

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

POTELIGEO 4 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 20 mg mogamulizumabi 5 ml-s, millele vastab 4 mg/ml.

Mogamulizumabi toodetakse hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogiaga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

POTELIGEO on näidustatud seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst ning seda võivad manustada ainult tervishoiutöötajad keskkonnas, kus on kättesaadavad elustamisvahendid.

Annustamine

Soovitav annus on 1 mg/kg mogamulizumabi, mida manustatakse intravenoosse infusioonina vähemalt 60 minuti jooksul. Manustamine toimub esimese 28-päevase tsükli jooksul üks kord nädalas, 1., 8., 15. ja 22. päeval, millele järgnevad iga järgmise 28-päevase tsükli jooksul infusioonid iga kahe nädala järel, 1. ja 15. päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

POTELIGEO't tuleb manustada 2 päeva jooksul enne või pärast ettenähtud päeva. Kui annusega hilinetakse rohkem kui 2 päeva, tuleb järgmine annus manustada niipea kui võimalik ning seejärel jätkata annustamise ajakavaga, milles manustatakse annused uutel ettenähtud päevadel.

Enne POTELIGEO esimest infusiooni on soovitatav manustada eelraviks palavikuvastaseid ja antihistamiinseid aineid. Infusioonireaktsiooni tekkimisel tuleb manustada eelravi ka edasistel POTELIGEO infusioonidel.

Annuse muutmine

Dermatoloogilised reaktsioonid

Mogamulizumabiga ravitud patsientidel on tekkinud ravimist põhjustatud lööve (ravimilööve), mis on olnud mõnel juhul raske ja/või tõsine.

- 2. või 3. astme (mõõduka või raske) (ravimiga seotud) lööbe tekkimisel tuleb ravi mogamulizumabiga katkestada ja löövet sobival viisil ravida kuni lööbe paranemiseni 1. astmeni või vähemaks (kerge raskusaste), mil võib ravi mogamulizumabiga jätkata.
- Eluohtliku (4. astme) lööbe korral tuleb ravi POTELIGEO'ga lõplikult lõpetada (vt lõik 4.4).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

- Kerge kuni raskete (1. kuni 3. aste) infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimisel tuleb POTELIGEO infusioon ajutiselt katkestada ja sümptomeid ravida. Infusiooni uuesti alustamisel pärast sümptomite kadumist tuleb infusiooni kiirust vähemalt 50% vähendada. Reaktsiooni kordumisel tuleb kaaluda infusiooni lõpetamist (vt lõik 4.4).
- Eluohtliku (4. astme) infusiooniga seotud reaktsiooni korral tuleb ravi POTELIGEO'ga lõplikult lõpetada (vt lõik 4.4).

Eirirühmad

Lapsed

POTELIGEO ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal kerge kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel annuse kohandamist ei soovitata (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel annuse kohandamist ei soovitata. POTELIGEO kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

POTELIGEO on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Seda võib manustada ainult intravenoosse infusioonina, vähemalt 60 minuti jooksul. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel vt eeltoodud soovitusi.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Dermatoloogilised reaktsioonid

Mogamulizumabiga ravitud patsientidel on tekkinud ravimist põhjustatud lööve (ravimilööve), mis on olnud mõnel juhul raske ja/või tõsine.

Mogamulizumabi manustamisel kliinilistes uuringutes patsientidele, kellel olid teised T-rakulised lümfoomid peale seenja mükoosi või Sézary sündroomi, tekkis vähem kui 1%-l patsientidest tõsiseid nahareaktsioone, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, ning neist teatati ka turuletulekujärgsel perioodil; mõned teatatud juhud lõppesid surmaga. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida Stevensi-Johnsoni sündroomile ja toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile viitavate sümptomite või tunnuste suhtes. Nende tekkimisel tuleb ravi POTELIGEO'ga katkestada ning ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs on välistatud ja nahareaktsioon vähenenud 1. astmeni või vähemaks. Stevensi-Johnsoni sündroomi/toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimisel tuleb manustada sobivat ravi. Teavet annuse muutmise kohta vt lõik 4.2.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Mogamulizumabiga ravitud patsientidel on täheldatud ägedaid infusiooniga seotud reaktsioone. Infusiooniga seotud reaktsioonid olid põhiliselt kerge või mõõduka raskusastmega, kuigi mõnel juhul on teatatud ka rasketest reaktsioonidest (3. aste). Enamik infusiooniga seotud reaktsioone tekib esimese infusiooni ajal või kohe selle järel (kõik manustamisest 24 tunni jooksul) ning nende esinemissagedus edasise ravi jooksul väheneb.

Patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast infusiooni hoolikalt jälgida. Anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb mogamulizumabi manustamine kohe ja alati lõpetada ning manustada sobivat ravi.

Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon katkestada ja alustada sobivat ravi. Pärast sümptomi kadumist võib infusiooni aeglasemalt uuesti alustada. Teavet eelravi kasutamise ja annuse muutmise kohta vt lõik 4.2.

