). Además del AIRA, se han producido hemorragias intracerebrales de más de 1 cm de diámetro en pacientes tratados con LEQEMBI.

Considere el beneficio de LEQEMBI para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el posible riesgo de acontecimientos adversos graves asociados con el AIRA al momento de decidir iniciar el tratamiento con LEQEMBI.

### Incidencia de AIRA

Se produjo AIRA sintomático en el 3 % (29/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI en el Estudio 2 [*consulte Estudios clínicos (14)*]. Se reportaron síntomas graves asociados con AIRA en el 0.7 % (6/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI. Los síntomas clínicos asociados con AIRA se resolvieron en el 79 % (23/29) de los pacientes durante el período de observación. Se observaron hallazgos similares en el Estudio 1.

Incluidos los eventos radiográficos asintomáticos, se observó AIRA en el 21 % (191/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI, en comparación con el 9 % (84/897) de los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 2.

Se observó AIRA-E en el 13 % (113/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI en comparación con el 2 % (15/897) de los pacientes que recibieron placebo. Se observó AIRA-H en el 17 % (152/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI en comparación con el 9 % (80/897) de los pacientes que recibieron placebo. No hubo ningún aumento en el AIRA-H aislado (es decir, AIRA-H en pacientes que tampoco experimentaron AIRA-E) para LEQEMBI en comparación con placebo.

### Estado de portador de ApoE $\epsilon$ 4 y riesgo de AIRA

Aproximadamente el 15 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer son homocigotos de ApoE  $\epsilon$ 4. En el Estudio 2, el 16 % (141/898) de los pacientes en el grupo de LEQEMBI fueron homocigotos de ApoE  $\epsilon$ 4, el 53 % (479/898) fueron heterocigotos y el 31 % (278/898) no fueron portadores. La incidencia de AIRA fue más alta en los homocigotos de ApoE  $\epsilon$ 4 (45 % con LEQEMBI frente a 22 % con placebo) que en los heterocigotos (19 % con LEQEMBI frente a 9 % con placebo) y no portadores (13 % con LEQEMBI frente a 4 % con placebo). Entre los pacientes tratados con LEQEMBI, se produjo AIRA-E sintomático en el 9 % de los homocigotos de ApoE  $\epsilon$ 4 en comparación con el 2 % de los heterocigotos y el 1 % de los no portadores. Se produjeron eventos graves de AIRA en el 3 % de los homocigotos de ApoE  $\epsilon$ 4 y en aproximadamente el 1 % de los heterocigotos y no portadores. Las recomendaciones sobre el manejo del AIRA no difieren entre portadores y no portadores de ApoE  $\epsilon$ 4 [*consulte Posología y administración (2.3)*]. Las pruebas del estado de ApoE  $\epsilon$ 4 deben realizarse antes del inicio del tratamiento para informar el riesgo de desarrollar AIRA. Antes de la prueba, los médicos prescriptores deben analizar con los pacientes el riesgo de AIRA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados de las pruebas genéticas. Los médicos prescriptores deben informar a los pacientes que si no se realizan pruebas de genotipo, aún pueden ser tratados con LEQEMBI; sin embargo, no se puede determinar si son homocigotos de ApoE  $\epsilon$ 4 y tienen un mayor riesgo de padecer AIRA. Actualmente, no se encuentra disponible ninguna prueba autorizada por la FDA para la detección de alelos de ApoE  $\epsilon$ 4 para identificar pacientes en riesgo de desarrollar AIRA si reciben tratamiento con LEQEMBI. Las pruebas disponibles actualmente utilizadas para identificar los alelos de ApoE  $\epsilon$ 4 pueden variar en precisión y diseño.

### Hallazgos radiográficos

La severidad radiográfica de AIRA asociada con LEQEMBI se clasificó según los criterios que se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Criterios de clasificación de la IRM para AIRA**

Tipo de AIRA	Severidad radiográfica		
	Leves	Moderadas	Severas
AIRA-E	Hiperintensidad en la secuencia de recuperación de inversión atenuada de fluidos (FLAIR, por sus siglas en inglés) limitada a la sustancia blanca del surco o corteza/su corteza en una localización <5 cm	Hiperintensidad en la secuencia FLAIR de 5 cm a 10 cm en una sola dimensión mayor, o más de 1 sitio comprometido, cada una con una medición <10 cm	Hiperintensidad en la secuencia FLAIR >10 cm con hinchazón asociada de las circunvoluciones y borradura de los surcos. Se pueden observar uno o más sitios comprometidos separados/independientes.
Microhemorragia por AIRA-H	≤4 incidentes nuevos de microhemorragias	5 a 9 incidentes nuevos de microhemorragias	10 o más incidentes nuevos de microhemorragias
AIRA-H siderosis superficial	1 área focal de siderosis superficial	2 áreas focales de siderosis superficial	>2 áreas focales de siderosis superficial

La mayoría de los eventos radiográficos de AIRA-E ocurrió en las primeras etapas del tratamiento (dentro de las primeras 7 dosis), aunque el AIRA puede ocurrir en cualquier momento y los pacientes pueden tener más de 1 episodio. La severidad radiográfica máxima de AIRA-E en pacientes tratados con LEQEMBI fue leve en el 4 % (37/898) de los pacientes, moderada en el 7 % (66/898) de los pacientes y grave en el 1 % (9/898) de los pacientes. La resolución en la IRM se produjo en el 52 % de los pacientes con AIRA-E a las 12 semanas, en el 81 % a las 17 semanas y en el 100 % en general después de la detección. La severidad radiográfica máxima de la microhemorragia de AIRA-H en pacientes tratados con LEQEMBI fue leve en el 9 % (79/898), moderada en el 2 % (19/898) y grave en el 3 % (28/898) de los pacientes; la siderosis superficial fue leve en el 4 % (38/898), moderada en el 1 % (8/898) y grave en el 0.4 % (4/898). Entre los pacientes tratados con LEQEMBI, la tasa de AIRA-E radiográfico grave fue más alta en los homocigotos de ApoE ε4 5 % (7/141), en comparación con los heterocigotos 0.4 % (2/479) o no portadores 0 % (0/278). Entre los pacientes tratados con LEQEMBI, la tasa de AIRA-H radiográfico grave fue más alta en los homocigotos de ApoE ε4 13.5 % (19/141), en comparación con los heterocigotos 2.1 % (10/479) o no portadores 1.1 % (3/278)

### Hemorragia intracerebral

Se reportó hemorragia intracerebral de más de 1 cm de diámetro en el 0.7 % (6/898) de los pacientes en el Estudio 2 después del tratamiento con LEQEMBI, en comparación con el 0.1 % (1/897) con placebo. Se han observado eventos mortales de hemorragia intracerebral en pacientes que recibieron LEQEMBI.

