

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg mogamulizumabu v 5 ml, což odpovídá 4 mg/ml.

Mogamulizumab je tvořen v ovariálních buňkách čínského křečika technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až lehce opalizující bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek POTELIGEO je indikován k léčbě dospělých pacientů s mycosis fungoides (MF) nebo Sézaryho syndromem (SS), kteří dostali alespoň jednu předchozí systémovou terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a kontrolovat lékaři se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění a smí ji podávat pouze zdravotníci v prostředí, kde je k dispozici vybavení pro resuscitaci.

Dávkování

Doporučená dávka mogamulizumabu je 1 mg/kg podávaná jako intravenózní infuze po dobu alespoň 60 minut. Podává se jednou týdně ve dnech 1, 8, 15 a 22 prvního 28denního cyklu, následně pak infuzemi každé dva týdny ve dnech 1 a 15 každého následného 28denního cyklu dogrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Přípravek POTELIGEO se má podávat v rozmezí 2 dnů kolem plánovaného dne. Pokud dojde k vynechání dávky o více než 2 dny, má se další dávka podat co nejdříve, a poté se má schéma dávkování obnovit s dávkami podávanými na základě nově naplánovaných dnů.

Premedikace antipyretiky a antihistaminiky se doporučuje pro první infuzi přípravku POTELIGEO. Pokud dojde k infuzní reakci, podejte premedikaci i při následujících infuzích přípravku POTELIGEO.

Úprava dávky

Dermatologické reakce

Pacienti, kteří dostávali mogamulizumab, zaznamenali lékovou vyrážku (léková erupce), přičemž některé případy byly těžké a/nebo závažné.

- V případě vyrážky (související s lékem) stupně závažnosti 2 nebo 3 (středně těžká nebo těžká) se musí léčba mogamulizumabem přerušit a vyrážka se má léčit odpovídajícím způsobem, dokud se nezlepší na stupeň 1 nebo nižší (lehká), kdy je možné léčbu mogamulizumabem obnovit.
- Přípravek POTELIGEO se má trvale vysadit v případě život ohrožující vyrážky (stupeň 4) (viz bod 4.4).

Reakce související s infuzí

- Infuze přípravku POTELIGEO se má dočasně přerušit v případě lehké až těžké (stupně 1-3) reakce související s infuzí a příznaky je nutné léčit. Rychlost infuze se má snížit alespoň o 50 %, když se infuze zahajuje opětovně po ústupu příznaků. Pokud se reakce objeví znovu, je třeba zvážit ukončení infuze (viz bod 4.4).
- Přípravek POTELIGEO se má trvale vysadit v případě život ohrožující reakce související s infuzí (stupeň 4) (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku POTELIGEO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy není u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy není u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávky. Použití přípravku POTELIGEO nebylo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocené (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek POTELIGEO se podává intravenózně. Podává se pouze intravenózní infuzí, v průběhu minimálně 60 minut. V případě reakce související s infuzí viz výše uvedená doporučení.

Návod k ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Dermatologické reakce

Pacienti, kteří dostávali mogamulizumab, zaznamenali lékovou vyrážku (léková erupce), přičemž některé případy byly těžké a/nebo závažné.

Pokud se mogamulizumab podává pacientům s T-buněčnými lymfomy mimo MF nebo SS, byly u méně než 1 % pacientů v klinických hodnoceních a také během období po uvedení na trh hlášeny závažné kožní reakce zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN). Některé z těchto případů byly hlášené s fatálními následky. Pacienty je nutné důkladně sledovat z hlediska příznaků, které ukazují na SJS nebo TEN. Pokud se objeví, má se podávání přípravku POTELIGEO přerušit a léčba se nemá znovu zahájit, pokud se SJS nebo TEN nevytloučí a kožní reakce neustoupí na stupeň 1 nebo méně. Pokud se objeví SJS/TEN, je třeba zahájit odpovídající léčbu. Viz bod 4.2, kde je uvedena informace o úpravě dávky.

Reakce související s infuzí

U pacientů, kteří byli léčeni mogamulizumabem, byly hlášené akutní reakce související s infuzí (infusion-related reaction, IRR). IRR byly převážně lehké nebo středně těžké, i když se vyskytlo několik zpráv o těžkých reakcích (stupeň 3). Většina IRR se objevuje během nebo krátce po první infuzi (všechny během 24 hodin po podání) s incidencí klesající v průběhu následné léčby.

Pacienty je třeba důkladně monitorovat během a po infuzi. Pokud dojde k anafylaktické reakci, podání mogamulizumabu se má okamžitě a trvale ukončit a je třeba zahájit odpovídající léčbu.

Pokud dojde k IRR, infuze se má přerušit a je třeba zahájit odpovídající léčbu.

Po ústupu příznaků je možné infuzi znovu zahájit pomalejší rychlostí. Viz bod 4.2, kde je uvedena informace o premedikaci a úpravě dávky.

Infekce

Subjekty s MF nebo SS, které jsou léčeny mogamulizumabem, mají zvýšené riziko vzniku závažné infekce a/nebo virové reaktivity. Kombinace mogamulizumabu se systémovými imunomodulačními léčivými přípravky nebo s jinými licencovanými terapiemi MF nebo SS nebyla hodnocena, a proto se nedoporučuje, zejména s ohledem na riziko závažných infekcí u pacientů léčených mogamulizumabem. Během léčby mogamulizumabem se mohou použít lokální steroidy nebo nízké dávky systémových kortikosteroidů, nicméně riziko závažné infekce a/nebo virové reaktivity může být vyšší v případě souběžného podávání se systémovými imunosupresivními léky. Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na příznaky infekce a rychle léčit.