Infektsioonid

Mogamulizumabiga ravitaval seenja mükoosi või Sézary sündroomiga patsientidel on suurenenud tõsiste infektsioonide tekkimise ja/või viiruste reaktiveerumise risk. Mogamulizumabi kasutamist koos süsteemsete immuunsust moduleerivate ravimitega või seenja mükoosi või Sézary sündroomi teiste müügilooma ravimitega ei ole uuritud ning see ei ole seetõttu soovitatav, eriti kui arvestada raskete infektsioonide riski mogamulizumabiga ravitaval patsientidel. Ravi ajal mogamulizumabiga võib kasutada paikseid steroide või väikeses annuses süsteemseid kortikosteroide; kuid süsteemsete immunosupressiivsete ainete samaaegsel manustamisel võib tõsise infektsiooni tekkimise ja/või viiruste reaktiveerumise risk suurened. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ja kohe ravida.

Enne ravi alustamist mogamulizumabiga tuleb patsientidele teha B-hepatiidi test. Kui patsient on olemasoleva/varasema B-hepatiidi nakkuse suhtes positiivne, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi eriarstiga sobivate meetmete osas B-hepatiidi reaktiveerumise vältimiseks.

Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise tüsistused pärast mogamulizumabi kasutamist

Teiste T-rakuliste lümfoomide korral peale seenja mükoosi või Sézary sündroomi on patsientidel tekkinud pärast mogamulizumabi kasutamist allogeensete tüvirakkude siirdamisel tüsistusi, sealhulgas rasket siirik-peremehe-vastu reaktsiooni.

Mogamulizumabi manustamisel vahetult (ligikaudu 50 päeva jooksul) enne allogeensete tüvirakkude siirdamist on esinenud siirikute tüsistuste riski suurenemist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida siirikuga seotud tüsistuste varaste nähtude suhtes.

Mogamulizumabiga ravi ohutust pärast autoloogilist või allogeenset tüvirakkude siirdamist ei ole uuritud.

Tuumori lüüsi sündroom

Mogamulizumabi saanud patsientidel on täheldatud tuumori lüüsi sündroomi. Tuumori lüüsi sündroomi täheldati kõige sagedamini esimesel ravikuul. Kiire proliferatsiooniga kasvaja ja suure kasvajakoomusega patsientidel on tuumori lüüsi sündroomi tekkimise risk. Patsientidel tuleb hoolikalt jälgida sobivate laborianalüüsides ja kliiniliste testidega elektrolüütide sisaldust, hüdreeritust ja neerufunktsiooni, eelkõige esimesel ravikuul, ning neid parima ravitava kohaselt ravida. Tuumori lüüsi sündroomi ravi võib hõlmata agressiivset rehüdreerimist, elektrolüütide tasakaalu häirete korrigeerimist, hüperurikeemia vastast ravi ja toetavat ravi.

Südame häired

Ühel juhul tekkis kliinilises uuringus ühel mogamulizumabi kasutanud seenja mükoosi või Sézary sündroomiga patsiendil äge müokardiinfarkt. Teiste T-rakuliste lümfoomidega patsientidel on kliinilistes uuringutes esinenud stressist põhjustatud kardiomiopaatia (ühel juhul) ja ägedat müokardiinfarkti (ühel juhul). Uuringus osalejatel oli anamneesis mitmesuguseid riskitegureid.

Südamehaigusega seotud riskiteguritega patsiente tuleb jälgida ja võtta kasutusele sobivaid ettevaatusabinõusid.

Suurrakude transformatsioon

Suurrakude transformatsiooniga patsientide kohta on vähe andmeid.

Muu

Mogamulizumabi ei tohi manustada subkutaanselt ega intramuskulaarselt, kiire intravenoosse manustamise teel ega intravenoosse boolusena.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

See ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal POTELIGEO'ga ja vähemalt 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Mogamulizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kuigi mogamulizumab läbib jaava makaakidel platsentaarbarjääri, ei näita loomkatsed peale farmakoloogilise toime lootele otsest või kaudset kahjulikku mõju reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida mogamulizumabi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas mogamulizumab eritub rinnapiima. Inimesel erituvad IgG-d teadaolevalt rinnapiima esimestel päevadel pärast sündi ning varsti pärast seda nende kontsentratsioon väheneb madalale tasemele; seega ei saa riski imetatavale lapsele sellel lühikesel perioodi välistada. Seejärel võib POTELIGEO't imetamise ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

Fertiilsus

Mogamulizumabi toime kohta inimese fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Mogamulizumabi mõju hindamiseks fertiilsusele ei ole spetsiaalseid loomkatseid läbi viidud. Jaava makaakide korduvtoksilisuse uuringutes kõrvaltoimeid isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mogamulizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast mogamulizumabi manustamist võib tekkida väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid kopsupõletik, palavik, infusiooniga seotud reaktsioon ja tselluliit.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioon ja lööve (ravimilööve); enamik neist reaktsioonidest ei olnud tõsised ning olid 1. või 2. astmega.