### *Medicamentos antitrombóticos concomitantes*

En el Estudio 2, se permitió el uso inicial de medicamentos antitrombóticos (aspirina, otros antiplaquetarios o anticoagulantes) si el paciente recibía una dosis estable. La mayoría de las exposiciones a medicamentos antitrombóticos fue a la aspirina. Los medicamentos antitrombóticos no aumentaron el riesgo de AIRA con LEQEMBI. La incidencia de hemorragia intracerebral fue del 0.9 % (3/328 pacientes) en pacientes que

recibían LEQEMBI con un medicamento antitrombótico concomitante al momento del evento, en comparación con el 0.6 % (3/545 pacientes) en aquellos que no recibían un antitrombótico. Los pacientes que recibieron LEQEMBI con un anticoagulante solo o combinado con un medicamento antiplaquetario o aspirina tuvieron una incidencia de hemorragia intracerebral del 2.5 % (2/79 pacientes) en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron placebo.

Debido a que se han observado hemorragias intracerebrales de más de 1 cm de diámetro en pacientes que reciben LEQEMBI, se debe tener precaución adicional al considerar la administración de anticoagulantes o un agente trombolítico (p. ej., activador de plasminógeno tisular) a un paciente que ya está siendo tratado con LEQEMBI.

### *Otros factores de riesgo de hemorragia intracerebral*

Se excluyó a los pacientes de la inscripción en el Estudio 2 por hallazgos de imágenes neurológicas que indicaron un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral. Estos incluyeron hallazgos indicativos de angiopatía amiloide cerebral (hemorragia cerebral previa de más de 1 cm en su diámetro mayor, más de 4 microhemorragias, siderosis superficial, edema vasogénico) u otras lesiones (aneurisma, malformación vascular) que podrían aumentar potencialmente el riesgo de hemorragia intracerebral.

La presencia de un alelo de ApoE  $\epsilon$ 4 también está asociada con la angiopatía amiloide cerebral, que tiene un mayor riesgo de hemorragia intracerebral.

Se debe tener precaución al considerar el uso de LEQEMBI en pacientes con factores que indican un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral y, en particular, en pacientes que necesitan recibir terapia anticoagulante.

### Guía de monitoreo y manejo de la dosis

Las recomendaciones para la administración de la dosis en pacientes con AIRA-E dependen de los síntomas clínicos y la severidad radiográfica [*consulte Posología y administración (2.3)*]. Las recomendaciones para la administración de la dosis en pacientes con AIRA-H dependen del tipo de AIRA-H y de la severidad radiográfica [*consulte Posología y administración (2.3)*]. Utilice el criterio clínico al considerar si se debe continuar con la administración de dosis en pacientes con AIRA-E recurrente.

Se recomienda la IRM cerebral de referencia y el monitoreo periódico con IRM [*consulte Posología y administración (2.3)*]. Se recomienda mejorar la vigilancia clínica de AIRA durante las primeras 14 semanas de tratamiento con LEQEMBI. Si un paciente experimenta síntomas que sugieren la presencia de AIRA, se debe realizar una evaluación clínica, incluida una IRM, si se indica. Si se observa AIRA en la IRM, se debe realizar una evaluación clínica minuciosa antes de continuar el tratamiento.

No hay experiencia en pacientes que continuaron con la administración de la dosis hasta el AIRA-E sintomático o hasta el AIRA-E asintomático pero radiográficamente severo. Existe experiencia limitada en pacientes que continuaron con la administración de dosis hasta lograr AIRA-E asintomático pero radiográficamente leve a moderado. Existen datos limitados en cuanto a la administración de dosis a pacientes que experimentaron AIRA-E recurrente.

Alzheimer's Network for Treatment and Diagnostics (ALZ-NET) es un registro voluntario de pacientes inscritos por proveedores de atención médica, que recopila información sobre tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, incluido LEQEMBI. Los proveedores pueden obtener información sobre el registro en [www.alz-net.org](http://www.alz-net.org) o comunicarse con [alz-net@acr.org](mailto:alz-net@acr.org).

## 5.2 Reacciones de hipersensibilidad

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad, incluidos angioedema, broncoespasmo y anafilaxia, en pacientes tratados con LEQEMBI. Discontinúe la infusión de inmediato ante la primera observación de cualquier signo o síntoma que sea congruente con una reacción de hipersensibilidad e inicie la terapia adecuada. LEQEMBI está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave al lecanemab-irmb o a cualquiera de los excipientes de LEQEMBI.

## 5.3 Reacciones relacionadas con la infusión

En el Estudio 2, se observaron reacciones relacionadas con la infusión en el 26 % (237/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI en comparación con el 7 % (66/897) de los pacientes que recibieron placebo; y la mayoría (75 %, 178/237) se produjo con la primera infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron, en su mayoría, de gravedad leve (69 %) o moderada (28 %). Las reacciones relacionadas con la infusión provocaron interrupciones en el 1 % (12/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI. Los síntomas de reacciones relacionadas con la infusión incluyen fiebre y síntomas similares a los de la gripe (escalofríos, dolores generalizados, temblores y dolor articular), náuseas, vómitos, hipotensión, hipertensión y desaturación de oxígeno.

Después de la primera infusión en el Estudio 1, el 38 % de los pacientes tratados con LEQEMBI tuvieron una disminución transitoria de los recuentos de linfocitos a menos de  $0.9 \times 10^9/l$  en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo, y el 22 % de los pacientes tratados con LEQEMBI tuvieron un aumento transitorio de los recuentos de neutrófilos a más de  $7.9 \times 10^9/l$  en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo. No se obtuvieron recuentos de linfocitos y neutrófilos después de la primera infusión en el Estudio 2.

En el caso de una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de infusión puede reducirse, o interrumpirse, y se puede iniciar la terapia adecuada según esté clínicamente indicado. Se puede considerar el tratamiento profiláctico con antihistamínicos, acetaminofén, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides antes de futuras infusiones.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la etiqueta:

- Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se ha evaluado la seguridad de LEQEMBI en 2090 pacientes que recibieron al menos una dosis de LEQEMBI. En los Estudios 1 y 2 en pacientes con enfermedad de Alzheimer, 1059 pacientes recibieron 10 mg/kg de LEQEMBI cada dos semanas [*consulte Estudios clínicos (14)*]. De estos 1059 pacientes, el 50 % eran mujeres, el 79 % eran blancos, el 15 % eran asiáticos, el 12 % eran de origen étnico hispano o latino y el 2 % eran

afroamericanos. La media de edad al momento del ingreso en el estudio fue de 72 años (rango de 50 a 90 años).