Pacienty je třeba testovat na infekci hepatitidou B před zahájením léčby mogamulizumabem.

U pacientů pozitivních na probíhající/předchozí infekci hepatitidou B se doporučuje konzultace s lékařem, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B, ohledně pokynů týkajících se vhodných opatření proti reaktivaci hepatitidy B.

Komplikace alogenní transplantace kmenových buněk (HSCT) po mogamulizumabu

Komplikace zahrnující závažnou reakci štěpu proti hostiteli (GVHD) byly hlášeny u pacientů s T-buněčnými lymfomy mimo MF neb SS, kteří podstoupili alogenní transplantaci kmenových buněk (HSCT) po mogamulizumabu.

Vyšší riziko komplikací transplantace bylo hlášeno v případě, že byl mogamulizumab podáván během krátkého časového okna (asi 50 dnů) před HSCT. Sledujte pacienty důkladně z hlediska časných známek komplikací souvisejících s transplantací.

Bezpečnost léčby mogamulizumabem po autologní nebo alogenní HSCT nebyla hodnocena.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů, kteří dostávali mogamulizumab, byl pozorován syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). TLS byl pozorován nejčastěji během prvního měsíce léčby. Pacienti s rychle proliferujícím nádorem a vysokou nádorovou zátěží mají riziko vzniku TLS. Pacienti se mají důkladně sledovat odpovídajícími laboratorními a klinickými testy hodnotícími hladinu elektrolytů, hydrataci a funkci ledvin, zejména v prvním měsíci léčby a léčit dle nejlepší lékařské praxe. Léčba TLS může zahrnovat agresivní hydrataci, korekci elektrolytových abnormalit, antihyperurikemickou terapii a podpůrnou léčbu.

Srdeční poruchy

U jednoho pacienta v klinickém hodnocení s MF/SS, který dostával mogamulizumab, byl pozorován akutní infarkt myokardu. U pacientů v klinickém hodnocení s jinými T-buněčnými lymfomy se objevily zprávy o stresové kardiomyopatii (jeden případ) a akutním infarktu myokardu (jeden případ). Subjekty měly zdravotní anamnézu zahrnující různé rizikové faktory. Pacienti, kteří mají rizikové faktory spojené se srdečním onemocněním, mají být monitorováni a mají se u nich přijmout odpovídající opatření.

Velkobuněčná transformace (large cell transformation, LCT)

U pacientů s LCT jsou k dispozici omezené údaje.

Jiné

Mogamulizumab se nemá podávat subkutánně nebo intramuskulárně, rychlou intravenózní infuzí nebo jako intravenózní bolus.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0.2 mg/mL. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem POTELIGEO a po dobu alespoň 6 měsíců po léčbě.

Těhotenství

Údaje o podávání mogamulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. I když mogamulizumab přechází placentární bariérou u makaka jávského, studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, s výjimkou farmakologického účinku na plody (viz bod 5.3). Podávání mogamulizumabu v těhotenství je vhodné se z preventivních důvodů vyvarovat.

Kojení

Není známo, zda se mogamulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že se lidské IgG vylučují do mateřského mléka během prvních několika dnů po narození, a snižují se na nízké koncentrace brzy poté. V důsledku toho není možné během tohoto krátkého časového období riziko pro kojené dítě vyloučit. Poté by se přípravek POTELIGEO mohl používat během kojení, pokud je to klinicky potřebné.

Fertilita

Neexistují klinické údaje o vlivu mogamulizumabu na fertilitu člověka. Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv mogamulizumabu na fertilitu. Ve studiích toxicity opakované dávky u makaka jávského nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí a samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mogamulizumab má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání mogamulizumabu se může objevit únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky byly pneumonie, pyrexie, reakce související s infuzí a flegmóna.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly reakce související s infuzí a vyrážka (léková erupce). Většina z těchto reakcí byla nezávažných a stupně 1 nebo 2.

Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly respirační selhání stupně 4 (1,1 %) a nežádoucí účinky stupně 5

byly polymyositida a sepse (obě 0,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou prezentovány dle třídy orgánových systémů a kategorií četností, definované pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky objevující se u pacientů, kteří dostávají přípravek POTELIGEO (n = 184)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie
Endokrinní poruchy	Časté	Hypotyreóza
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zácpa, průjem, nauzea, stomatitida
	Časté	Zvracení
	Časté	Kolitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, periferní otok, pyrexie
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Akutní hepatitida, hepatitida
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce ^a
	Časté	Infekce horních cest dýchacích
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté	Reakce související s infuzí
Vyšetření	Časté	Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení krevní alkalické fosfatázy, pokles počtu lymfocytů
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Léková erupce (zahrnující kožní vyrážku)

^a folikulitida, flegmóna, kandidóza, pneumonie, sepse, kožní infekce, otitis externa, herpes zoster, stafylokoková kožní infekce, infekce močových cest, herpes simplex a cytomegalovirus

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dermatologické reakce

Pacienti, kteří dostávali přípravek POTELIGEO, zaznamenali lékovou vyrážku (léková erupce), přičemž některé případy byly těžké a/nebo závažné. Většina dermatologických reakcí souvisejících s léčbou byla stupně 1 nebo 2, léková vyrážka stupně ≥ 3 se vyskytovala u 4,3 % pacientů. Pro lékové erupce a vyrážky nebyl identifikován žádný trend v latenci do začátku příhody. Objevily se časně i pozdní příhody.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí byly pozorovány u 33 % pacientů léčených přípravkem POTELIGEO. Většina reakcí souvisejících s infuzí spojených s léčbou měla stupeň 1 nebo 2 a objevila se během nebo krátce po první infuzi. Těžké reakce (stupeň 3) se objevily u 4 % pacientů.