En el período combinado doble ciego, controlado con placebo y el período de extensión a largo plazo de los Estudios 1 y 2, 1604 pacientes recibieron LEQEMBI durante al menos 6 meses, 1261 pacientes durante al menos 12 meses y 965 pacientes durante 18 meses.

En el período doble ciego, controlado con placebo en el Estudio 1, los pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa en el 15 % de los pacientes tratados con LEQEMBI, en comparación con el 6 % de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2, los pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa en el 7 % de los pacientes tratados con LEQEMBI, en comparación con el 3 % de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 1, la reacción adversa más frecuente que provocó la discontinuación de LEQEMBI fueron las reacciones relacionadas con la infusión que provocaron la interrupción en el 2 % (4/161) de los pacientes tratados con LEQEMBI, en comparación con el 1 % (2/245) de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2, la reacción adversa más frecuente que provocó la discontinuación de LEQEMBI fueron las microhemorragias AIRA-H, que provocaron la interrupción en el 2 % (15/898) de los pacientes tratados con LEQEMBI, en comparación con <1 % (1/897) de los pacientes que recibieron placebo.

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas que se reportaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con LEQEMBI y al menos con un 2 % de frecuencia más que en los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 1.

**Tabla 4: Reacciones adversas reportadas en al menos el 5 % de los pacientes tratados con LEQEMBI 10mg/kg cada dos semanas y al menos un 2 % más altas (mayor frecuencia) que con el placebo en el Estudio 1**

<b>Reacción adversa</b>	<b>LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas n = 161%</b>	<b>Placebo n = 245%</b>
Reacciones relacionadas con la infusión	20	3
Dolor de cabeza	14	10
AIRA-E	10	1
Tos	9	5

<b>Reacción adversa</b>	<b>LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas n = 161%</b>	<b>Placebo n = 245%</b>
Diarrea	8	5

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas que se reportaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con LEQEMBI y al menos con un 2 % de mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 2.

**Tabla 5: Reacciones adversas reportadas en al menos el 5 % de los pacientes tratados con LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas y al menos un 2 % más altas (mayor frecuencia) que con el placebo en el Estudio 2**

<b>Reacción adversa</b>	<b>LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas n = 898%</b>	<b>Placebo n = 897%</b>
Reacciones relacionadas con la infusión	26	7
AIRA -H	14	8
AIRA -E	13	2
Dolor de cabeza	11	8
Siderosis superficial del sistema nervioso central	6	3
Erupción <sup>1</sup>	6	4
Náuseas y vómitos	6	4

<sup>1</sup> La erupción incluye acné, eritema, erupción en el lugar de la infusión, erupción en el lugar de inyección, erupción, erupción eritematosa, erupción prurítica, reacciones cutáneas y urticaria.

### Reacciones adversas menos frecuentes

El 3 % de los pacientes tratados con LEQEMBI presentó fibrilación auricular, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 1, se reportó linfopenia o disminución del recuento de linfocitos en el 4 % de los pacientes tratados con LEQEMBI después de la primera dosis, en comparación con menos del 1 % de los pacientes que recibieron placebo [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]; los linfocitos no se midieron después de la primera dosis en el Estudio 2.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el uso de LEQEMBI en mujeres embarazadas para evaluar un riesgo asociado con el fármaco de anomalías congénitas importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. No se han realizado estudios en animales para evaluar la posible toxicidad reproductiva o del desarrollo de LEQEMBI.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de lecanemab-irmb en la leche materna, los efectos en el bebé lactante ni los efectos del fármaco en la producción de leche. Los datos publicados de otros anticuerpos monoclonales generalmente indican un bajo pasaje de anticuerpos monoclonales a la leche materna y una exposición sistémica limitada en el lactante. Se desconocen los efectos de esta exposición limitada. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir LEQEMBI y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a LEQEMBI o a la afección materna subyacente.

## **8.4 Uso pediátrico**

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de LEQEMBI en pacientes pediátricos.

## **8.5 Uso geriátrico**

En los Estudios 1 y 2, la edad de los pacientes expuestos a LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas (n = 1059) osciló entre 50 y 90 años, con una edad media de 72 años; el 81 % tenía 65 años o más y el 39 % tenía 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la seguridad o efectividad de LEQEMBI entre pacientes de 65 años de edad o más y pacientes adultos más jóvenes.

# **11 DESCRIPCIÓN**

Lecanemab-irmb es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) dirigido contra formas solubles e insolubles agregadas de beta amiloide y se expresa en una línea celular de ovario de hámster chino. Lecanemab-irmb tiene un peso molecular aproximado de 150 kDa.

La inyección de LEQEMBI (lecanemab-irmb) es una solución sin conservantes, estéril, transparente a opalescente e incolora a amarillo claro para uso intravenoso por infusión después de la dilución. LEQEMBI se suministra en viales de dosis única disponibles en concentraciones de 500 mg/5 ml (100 mg/ml) o 200 mg/2 ml (100 mg/ml).

Cada ml de solución contiene 100 mg de lecanemab-irmb y clorhidrato de arginina (42.13 mg), histidina (0.18 mg), clorhidrato de histidina monohidratado (4.99 mg), polisorbato 80 (0.50 mg) y agua para inyección a un pH aproximado de 5.0.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Lecanemab-irmb es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) dirigido contra formas solubles e insolubles agregadas de beta amiloide. La acumulación de placas beta amiloide en el cerebro es una característica fisiopatológica definitoria de la enfermedad de Alzheimer. LEQEMBI reduce las placas beta amiloide, según lo evaluado en el Estudio 1 y el Estudio 2 [*consulte Estudios clínicos (14)*].

### 12.2 Farmacodinámica

#### Efecto de LEQEMBI en la patología beta amiloide

Se evaluó el efecto de LEQEMBI en los niveles de placas beta amiloide en el cerebro mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones (TEP). La señal de TEP se cuantificó utilizando tanto la tasa de valores estándar de absorción (SUVR, por sus siglas en inglés) como la escala Centiloid para estimar los niveles de placa beta amiloide en compuestos de áreas cerebrales que se espera que se vean ampliamente afectadas por la patología de la enfermedad de Alzheimer (cortezas frontales, parietales, temporales laterales, sensitivomotoras y cinguladas anteriores y posteriores), en comparación con una región cerebral que se espera que se mantenga libre de dicha patología (cerebelo).

LEQEMBI redujo la placa beta amiloide de manera dependiente de la dosis y del tiempo en el estudio de determinación de dosis (Estudio 1) y de manera dependiente del tiempo en el estudio de régimen de administración de dosis única (Estudio 2) en comparación con el placebo [*consulte Estudios clínicos (14)*].

En el Estudio 1, el tratamiento con LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas redujo los niveles de placa beta amiloide en el cerebro, lo que produjo reducciones en la SUVR mediante TEP en comparación con el placebo en las Semanas 53 y 79 ( $p < 0.0001$ ). La magnitud de la reducción dependió del tiempo y de la dosis.

Durante un período fuera del tratamiento en el Estudio 1 (intervalo de 9 a 59 meses; media de 24 meses), los valores de SUVR y Centiloid comenzaron a aumentar con una tasa de incremento media de 2.6 centiloides/año; sin embargo, se mantuvo la diferencia de tratamiento en relación con el placebo al final del período doble ciego, controlado con placebo en el Estudio 1.

En el Estudio 2, el tratamiento con LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas redujo los niveles de placa beta amiloide en el cerebro, lo que produjo reducciones en comparación con el placebo a partir de la Semana 13 y continuó hasta la Semana 79 ( $p < 0.0001$ ).

Se observó un aumento en la proporción de A $\beta$ 42/40 en plasma (Tabla 6) y A $\beta$ [1-42] en CSF con la administración de dosis de LEQEMBI de 10 mg/kg cada dos semanas en comparación con el placebo.

#### Efecto de LEQEMBI en la tauopatía

Se observó una reducción de p-tau181 en plasma (Tabla 6), p-tau181 en CSF y t-tau en CSF con LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas en comparación con el placebo.

**Tabla 6: Efecto de LEQEMBI en A $\beta$ 42/40 en plasma y p-tau181 en plasma en el Estudio 1 y el Estudio 2**

Criterios de valoración de biomarcadores	Estudio 1		Estudio 2	
	LEQEMBI 10 mg/ kg cada dos semanas	Placebo	LEQEMBI 10 mg/ kg cada dos semanas	Placebo
<b>Plasma A<math>\beta</math>42/40<sup>2</sup></b>	n = 43	n = 88	n = 797	n = 805
Valor de inicio medio	0.0842	0.0855	0.088	0.088
Cambio medio ajustado con respecto al inicio en el Mes 18 <sup>3</sup>	0.0075	0.0021	0.008	0.001
Diferencia con el placebo	0.0054 (p = 0.0036) <sup>1</sup>		0.007 (p<0.0001) <sup>1</sup>	
<b>Plasma p-tau181 (pg/mL)<sup>2</sup></b>	n = 84	n = 179	n = 746	n = 752
Valor de inicio medio	4.6474	4.435	3.696	3.740
Cambio medio ajustado con respecto al inicio en el Mes 18 <sup>3</sup>	-1.1127	0.0832	-0.575	0.201
Diferencia con el placebo	-1.1960 (p<0.0001) <sup>1</sup>		-0.776 (p<0.0001) <sup>1</sup>	

N es el número de pacientes con valor inicial.

<sup>1</sup> Los valores p no se controlaron estadísticamente para comparaciones múltiples.

<sup>2</sup> Los resultados deben interpretarse con precaución debido a las incertidumbres en el bioanálisis.

<sup>3</sup> El Mes 18 representa la Semana 79 en el Estudio 1 y la Semana 77 en el Estudio 2

Se realizó un subestudio en el Estudio 2 para evaluar el efecto de LEQEMBI en los ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau mediante TEP (marcador <sup>18</sup>F-MK6240). La señal de TEP se cuantificó utilizando el método de SUVR para estimar los niveles cerebrales de tau en las regiones cerebrales que se esperaba que se vieran afectadas por la patología de la enfermedad de Alzheimer (sustancia gris cerebral completa, metatemporal, frontal, cingulada, parietal, occipital, temporal medial y temporal) en la población del estudio en comparación con una región cerebral que se esperaba que estuviera libre de dicha patología (cerebelo). El cambio medio ajustado con respecto al inicio en la SUVR mediante TEP de tau, en relación con el placebo, estuvo a favor de LEQEMBI en las regiones temporal medial (p<0.01), temporal meta (p<0.05) y temporal (p<0.05). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las regiones de la sustancia gris cerebral completa, frontal, cingulada, parietal u occipital.

### Relaciones exposición-respuesta

Los análisis de exposición-respuesta basados en el modelo demostraron que las exposiciones más altas al lecanemab-irmb se asociaron con una mayor reducción en el deterioro clínico en la suma de casillas de la escala de Evaluación de Demencia Clínica (CDR-SB, por sus siglas en inglés) y la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer: subescala cognitiva 14 (ADAS-Cog14, por sus siglas en inglés).

Además, las exposiciones más altas al lecanemab-irmb se asociaron con una mayor reducción en la placa beta amiloide. También se observó una asociación entre la reducción de la placa beta amiloide y el deterioro clínico en CDR-SB y ADAS-Cog14.

Las exposiciones más altas al lecanemab-irmb también se asociaron con un mayor aumento en la proporción de A $\beta$ 42/40 en plasma y una mayor reducción en p-tau181 en plasma.

### **12.3 Farmacocinética**

Las concentraciones en estado estacionario de lecanemab-irmb se alcanzaron después de 6 semanas de 10 mg/kg

administrados cada 2 semanas y la acumulación sistémica fue de 1.4 veces. La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de concentración plasmática-tiempo de lecanemab-irmb aumentaron de manera proporcional a la administración de la dosis en la determinación de dosis de 0.3 a 15 mg/kg después de una dosis única.

### Distribución

El valor medio (IC del 95 %) para el volumen de distribución central en estado estacionario es 3.24 (3.18 a 3.30) l.

### Eliminación

Lecanemab-irmb se degrada por las enzimas proteolíticas de la misma manera que las IgG endógenas. La depuración de lecanemab-irmb (IC del 95 %) es 0.370 (0.353 a 0.384) l/día. La semivida terminal es de 5 a 7 días.

### Poblaciones específicas

Se halló que el sexo, el peso corporal y la albúmina afectan la exposición al lecanemab-irmb. Sin embargo, ninguna de estas covariables fue clínicamente significativa.

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se realizaron estudios clínicos para evaluar la farmacocinética de lecanemab-irmb en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Lecanemab-irmb se degrada por las enzimas proteolíticas y no se espera que se someta a eliminación renal o metabolismo por enzimas hepáticas.

## **12.6 Inmunogenicidad**

La incidencia observada de anticuerpos contra el fármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en otros estudios, incluidos los de lecanemab-irmb o de otros productos de lecanemab.