Incidence reakcí souvisejících s infuzí byla vysoká po první infuzi (28,8 % subjektů), s poklesem na $\leq 3,8$ % subjektů po dvou nebo více infuzích.

Přerušování infuze bylo nutné u asi 6 % pacientů, k většině (asi 90 %) došlo během prvního cyklu léčby mogamulizumabem.

Méně než 1 % pacientů léčených v klinickém hodnocení 0761-010 ukončilo léčbu v důsledku reakce související s infuzí.

Závažné infekce

Pacienti s MF nebo SS mají zvýšené riziko závažné infekce v důsledku narušení dermální integrity způsobené kožním onemocněním a toto riziko mohou zvyšovat také imunosupresivní účinky extrakutánního onemocnění a léčba mogamulizumabem. Závažné infekce zahrnující sepsi, pneumonii a kožní infekce se objevily u 14,3 % subjektů, které dostávaly mogamulizumab. Latence do vzniku příhody po první dávce se výrazně lišila. Většina pacientů se z infekce zotavila. V klinickém hodnocení (0761-010) se objevily 2 hlášení o respiračním selhání s fatálním následkem u pacientů se závažnou pneumonií, která se objevila více než 9 měsíců po zahájení léčby mogamulizumabem.

Imunogenita

Po infuzi přípravku POTELIGEO během klinických hodnocení při použití přípravku POTELIGEO u dospělých pacientů s leukemií-lymfomem z T-buněk nebo kožním lymfomem z T-buněk mělo přibližně 14 % pacientů (44 z 313 hodnotitelných pacientů) pozitivní test na protilátky proti mogamulizumabu objevující se během léčby. Nebyli identifikováni žádní pacienti, kteří měli pozitivní neutralizační protilátkové odpovědi.

Gastrointestinální poruchy

Kolitida byla charakterizována především vodnatým průjmem, v některých případech nadměrným.

Bezpečnost po poslední dávce

Z 320 subjektů vystavených mogamulizumabu v klinickém hodnocení 0761-010 se u 21 (6,6 %) vyskytl minimálně jeden závažný nežádoucí lékový účinek (serious adverse drug reaction, SADR), který se objevil během 90 dnů od data podání posledního hodnoceného přípravku.

Jednalo se o SADR, které byly hlášeny u více než jednoho pacienta a byly zařazeny mezi třídy orgánových systémů infekce a infestace (7 [2,2 %] pacientů), celkové poruchy a reakce v místě aplikace (5 [1,6 %] pacientů), respirační, hrudní a mediastinální poruchy (4 [1,3 %] pacientů), poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (3 [0,9 %] pacientů), poruchy jater a žlučových cest (2 [0,6 %] pacientů) a poranění, otravy a procedurální komplikace (2 [0,6 %] pacientů). Všechny zbývající třídy orgánových systémů uváděly SADR od jednoho pacienta (0,3 %).

Bezpečnostní profil pozorovaný 90 dnů po poslední dávce mogamulizumabu je konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným během studijního léčebného období.

Starší osoby

Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 65 let) byl obecně v souladu s profilem u dospělých pacientů s výjimkou dermatologických nežádoucích účinků a reakcí souvisejících s infuzí, které byly zaznamenány častěji u starších subjektů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování způsobeném mogamulizumabem. V případě předávkování má být pacient důkladně monitorován včetně vitálních funkcí (po dobu alespoň 1 hodiny) a dle potřeby se má podávat podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, monoklonální protilátky

ATC kód: L01FX09.

Mechanismus účinku

Mogamulizumab je defukosylovaný, humanizovaný IgG1 kappa imunoglobulin, který se selektivně váže na CCR4, receptor pro chemokiny CC spojený s G proteinem, který je zapojen do transportu lymfocytů do různých orgánů včetně kůže, s následnou deplecí cílových buněk. CCR4 je exprimován na povrchu některých nádorových buněk včetně T-buněčných malignit, jako je MF a SS, s nimiž je exprese CCR4 spjatá.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost mogamulizumabu při léčbě pacientů s mycosis fungoides (MF) nebo Sézaryho syndromem (SS) byla stanovena ve fázi 3 multicentrického otevřeného klinického hodnocení (0761-010) s 372 dospělými pacienty randomizovanými v poměru 1:1 k léčbě mogamulizumabem nebo vorinostatem. Každé rameno zahrnovalo 186 pacientů. Infuze s mogamulizumabem byla podána v dávce 1 mg/kg jednou týdně v prvním 28denním cyklu (ve dnech 1, 8, 15 a 22) a ve dnech 1 a 15 následných 28denních cyklů. Vorinostat byl podáván v počáteční dávce 400 mg perorálně, jednou denně, počínaje dnem 1 pro 28denní cykly. Pacienti užívající vorinostat s progresí nemoci nebo nepřijatelnými toxicitami měli povolen přechod na terapii mogamulizumabem. Pacienti, kteří přešli, dostávali do ukončení sběru dat v prosinci 2016 až 46 měsíců léčby mogamulizumabem. Léčba mogamulizumabem pokračovala do progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Do hodnocení nebyli zařazeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, metastázami do centrálního nervového systému a onemocněním, které vyžadovalo systémové kortikosteroidy nebo jiné imunosupresivní léčivé přípravky nebo s aktivní infekcí vyžadující terapii, zahrnující HIV nebo hepatitidu B nebo C. Také byli vyřazeni pacienti s výkonnostním stavem ECOG ≥ 2 . Na začátku studie mělo 38 % stadium onemocnění IB-II, 10 % stadium III, 52 % stadium IV. Tato studie zahrnovala pacienty bez ohledu na jejich výchozí hladinu exprese CCR4 v kožní biopsii.