Durante el período de tratamiento de 18 meses del Estudio 1, 63/154 (40.9 %) de los pacientes tratados con LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas desarrollaron anticuerpos contra el lecanemab-irmb. De estos pacientes, se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el lecanemab-irmb en 16/63 (25.4 %) pacientes. Sin embargo, los ensayos utilizados para medir los anticuerpos contra el lecanemab-irmb y los anticuerpos neutralizantes están sujetos a interferencia por las concentraciones séricas de lecanemab, lo que posiblemente resulte en una subestimación de la incidencia de la formación de anticuerpos. Por lo tanto, no hay suficiente información para caracterizar los efectos de los anticuerpos contra el lecanemab-irmb en la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o efectividad de LEQEMBI.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogenicidad, mutagénesis, reducción de la fertilidad

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

#### Mutagénesis

No se han realizado estudios de genotoxicidad

#### Reducción de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos del lecanemab-irmb en la fertilidad masculina o femenina. No se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos de machos o hembras en un estudio de toxicidad intravenosa de 39 semanas en monos a los que se les administró lecanemab-irmb semanalmente en dosis de hasta 100 mg/kg. La dosis más alta probada se asoció con exposiciones plasmáticas ( $C_{ave}$ ) aproximadamente 27 veces superiores a las de los seres humanos, a la dosis humana recomendada (10 mg/kg cada dos semanas).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de LEQEMBI en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (Estudio 1, NCT01767311; Estudio 2 NCT03887455) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (pacientes con presencia confirmada de patología amiloide y deterioro cognitivo leve [64 % de los pacientes en el Estudio 1; 62 % de los pacientes en el Estudio 2] o estadio de demencia leve de la enfermedad [36 % de los pacientes en el Estudio 1; 38 % de los pacientes en el Estudio 2], compatible con los estadios 3 y 4 de la enfermedad de Alzheimer). En ambos estudios, los pacientes se inscribieron con un puntaje global de Evaluación de Demencia Clínica (CDR, por sus siglas en inglés) de 0.5 o 1.0 y un puntaje de Cuadro de memoria de 0.5 o más. Todos los pacientes tenían un puntaje de  $\geq 22$  y  $\leq 30$  en el Mini examen del estado mental (MMSE, por sus siglas en inglés) y tenían un deterioro objetivo en la memoria episódica, según lo indicado por al menos 1 desviación estándar por debajo de la media ajustada por edad en la Escala de memoria Wechsler lógica-IV (subescala) (WMS-IV LMII, por sus siglas en inglés). Los pacientes se inscribieron con o sin terapias concomitantes aprobadas (inhibidores de la colinesterasa y el antagonista N-metil-D- aspartato memantina) para la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes de cada estudio podían inscribirse en una extensión opcional a largo plazo.

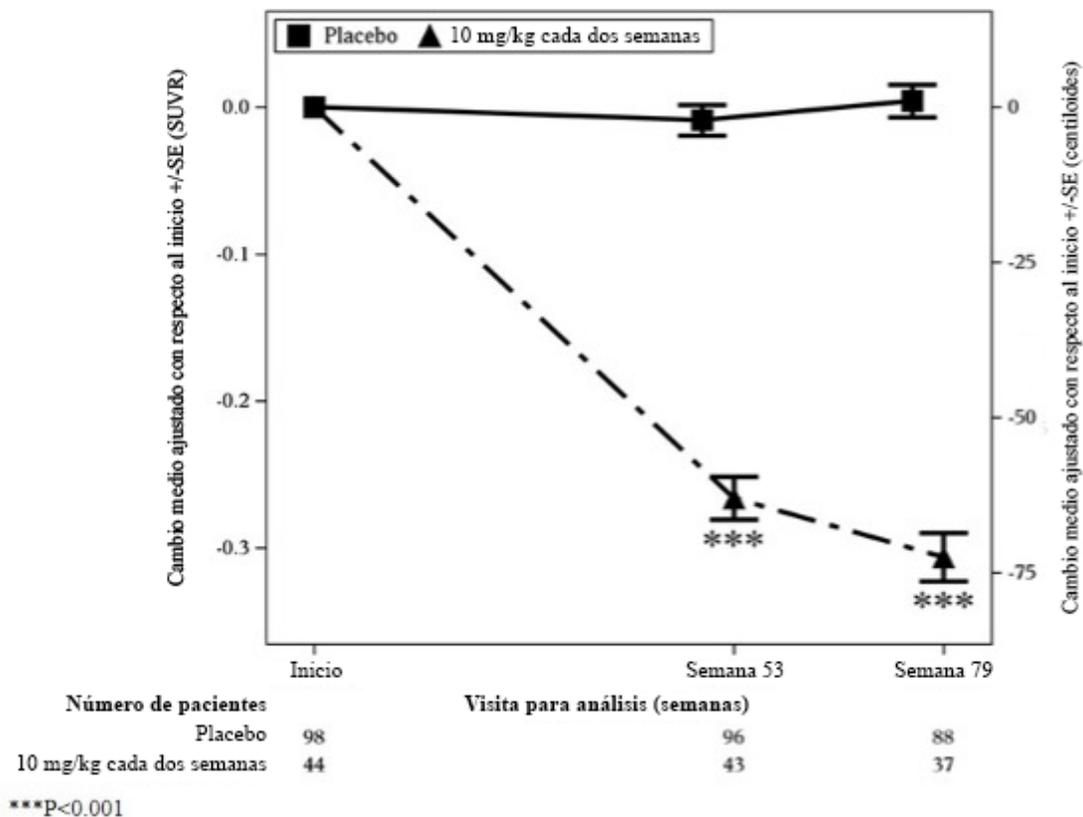
#### Estudio 1

En el Estudio 1, 856 pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 5 dosis (161 de los cuales fueron aleatorizados al régimen de administración de dosis recomendado de 10 mg/kg cada dos semanas) de LEQEMBI o placebo (n = 247). Del número total de pacientes aleatorizados, el 71.4 % eran portadores de ApoE  $\epsilon 4$  y el 28.6 % eran no portadores de ApoE  $\epsilon 4$ . Durante el estudio, se enmendó el protocolo para que ya no se aleatorizara a los portadores de ApoE  $\epsilon 4$  al grupo de dosis de 10 mg/kg cada dos semanas. Los portadores de ApoE  $\epsilon 4$  que habían estado recibiendo 10 mg/kg de LEQEMBI cada dos semanas durante 6 meses o menos fueron suspendidos del fármaco del estudio. Como resultado, en el grupo de LEQEMBI 10 mg/kg cada dos

semanas, el 30.3 % de los pacientes eran portadores de ApoE  $\epsilon$ 4 y el 69.7 % eran no portadores de ApoE  $\epsilon$ 4. Al inicio, la media de edad de los pacientes aleatorizados fue de 71 años, con un rango de 50 a 90 años. El cincuenta por ciento de los pacientes eran hombres y el 90 % eran blancos.

En el Estudio 1, se inscribió a un subgrupo de 315 pacientes en el subestudio de TEP de amiloide; de estos, 277 se evaluaron en la Semana 79. Los resultados del subestudio de TEP de beta amiloide se describen en la Figura 1 y la Tabla 7. Los biomarcadores plasmáticos se describen en la Tabla 5.

**Figura 1: Reducción de la placa beta amiloide cerebral (cambio medio ajustado con respecto al inicio en el compuesto de la TEP con beta amiloide, SUVR y centiloides) en el Estudio 1**



**Tabla 7: Resultados de la TEP con beta amiloide en el Estudio 1**

Criterios de valoración de biomarcadores	LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas	Placebo
<b>Compuesto de la TEP con beta amiloide, SUVR</b>	n = 44	n = 98
Valor de inicio medio	1.373	1.402
Cambio medio ajustado con respecto al inicio en la Semana 79	-0.306	0.004
Diferencia con el placebo	-0.310 (p<0.001) <sup>1</sup>	
<b>TEP con beta amiloide, centiloides</b>	n = 44	n = 98
Valor de inicio medio	78.0	84.8
Cambio medio ajustado con respecto al inicio en la Semana 79	-72.5	1.0
Diferencia con el placebo	-73.5 (p<0.001) <sup>1</sup>	

N es el número de pacientes con valor inicial.

<sup>1</sup> Los valores p no se controlaron estadísticamente para comparaciones múltiples.

El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en un puntaje compuesto ponderado que consiste en ítems seleccionados de la suma de casillas de la Escala de clasificación clínica de demencia (CDR-SB), MMSE y la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer: subescala cognitiva 14 (ADAS-Cog 14) en la Semana 53. LEQEMBI tuvo una probabilidad del 64 % de enlentecimiento del progreso del 25 % o más en el criterio de valoración principal en relación con el placebo en la Semana 53, lo cual no cumplió con el criterio de éxito preespecificado del 80 %.

Los criterios de valoración de eficacia secundarios clave incluyeron el cambio con respecto al inicio en el compuesto de SUVR mediante TEP con amiloide en la Semana 79 y el cambio con respecto al inicio en la CDR-SB y la ADAS-Cog14 en la Semana 79. Los resultados de las evaluaciones clínicas mostraron menos cambios con respecto al inicio en los puntajes de CDR-SB y ADAS-Cog 14 en la Semana 79 en el grupo de LEQEMBI que en los pacientes que recibían placebo (CDR-SB: -0.40 [26 %], IC del 90 % [-0.82, 0.03]; ADAS-Cog 14: -2.31 [47 %], IC del 90 % [-3.91, -0.72]).

Después del período doble ciego, controlado con placebo de 79 semanas del Estudio 1, los pacientes podían inscribirse en un período de extensión abierto de hasta 260 semanas, que se inició después de un período sin interrupción (rango de 9 a 59 meses; media de 24 meses) sin tratamiento.

## Estudio 2

En el Estudio 2, 1795 pacientes fueron inscritos y aleatorizados 1:1 para recibir LEQEMBI 10 mg/kg o placebo una vez cada 2 semanas. Del número total de pacientes aleatorizados, el 69 % eran portadores de ApoE  $\epsilon$ 4 y el 31 % eran no portadores de ApoE  $\epsilon$ 4. En general, la mediana de edad de los pacientes fue de 72 años, con un rango de 50 a 90 años. El 52 % eran mujeres, y 1381 (77 %) eran de raza blanca, 303 (17 %) eran asiáticos y 47 (3 %) eran de raza negra.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con el subgrupo clínico (deterioro cognitivo leve o etapa de demencia leve de la enfermedad); la presencia o ausencia de terapias concomitantes aprobadas para la enfermedad de Alzheimer al inicio (inhibidores de la colinesterasa y el antagonista de N-metil-D-aspartato memantina); estado del portador de ApoE  $\epsilon$ 4 y región geográfica.

El principal criterio de valoración de la eficacia fue el cambio desde el inicio a los 18 meses en la CDR-SB. Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron el cambio desde el inicio a los 18 meses para las siguientes medidas: tomografía por emisión de positrones (TEP) para amiloide utilizando la escala Centiloid, ADAS-Cog14 y estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer: Escala de actividades cotidianas para el deterioro cognitivo leve (ECEA-AC).

El tratamiento con LEQEMBI cumplió con el criterio de valoración principal y redujo el deterioro clínico en la escala cognitiva y funcional global, CDR-SB, en comparación con el placebo a los 18 meses (-0.45 [-27 %],  $p < 0.0001$ ).

También se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) entre los grupos de tratamiento en los resultados de ADAS-Cog14 y ADCS MCI-ADL a los 18 meses, como se presenta en la Tabla 8.

Tanto los portadores de ApoE  $\epsilon$ 4 como los no portadores de ApoE  $\epsilon$ 4 mostraron diferencias de tratamiento estadísticamente significativas para el criterio de valoración principal y todos los criterios de valoración secundarios. En un análisis exploratorio de subgrupos de homocigotos de ApoE  $\epsilon$ 4, que representaron el 15 % de la población del ensayo, no se observó un efecto del tratamiento con el tratamiento con LEQEMBI en el criterio de valoración principal, CDR-SB, en comparación con el placebo, aunque se observaron efectos del tratamiento que favorecieron a LEQEMBI para los criterios de valoración clínicos secundarios, ADAS-Cog 14 y ADCS MCI-