Primární cílový parametr účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) na základě hodnocení zkoušejícího s použitím kritérií globální kompozitní odpovědi, které zohledňovaly všechny potenciální postižené kompartmenty (kůže, krev, lymfatické uzliny a viscerální orgány). Odpověď v kůži a krvi byla hodnocena každé 4 týdny. Odpověď v lymfatických uzlinách a viscerálních orgánech byla hodnocena ve 4. týdnu, pak každých 8 týdnů v prvním roce a následně každých 16 týdnů.

Všichni pacienti měli histologicky potvrzenou diagnózu mycosis fungoides (MF) (56,5 % ve skupině s mogamulizumabem a 53,2 % ve skupině s vorinostatem) nebo Sézaryho syndrom (SS) (43,5 % resp. 46,8 %) a dostávali alespoň jednu předcházející systémovou terapii. Nejčastější předcházející systémové terapie použité u subjektů v Evropě byly bexaroten (70 %), interferon (59 %), methotrexát (49 %), extrakorporální fotoferéza (ECP) (31 %) a gemcitabin/režimy s gemcitabinem (28 %).

Medián trvání expozice mogamulizumabu byl 5,6 měsíců (rozsah: <1 až 45,3 měsíců). 56 % pacientů dostávalo mogamulizumab po dobu alespoň 6 cyklů a 25 % pacientů dostávalo mogamulizumab po dobu alespoň 12 cyklů.

Medián věku pacientů v době skrínungu byl 64 let (rozsah 25 až 101 let), 49,5 % bylo ve věku 65 let nebo více a 58,1 % byli muži.

Expresce CCR4 byla hodnocena retrospektivně na kožních biopsiích před léčbou (formalinem fixované, zalité v parafinu) pomocí imunohistochemie. V rameni s mogamulizumabem byly výchozí hladiny exprese CCR4 dostupné u 75 % pacientů (n=140). CCR4 byl detekován u ≥ 1 % lymfocytů u 100 % pacientů a 96 % (134/140) mělo detekovaný CCR4 u ≥ 10 % kožních lymfocytů.

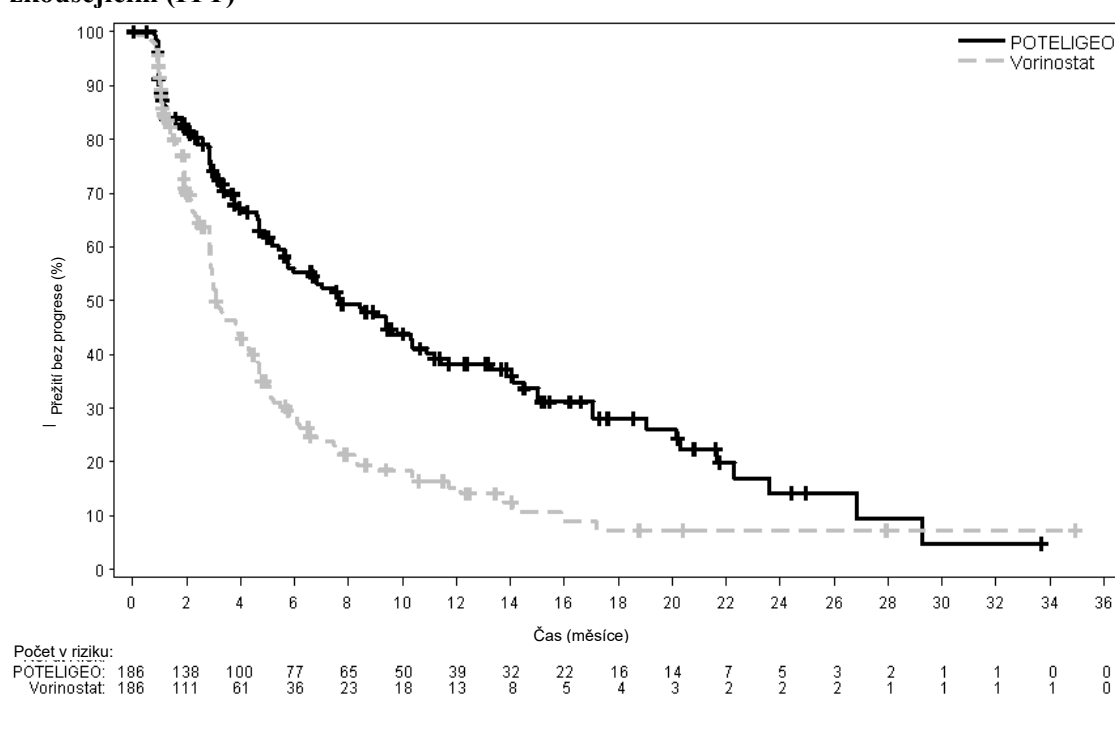
Z pacientů randomizovaných k léčbě vorinostatem přešlo během studie na mogamulizumab 136 pacientů (73,1 %). Důvody pro přechod na mogamulizumab byly progresse onemocnění (109 pacientů) a intolerance léčby (27 pacientů). Počet infuzí mogamulizumabu podaným pacientům, kteří přešli, byl od 1 do 94 (až 46 měsíců léčby) k meznímu dni pro sběr dat v prosinci 2016.