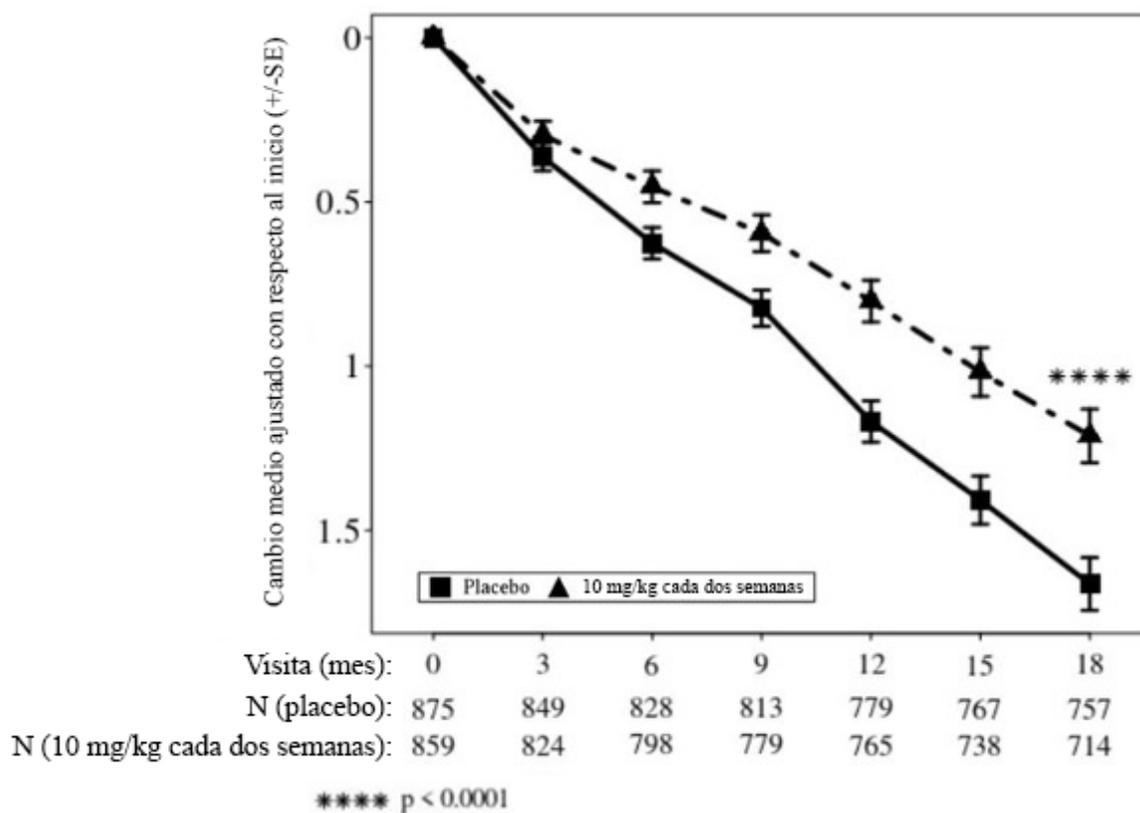
ADL. Los efectos del tratamiento en los biomarcadores relevantes para la enfermedad (TEP con beta amiloide, relación A $\beta$ 42/40 en plasma, p-tau 181 en plasma) también favorecieron a LEQEMBI en el subgrupo homocigótico ApoE  $\epsilon$ 4.

A partir de los seis meses, en todos los aspectos temporales, el tratamiento con LEQEMBI mostró cambios estadísticamente significativos en el criterio de valoración primario y en todos los criterios de valoración secundarios clave desde el inicio en comparación con el placebo. Consulte la Figura 2.

**Tabla 8: Resultados para CDR-SB, ADAS-Cog14 y ADCS MCI-ADL en el Estudio 2**

<b>Criterios de valoración clínicos</b>	<b>LEQEMBI 10 mg/kg cada dos semanas</b>	<b>Placebo</b>
<b>CDR-SB</b>	n = 859	n = 875
Valor de inicio medio	3.17	3.22
Cambio medio ajustado con respecto al inicio en el Mes 18 (%)	1.21 -0.45 (-27%)	1.66
Diferencia con el placebo	(p<0.0001)	
<b>ADAS-Cog14</b>	n = 854	n = 872
Valor de inicio medio	24.45	24.37
Cambio medio ajustado con respecto al inicio en el Mes 18 (%)	4.140 -1.442 (-26%)	5.581
Diferencia con el placebo	(p=0.00065)	
<b>ADCS MCI-ADL</b>	n = 783	n = 796
Valor de inicio medio	41.2	40.9
Cambio medio ajustado con respecto al inicio en el Mes 18 (%)	-3.5 (-37%) 2.0 (p<0.0001)	-5.5
Diferencia con el placebo		

**Figura 2: Cambio medio ajustado con respecto al inicio en la CDR-SB en el Estudio 2**



## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Cómo se suministra

La inyección de LEQEMBI (lecanemab-irmb) es una solución sin conservantes, estéril, transparente a opalescente e incolora a amarillo claro. La presentación de LEQEMBI es de un vial por caja de carton, de la siguiente manera:

Vial de dosis única de 500 mg/5 ml (100 mg/ml) (con tapa a presión blanca):

NDC 62856 215-01

Vial de dosis única de 200 mg/2 ml (100 mg/ml) (con tapa a presión gris oscuro):

NDC 62856-212-01

### 16.2 Almacenamiento y manipulación

#### Vial sin abrir

- Almacenar en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
- Almacenar en la caja original para protegerlo de la luz.
- No congelar ni agitar.

#### Solución diluida

Para el almacenamiento de la solución para infusión diluida, *consulte Posología y administración (2.5)*.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente y/o al cuidador que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

#### Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide

Informar a los pacientes que LEQEMBI puede causar anomalías de imagen relacionadas con el amiloide o “AIRA”. Se suele presentar como una inflamación temporal en ciertas zonas del cerebro que normalmente se resuelve con el tiempo. Algunas personas también pueden tener pequeños puntos de sangrado en o dentro de la superficie del cerebro. Informe a los pacientes que la mayoría de las personas con hinchazón en áreas del cerebro no experimentan síntomas; sin embargo, algunas personas pueden experimentar síntomas como dolor de cabeza, confusión, mareos, cambios en la visión, náuseas, afasia, debilidad o convulsiones. Indique a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si aparecen estos síntomas. Informe a los pacientes que se han presentado eventos de hemorragia intracerebral de más de 1 cm de diámetro con poca frecuencia en pacientes que reciben LEQEMBI y que el uso de anticoagulantes o medicamentos trombolíticos mientras se recibe LEQEMBI puede aumentar el riesgo de sangrado en el cerebro. Notifique a los pacientes que su proveedor de atención médica realizará una IRM para monitorear el AIRA [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Informe a los pacientes que, si bien se puede producir AIRA en cualquier paciente tratado con LEQEMBI, hay un aumento del riesgo en pacientes homocigotos de ApoE ε4 y que las pruebas para determinar el estado de ApoE ε4 deben realizarse antes del inicio del tratamiento para informar el riesgo de desarrollar AIRA. Antes de la prueba, converse con los pacientes sobre el riesgo de desarrollar AIRA en todos los genotipos y las implicaciones de los resultados de las pruebas genéticas. Informe a los pacientes que si no se realizan las

pruebas, no se puede determinar si son homocigotos de ApoE ε4 y tienen un mayor riesgo de desarrollar AIRA.