V 6., 12., 18. a 24. měsíci po zahájení randomizované léčby bylo procento přežívajících subjektů bez

progrese onemocnění vyšší u mogamulizumabu (55,3 %, 38,3 %, 28,0 % respektive 14,1 %) ve srovnání s vorinostatem (28,8 %, 15,3 %, 7,2 % respektive 7,2 %). Medián PFS ve skupině s mogamulizumabem byl 7,70 měsíců (95% IS: 5,67, 10,33) a 3,10 měsíců (95% IS: 2,87, 4,07) ve skupině s vorinostatem s výsledným poměrem rizika 0,53 (95% IS: 0,41, 0,69), $p < 0,0001$ (dvoustranný stratifikovaný log rank test).

Kaplan-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 1.

Obrázek 1: Záznam Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progrese podle populace hodnocené zkoušejícím (ITT)



Klíčové sekundární cílové parametry byly výskyt celkové odpovědi (ORR), ORR po přechodu, trvání odpovědi (DOR) a změny od výchozí úrovně ve škále Skindex-29 Symptoms and Functional Scales a doménách Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) Physical and Functional Well-being.

Celková odpověď byla hlášena jako kompozitní skóre pro měření v každém kompartmentu a odpověď musela být prokázána ve dvou následných celkových hodnoceních nemoci (alespoň po 8 týdnech během prvního roku a po 16 týdnech poté), aby byla potvrzena. Pacienti byli zařazeni do analýzy pro specifický kompartment v případě, že měli onemocnění v tomto kompartmentu na začátku nebo měli jakoukoliv odpověď při hodnocení pro tento kompartment po výchozím stavu.

Tabulka 2 shrnuje ORR a DOR a odpověď dle kompartmentu. Studie prokázala statisticky významné zlepšení v ORR a odpovědi dle kompartmentu v krvi, kůži a lymfatických uzlinách ve srovnání s vorinostatem. Odpověď ve vnitřních orgánech nemohla být hodnocena v důsledku omezených dat o účinnosti u subjektů s viscerálním postižením. Poměr přínosu a rizika mogamulizumabu u subjektů s viscerálním postižením je v současnosti nedostatečně stanovený v důsledku nedostatku údajů.

Tabulka 2: Odpověď během období randomizované léčby v klinickém hodnocení 0761-010 (ITT)

	Mogamulizumab n=186	Vorinostat n=186
Výskyt celkové odpovědi (potvrzená CR + PR, %)	28,0	4,8
95% CI	(21,6; 35,0)	(2,2; 9,0)
P-hodnota ^a	<0,0001	
Trvání odpovědi (měsíce)		
Medián (95% CI)	14,1 (9,4; 19,2)	9,13 (4,7; -)
Odpověď dle kompartmentu		
Krev	n=124	n=125
Výskyt odpovědi (potvrzená CR + PR, %)	66,9	18,4
95% CI	(57,9; 75,1)	(12,0; 26,3)
P-hodnota ^a	<0,0001	
Kůže	n=186	n=186
Výskyt celkové odpovědi (potvrzená CR + PR, %)	41,9	15,6
95% CI	(34,8; 49,4)	(10,7; 21,6)
P-hodnota ^a	<0,0001	
Lymfatické uzliny	n=136	n=133
Výskyt celkové odpovědi (potvrzená CR + PR, %)	15,4	3,8
95% CI	(9,8; 22,6)	(1,2; 8,6)
P-hodnota ^a	0,0008	
Viscerální orgány	n=6	n=4
Výskyt celkové odpovědi (potvrzená CR + PR, %)	0	0
95% CI	(0,0; 45,9)	(0,0; 60,2)

Poznámka: Výskyt celkové odpovědi je založen na skóre Global Composite Response.

^a: P-hodnota byla získána z testu Cohrane-Mantel-Haenszel po úpravě pro druh nemoci, stadium a oblast.

CI = interval spolehlivosti, CR = kompletní odpověď, PR = parciální odpověď

Léčba mogamulizumabem vedla k 8 potvrzeným kompletním odpovědím (kompletní vyčištění všech postižených kompartmentů) ve srovnání s 0 pacienty na vorinostatu: z 8 pacientů byli iniciálně 4 randomizováni k léčbě mogamulizumabem a 4 přešli na mogamulizumab během studie. Čtyřicet jedna z 136 pacientů, kteří přešli (30,1 %), reagovali buď částečnou nebo kompletní odpovědí při používání mogamulizumabu.

U pacientů s nízkou (< 10%) expresí CCR4 v kůži jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti. V klinickém hodnocení 0761-010 bylo 10/290 hodnotitelných pacientů s expresí CCR4 < 10 %, z nichž 6 bylo randomizováno k léčbě mogamulizumabem a 4 byli randomizováni k léčbě vorinostatem a následně přešli na mogamulizumab. U těchto 10 subjektů s nízkou (< 10%) expresí CCR4 nebyly pozorované žádné potvrzené odpovědi. Kompartimentové odpovědi byly pozorovány u 3 z 10 hodnotitelných subjektů léčených mogamulizumabem v randomizované nebo zkřížené fázi.

Pacienti se stadiem IB/II léčení mogamulizumabem měli potvrzený ORR v 17,6 % ve srovnání s 8,3 % u vorinostatu a výskyt odpovědi na úrovni kompartmentu (krev, kůže, lymfatická uzlina), který byl vyšší než výskyt odpovědi u pacientů léčených vorinostatem (tabulka 3). Celkově byl medián období přežití bez progresu u subjektů ve stadiu IB/II léčených mogamulizumabem 4,7 měsíců ve srovnání s 3,9 měsíci u pacientů léčených vorinostatem (tabulka 4). U pacientů se stadiem nemoci IB/II nelze, vzhledem k omezenému počtu subjektů s odpovědí a nekompletnosti údajů, provést žádné závěry ohledně odpovědi.