#### Registro de pacientes

Informe a los pacientes que Alzheimer's Network for Treatment and Diagnostics (ALZ- NET) es un registro voluntario de pacientes inscritos por proveedores de atención médica que recopila información sobre tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, incluido LEQEMBI. Anime a los pacientes a participar en el registro ALZ-NET [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

#### Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes de que se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidos angioedema y anafilaxia, en pacientes tratados con LEQEMBI. Aconseje a los pacientes que consulten de inmediato la atención médica si experimentan algún síntoma de reacción de hipersensibilidad grave o severa [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Informe a los pacientes sobre el posible riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, que pueden incluir síntomas similares a los de la gripe, náuseas, vómitos y cambios en la presión arterial, la mayoría de los cuales ocurren con la primera infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Fabricado por:

Eisai Inc.

Nutley, NJ 07110

Licencia de los EE. UU. N.º 1862

LEQEMBI® es una marca comercial registrada de Eisai R&D Management Co., Ltd.

© 2023 Eisai Inc. y Biogen

**GUÍA DEL MEDICAMENTO**  
**Inyección de LEQEMBI® (lecanemab-irmb),**  
**para uso intravenoso**

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEQEMBI?**

**LEQEMBI puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

- **Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide o “AIRA”. El AIRA es un efecto secundario que no suele causar síntomas, pero pueden producirse síntomas graves.** El AIRA se suele observar como una inflamación temporal en ciertas zonas del cerebro que normalmente se resuelve con el tiempo. Algunas personas también pueden tener pequeños puntos de sangrado dentro o sobre la superficie cerebral y, con poca frecuencia, pueden producirse áreas más grandes de sangrado. La mayoría de las personas con este tipo de inflamación en el cerebro no presentan síntomas; sin embargo, algunas personas pueden tener síntomas, como:
  - dolor de cabeza
  - náuseas
  - confusión
  - dificultad para caminar
  - mareos
  - convulsiones
  - cambios en la vista

Algunas personas tienen un factor de riesgo genético (portadores del gen apolipoproteína homocigosis E) que puede provocar un aumento del riesgo de AIRA. Consulte a su proveedor de atención médica sobre realizarse pruebas para ver si tiene este factor de riesgo.

Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de desarrollar áreas más grandes de hemorragia en el cerebro en pacientes que toman LEQEMBI. Consulte a su proveedor de atención médica para ver si está tomando algún medicamento que aumente este riesgo.

Su proveedor de atención médica le pedirá que se realice imágenes por resonancia magnética (IRM) antes y durante su tratamiento con LEQEMBI para comprobar si tiene AIRA.

**Llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano si tiene alguno de los síntomas mencionados anteriormente.**

**¿Qué es LEQEMBI?**

LEQEMBI es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a personas con la enfermedad de Alzheimer. Se desconoce si LEQEMBI es seguro o eficaz en niños.

**No reciba LEQEMBI si experimenta lo siguiente:**

- Ha tenido reacciones alérgicas graves a lecanemab-irmb o a cualquiera de los componentes de LEQEMBI. Consulte el final de esta Guía del Medicamento para revisar la lista completa de ingredientes de LEQEMBI.

**Antes de recibir LEQEMBI, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:**

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si LEQEMBI podría causarle daño a su bebé en gestación. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante su tratamiento con LEQEMBI.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si lecanemab-irmb (el ingrediente activo de LEQEMBI) pasa a la leche materna. Consulte a su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé mientras usted recibe LEQEMBI.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos con o sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Especialmente, informe a su proveedor de atención médica si toma medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (medicamentos antitrombóticos, como la aspirina). Si no está seguro, consulte a su proveedor de atención médica para obtener una lista de estos medicamentos.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.

**¿Cómo recibiré LEQEMBI?**

- LEQEMBI es administrado por un proveedor de atención médica a través de una aguja colocada en una vena del brazo (infusión intravenosa (i.v.)).
- LEQEMBI se administra cada 2 semanas. Cada infusión durará aproximadamente 1 hora.
- Si se salta una infusión de LEQEMBI, debe recibir la siguiente dosis lo antes posible.

## ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LEQEMBI?

**LEQEMBI puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

**Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEQEMBI?”**

- **Reacciones alérgicas graves.** Se ha producido hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua, urticaria y dificultad para respirar durante una infusión de LEQEMBI. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma de reacciones alérgicas graves durante o después de la infusión de LEQEMBI.
- **Reacciones relacionadas con la infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión son un efecto secundario frecuente que puede ser grave. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas durante las infusiones de LEQEMBI:**
  - fiebre
  - síntomas similares a los de la gripe (escalofríos, dolores corporales, temblores y dolor articular)
  - náuseas
  - vómitos
  - mareos o aturdimiento
  - cambios en su ritmo cardíaco o sentir como si está palpitando el pecho
  - dificultad para respirar o falta de aliento

Si tiene una reacción relacionada con la infusión, su proveedor de atención médica puede administrarle medicamentos antes de las infusiones de LEQEMBI para reducir la probabilidad de que sufra una reacción relacionada con la infusión. Estos medicamentos pueden incluir antihistamínicos, medicamentos antiinflamatorios o esteroides.

**Entre los efectos secundarios más frecuentes de LEQEMBI, se incluyen los siguientes:**

- reacciones relacionadas con la infusión
- inflamación en áreas del cerebro, con o sin pequeños puntos de sangrado en la superficie del cerebro (AIRA)
- dolor de cabeza

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LEQEMBI. Para obtener más información, pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame al médico para obtener asesoramiento acerca de los efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al teléfono 1-800-FDA-1088.

## **Información general sobre el uso seguro y eficaz de LEQEMBI.**

Los medicamentos a veces se recetan para fines diferentes de los que se mencionan en la Guía del Medicamento. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre LEQEMBI que esté escrita para profesionales de la salud.

Existe un registro que reúne información sobre tratamientos para la enfermedad de Alzheimer. El registro se denomina ALZ-NET (Alzheimer's Network for Treatment and Diagnostics). Su proveedor de atención médica puede ayudarle a inscribirse en este registro.

## ¿Cuáles son los ingredientes de LEQEMBI?

**Ingrediente activo:** lecanemab-irmb.

**Ingredientes inactivos:** clorhidrato de arginina, histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polisorbato 80 y agua para inyección.

Fabricado por: Eisai Inc.

Nutley, NJ 07110

Licencia de los EE. UU. N.º 1862

LEQEMBI® es una marca comercial registrada de Eisai R&D Management Co., Ltd.

© 2023 Eisai Inc. y Biogen

Para obtener más información, visite [www.LEQEMBI.com](http://www.LEQEMBI.com) o llame al 1-888-274-2378.