Čas do odpovědi na úrovni kompartmentu u pacientů ve stadiu IB/II byl přibližně 3 měsíce, což odpovídá času do odpovědi pro populaci ITT celkově (přibližně 3 měsíce). Pokud nebude odpověď na úrovni kompartmentu nebo celková odpověď pozorována po 3 měsících léčby, je třeba zvážít ukončení léčby.

Tabulka 3: Výskyt celkové a kompartmentové odpovědi u časných stadií onemocnění

	Mogamulizumab	Vorinostat	Rozdíl rizika (M vs. V)
Stadium nemoci IB/II	n=68	n=72	
Výskyt celkové odpovědi (ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Kompartiment:			
Krev (n)	17	23	
Výskyt odpovědi (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95% CI ^a	(23,0; 72,2)	(5,0; 38,8)	(-2,2; 57,1)
Kůže (n)	68	72	
Výskyt odpovědi (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95% CI ^a	(17,7; 40,1)	(11,1; 38,8)	(-8,3; 24,9)
Uzlinové (n)	41	40	
Rozsah odpovědi (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95% CI ^a	(2,7; 23,1)	(0,1; 13,2)	(-14,3; 28,6)

M = mogamulizumab, V = vorinostat

Tabulka 4: Přežití bez progresu (PFS) dle léčebné skupiny a stadia nemoci (randomizované léčebné období)

	Mogamulizumab	Vorinostat	P hodnota
PFS, měsíce			
ITT populace	7,70 (5,67; 10,33)	3,10 (2,87; 4,07)	<0,0001
IB/II	4,7 (2,9 -7,47)	3,9 (2,87-4,73)	0,6790
III/IV	10,9 (7,03-15,03)	3,0 (2,83-3,87)	<0,0001

ITT=populace s léčebným záměrem

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s mogamulizumabem u všech podskupin pediatrické populace u kožního T-buněčného lymfomu (CTCL) (MF a SS jsou podtypy CTCL). Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) mogamulizumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s T-buněčnou leukémií – lymfomem (ATL) a CTCL v rozmezí dávky 0,01 až 1 mg/kg podané jako více dávek mogamulizumabu každý týden nebo každé 2 týdny a zahrnovala doporučenou dávku 1,0 mg/kg a režim (dny 1, 8, 15 a 22 pro první 28denní cyklus a ve dnech 1 a 15 pro následné 28denní cykly). Populační FK analýza zahrnovala 444 pacientů, kteří dostávají mogamulizumab v šesti klinických hodnoceních. Expozice mogamulizumabu se zvyšovala proporcionálně s dávkou v rozmezí 0,1 až 1,0 mg/kg.

Absorpce

Mogamulizumab se podává intravenózně, a proto je okamžitě a kompletně biologicky dostupný.

Distribuce

Na základě populační FK analýzy byl geometrický průměr [% variační koeficient (VK%)] centrálního distribučního objemu (V_c) 3,57 l (20,1 %).

Biotransformace

Metabolická cesta mogamulizumabu není charakterizována. Očekává se, že je mogamulizumab degradován na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolické cesty stejným způsobem jako endogenní IgG.

Eliminace

Na základě populační FK analýzy je geometrický průměr (% variačního koeficientu [VK%]) clearance (Cl) 12,0 ml/h (83,7 %) a geometrický průměr poločas eliminace (t_{1/2}) 17 dnů (65,5 %).

Linearita a akumulace

Mogamulizumab vykazuje lineární FK od dávky v rozmezí dávek 0,01 mg/kg do 1 mg/kg. Na základě populační FK analýzy byly koncentrace v ustáleném stavu mogamulizumabu dosaženy po 12 týdnech opakovaného podávání, pokud se podávaly s použitím doporučeného režimu a systémová akumulace byla 1,7násobná. Při analýze síly testu nebyla evidentní žádná odchylka od proporcionality dávky.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na clearance mogamulizumabu byl hodnocen populační FK analýzou u pacientů s lehkou (clearance kreatininu [CrCl] mezi 60 a 89; n = 157), středně těžkou (CrCl mezi 30 a 59; n = 80), nebo těžkou poruchou ledvin (CrCl menší než 30 ml/min; n = 2). Mezi pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s normální funkcí ledvin nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance mogamulizumabu.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na clearance mogamulizumabu byl hodnocen populační FK analýzou u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin [TB] nižší nebo rovný horní hranici normy [ULN] a AST vyšší než ULN nebo TB nižší než 1- až 1,5násobek ULN a jakákoliv hladina AST; n = 80) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (TB vyšší než 1,5- až 3násobek ULN a jakékoliv AST; n = 3). Žádné klinicky významné rozdíly v clearance mogamulizumabu nebyly zjištěny mezi pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater a pacientů s normální funkcí jater. Mogamulizumab nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (TB vyšší než 3násobek ULN a jakékoliv AST).

Další zvláštní skupiny pacientů

Účinky různých kovariát na FK mogamulizumabu byly hodnoceny v populačních FK analýzách. Následující faktory neměly žádný klinicky významný účinek na Cl mogamulizumabu: věk (rozsah: 22 až 101 let), pohlaví, etnická příslušnost (mimo japonskou etnickou skupinu, omezené údaje jsou k dispozici u jiných etnických skupin), porucha funkce ledvin, lehká nebo středně těžká porucha funkce jater, podtyp onemocnění (mycosis fungoides (MF) nebo Sézaryho syndrom (SS)), stupeň exprese CCR4 nebo stav ECOG, i když je třeba poznamenat, že pacienti s ECOG PS ≥ 2 byli z klinických hodnocení vyřazeni.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Účinnost

Analýza expozice-odpovědi ukázala, že účinnost nebyla v pivotní studii korelována s expozicí mogamulizumabu. Účinnost měřená zlepšením v PFS na základě hodnocení zkoušejícího nebyla spojena se zvyšující se expozicí mogamulizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenicity nebo genotoxicity nebyly s mogamulizumabem provedeny. Nebyly provedeny žádné zvláštní studie hodnotící potenciální vliv na fertilitu.

V toxikologických studiích opakované dávky (až 26 týdnů) u sexuálně zralých opic nebyly pozorovány žádné toxické účinky související s mogamulizumabem na samčích a samičích reprodukčních orgánech.

Ve studii reprodukční a vývojové toxicity u zvířat nevykazovalo podávání mogamulizumabu březím makakům jávským od začátku organogeneze do porodu potenciál pro embryofetální letalitu, teratogenitu nebo růstovou retardaci plodu. Obecně se ví, že molekuly IgG přecházejí přes placentární bariéru a koncentrace mogamulizumabu byly detekovány v plazmě plodu. Farmakologická aktivita mogamulizumabu byla zaznamenána u plodů, jak bylo doloženo poklesem lymfocytů exprimujících CCR4.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové
Glycin
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Mogamulizumab se nesmí podávat infuzí současně ve stejné infuzní lince s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky.

Po otevření

Přípravek POTELIGEO neobsahuje konzervační látky. Po otevření se má léčivý přípravek naředit a okamžitě aplikovat infuzí (viz bod 6.6).

Po přípravě infuze

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (při 25 °C) za pokojového světla.

Tyto časové limity zahrnují uchovávání infuzního roztoku v infuzním vaku po dobu trvání infuze. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v 10ml injekční lahvičce ze skla (třídy I) s pryžovou zátkou, hliníkovým krytem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Balení s 1 injekční lahvičkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava

- Před podáním vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek na přítomnost částic a změnu barvy. Přípravek POTELIGEO je čirý až lehce opalizující bezbarvý roztok. Injekční lahvičku zlikvidujte, pokud je roztok zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice.
- Vypočítejte požadovaný objem přípravku POTELIGEO potřebný pro přípravu infuzního roztoku pro dávku 1 mg/kg na základě tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2). Asepticky odeberte požadovaný objem přípravku POTELIGEO do injekční stříkačky a přeneste ho do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg na ml (0,9%). Promíchejte zředěný roztok jemným převrácením. Roztokem netřepejte. Konečná koncentrace zředěného roztoku má být mezi 0,1 mg/ml až 3,0 mg/ml.
- Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Zlikvidujte jakoukoliv nepoužitou zbylou část v injekční lahvičce dle místních požadavků.

Podání

- Zředěný roztok je kompatibilní s infuzními vaky z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinu (PO).
- Nemíchejte přípravek POTELIGEO ani nepodávejte jako infuzi s jinými léčivými přípravky.
- Přípravek POTELIGEO je určen pouze k intravenóznímu podání a nesmí se podávat subkutánně, intramuskulárně, jako bolus nebo rychlou intravenózní infuzí.
- Podávejte infuzní roztok minimálně 60 minut prostřednictvím intravenózní linky obsahující sterilní in-line filtr velikosti 0,22 mikronů (nebo ekvivalent) vázající malé proteiny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Nizozemsko
medinfo@kyowakirin.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1335/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 1. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Kyowa Kirin Co. Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi
Gunma, 370-0013, Japonsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Německo

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
mogamulizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 4 mg mogamulizumabu.
Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje 20 mg mogamulizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové, glycin, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
20 mg/5 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.
Netřepat.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1335/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVÍČKY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
mogamulizumab
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/5 ml

6. JINÉ

Pouze k jednorázovému použití.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok mogamulizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek POTELIGEO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek POTELIGEO používat
3. Jak se přípravek POTELIGEO používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek POTELIGEO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek POTELIGEO a k čemu se používá

Přípravek POTELIGEO obsahuje léčivou látku mogamulizumab, která patří do skupiny léků nazývaných monoklonální protilátky. Mogamulizumab se naváže na nádorové buňky, které jsou pak zničeny imunitním systémem (obránný systém těla).

Tento přípravek se používá k léčbě dospělých s mycosis fungoides a Sézaryho syndromem, což jsou druhy nádorových onemocnění nazývaných kožní T-buněčné lymfomy. Tento přípravek je určen pro pacienty, kteří dostali alespoň jeden lék podávaný ústy nebo injekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek POTELIGEO používat

Nepoužívejte přípravek POTELIGEO:

- jestliže jste alergický(á) na mogamulizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku POTELIGEO se porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste měl(a) těžkou kožní reakci na tento přípravek.
- jste někdy měl(a) infuzní reakci na tento přípravek (možné příznaky infuzní reakce jsou uvedeny v bodě 4).
- máte infekci virem lidské imunodeficiency (HIV), herpes (opar), cytomegalovirus (CMV) nebo hepatitidu (žloutenku) B nebo C nebo jinou probíhající infekci.
- jste podstoupil(a) nebo plánujete podstoupit transplantaci kmenových buněk, buď vlastních, nebo od dárce.
- u Vás došlo k syndromu nádorového rozpadu (komplikace spojená s rozpadem nádorových buněk) po předcházející léčbě.
- máte srdeční problémy.

Informujte osobu, která Vám aplikuje infuzi, nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud u Vás dojde k reakci během infuze nebo po jakékoliv infuzi přípravku POTELIGEO.

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás po zahájení léčby přípravkem POTELIGEO vyskytne jakýkoliv závažný nežádoucí účinek uvedený v bodě 4.

Další léčivé přípravky a přípravek POTELIGEO

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Děti a dospívající

Tento přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku POTELIGEO v těhotenství a při kojení nejsou známy. Vzhledem k mechanismu účinku přípravku může být pro Vaše dítě škodlivé, pokud se podá v době, kdy jste těhotná nebo kojíte.

Pokud můžete otěhotnět, budete muset během léčby a alespoň šest měsíců po jejím podání používat účinnou antikoncepci.

Pokud kojíte, měla byste si promluvit se svým lékařem, zda můžete kojít během léčby přípravkem POTELIGEO nebo po jejím ukončení.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, musíte informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek POTELIGEO narušoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek však může u některých osob způsobovat únavu, proto věnujte zvýšenou pozornost řízení a obsluze strojů, dokud si nebudete jistý(á), že Vás tento přípravek neovlivňuje.

Přípravek POTELIGEO obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek POTELIGEO obsahuje polysorbátu

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0.2 mg/mL. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek POTELIGEO používá

Množství přípravku POTELIGEO, které budete dostávat, vypočte lékař na základě Vaší tělesné hmotnosti. Doporučená dávka je 1 mg přípravku POTELIGEO na kg tělesné hmotnosti.

Přípravek POTELIGEO se podává do žíly (nitrožilní infuze) po dobu alespoň 60 minut. Na začátku léčby (prvních 5 dávek) se infuze podávají jednou týdně, pak jednou za 2 týdny. Léčba má pokračovat, dokud u Vás nedojde k závažným nežádoucím účinkům nebo se kožní T-buněčný lymfom nezačne zhoršovat.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud máte po zahájení podávání přípravku POTELIGEO jakékoliv z následujících známek a příznaků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- třesavka, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest hlavy, sípání, svědění, návaly horka, vyrážka, závrať nebo pocit na omdlení, potíže s dýcháním a horečka, což mohou být příznaky infuzní reakce. Pokud k tomu dojde, bude možná nutné infuzi zastavit a možná budete potřebovat další léčbu. Jakmile příznaky odezní, je možné pokračovat v normálním podávání přípravku POTELIGEO, ale pomaleji. Pokud je reakce závažná, lékař může léčbu přípravkem POTELIGEO zastavit.
- známky infekce, které mohou zahrnovat horečku, pocení nebo zimnici, příznaky podobné chřipce, bolest v krku nebo potíže s polykáním, kašel, dušnost, bolest břicha, pocit na zvracení nebo zvracení, průjem nebo značný celkový pocit nemoci.
- kožní vyrážka (která může nabývat závažných forem) nebo bolest v ústech. U některých osob, kterým byl podáván přípravek POTELIGEO k léčbě jiných druhů nádorových onemocnění, se vyskytly bolest kůže / pocit pálení, svědění, kožní puchýře / olupování kůže, vředy v ústech, na rtech nebo na genitáliích, které mohou být známkami závažné kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (které postihly až 1 osobu ze 100).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Vodnatý průjem, častější vyprazdňování střev než obvykle, silná bolest břicha nebo citlivost, které jsou možnými známkami zánětu tlustého střeva (kolitidy).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- horečka, zimnice, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost, dušnost, epileptické záchvaty (křeče), nepravidelná srdeční akce, tmavá nebo zkalená moč, neobvyklá únava a/nebo bolest svalů nebo kloubů. Zničení nádorových buněk a následná reakce těla může velmi vzácně vést k problému označovanému jako syndrom nádorového rozpadu.
- bolest na hrudi, dušnost, rychlá nebo pomalá srdeční akce, pocení, závrať, pocit na zvracení nebo zvracení, slabost, pocit na omdlení nebo celkový pocit nemoci. I když je nepravděpodobné, že by to mohl způsobit tento přípravek, může jít o známky onemocnění srdce.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- pokud budete podstupovat transplantaci kmenových buněk, je možné, že by u Vás mohlo dojít ke komplikacím (reakce štěpu proti hostiteli), které budou obtížně léčitelné. Příznaky mohou zahrnovat kožní vyrážky nebo vznik puchýřů, pocit na zvracení nebo průjem, které neustupují, bolest břicha nebo zvracení, bolest kloubů nebo ztuhlost, suché nebo podrážděné oči nebo rozmazané vidění, vředy v ústech, podráždění nebo bolest, kašel, který neustupuje nebo potíže s dýcháním, citlivost genitálií, žloutenku (zežloutnutí), tmavou moč a jakýkoliv otok.

Další nežádoucí účinky

Promluvte si se svým lékařem, pokud se u Vás objeví jakékoli jiné nežádoucí účinky. Patří k nim:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Nedostatek energie (únava)
- Zácpa
- Otok dolních nohou nebo kotníků
- Bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Anémie (snížený počet červených krvinek)
- Snížený počet krevních destiček (trombocytopenie)

- Snížený počet bílých krvinek (neutropenie a leukopenie) nebo snížený počet lymfocytů
- Krevní testy ukazující zvýšenou hladinu jaterních enzymů
- Snížená funkce štítné žlázy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zánět jater (hepatitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek POTELIGEO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný / naředěný roztok: Použijte okamžitě nebo uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C) a použijte během 24 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek poškození, například vzniku částic či změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje přípravek POTELIGEO

- Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg mogamulizumabu v 5 ml koncentrátu, což odpovídá 4 mg/ml.

Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové, glycin, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek POTELIGEO obsahuje sodík“.

Jak přípravek POTELIGEO vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek POTELIGEO je čirý bezbarvý roztok. Balení obsahuje skleněnou injekční lahvičku obsahující 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Nizozemsko
medinfo@kyowakirin.com

Výrobce

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Německo

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.