Masked kõrvaltoimed olid muu hulgas 4. astme hingamispuudulikkus (1,1%) ning 5. astme reaktsioonid olid polümüosiit ja sepsis (kumbagi 0,5%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. POTELIGEO'st põhjustatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia
Endokriinsüsteemi häired	Sage	Hüpotüreoidism
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, stomatiit
	Sage	Oksendamine
	Sage	Koliit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, perifeerne turse, palavik
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Äge hepatiit, hepatiit
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Infektsioonid ^a
	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Väga sage	Infusiooniga seotud reaktsioon
Uuringud	Sage	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Ravimilööve (sealhulgas nahalööve)
	Teadmata	Granuloom ^b

^a Follikuliit, tselluliit, kandidiaas, kopsupõletik, sepsis, nahainfektsioon, väliskõrvapõletik, võõtohtis, stafülokokk-nahainfektsioon, kuseteede infektsioon, lihtherpes ja tsütomegaloviirus.

^b Sealhulgas naha (peanahk, periaurikaalne piirkond ja rindkere) ja luude (rinnak, kolju, selgroog, roided ja vaagen) granuloomid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Dermatoloogilised reaktsioonid

POTELIGEO't saanud patsientidel on tekkinud ravimist põhjustatud lööve (ravimilööve), mis on olnud mõnel juhul raske ja/või tõsine. Enamik raviga seotud dermatoloogilistest reaktsioonidest olid 1. või 2. astmega ning ≥ 3 . astme ravimilöövet esines 4,3%-l patsientidest. Ravimilöövete ja löövete puhul suundumust ajas nähu tekkimiseni ei tuvastatud; esines nii varakult tekkinud kui ka hiliseid nähte.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 33%-l POTELIGEO'ga ravitud patsientidest. Enamik raviga seotud infusiooniga seotud reaktsioonidest oli 1. või 2. astmega ja tekkis esimese infusiooni ajal või veidi pärast selle lõppu. Raskeid reaktsioone (3. aste) tekkis 4%-l patsientidest.

Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli kõige suurem pärast esimest infusiooni (28,8%-l uuringus osalejatest) ja vähenes pärast kaht või rohkemat infusiooni $\leq 3,8$ %-ni uuringus osalejatest.

Infusiooni katkestusi tekkis ligikaudu 6%-l patsientidest, enamasti (ligikaudu 90%) mogamulizumabiga ravi esimese tsükli ajal.

Kliinilises uuringus 0761-010 katkestati ravi infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu vähem kui 1%-l patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Seenja mükoosi või Sézary sündroomiga patsientidel on suurenenud tõsiste infektsioonide tekkimise risk nahahaigusest põhjustatud naha terviklikkuse kahjustuse tõttu, samuti nahavälise haiguse immunosupressiivsete toimete tõttu, ning ravi mogamulizumabiga võib seda riski suurendada. Tõsiseid infektsioone, sealhulgas sepsist, kopsupõletikku ja nahainfektsioone, tekkis 14,3%-l mogamulizumabi kasutanud uuringus osalejatest. Pärast esimest annust aeg nähu tekkimiseni suuresti varieerus. Enamik patsientidest taastus infektsioonist. Kliinilises uuringus (0761-010) esines kahel korral surmaga lõppenud hingamispuudulikkust raske kopsupõletikuga patsientidel, kellel see tekkis rohkem kui 9 kuud pärast ravi alustamist mogamulizumabiga.

Immunogeensus

T-rakulise leukeemia-lümfoomiga või kutaanse T-rakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud POTELIGEO kliinilistes uuringutes oli pärast POTELIGEO infusiooni ligikaudu 14%-l patsientidest ravi ajal tekkinud mogamulizumabivastaste antikehade test positiivne.

Seedetrakti häired

Koliiti iseloomustab peamiselt vesine kõhulahtisus, mis võib olla mõnel juhul raske.

Ohutus pärast viimast annust

320 uuringus osalejast, kes kasutasid kliinilises uuringus 0761-010 mogamulizumabi, tekkis 21-l (6,6%) vähemalt üks tõsine kõrvaltoime, mis tekkis 90 päeva jooksul alates uuringuravimi viimase annuse manustamise kuupäevast.

Neist tõsistest kõrvaltoimetest liigitati rohkem kui ühel patsiendil esinenud kõrvaltoimed organsüsteemi klassidesse „Infektsioonid ja infestatsioonid“ (7 [2,2%] patsienti), „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“ (5 [1,6%] patsienti), „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired“ (4 [1,3%] patsienti), „Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused“ (3 [0,9%] patsienti), „Maksa ja sapiteede häired“ (2 [0,6%] patsienti) ja „Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused“ (2 [0,6%] patsienti). Kõigis ülejäänud organsüsteemi klassides esines tõsiseid kõrvaltoimeid ühel patsiendil (0,3%).

90 päeva jooksul mogamulizumabi viimasest annusest täheldatud ohutusprofiil vastab uuringuravi perioodil täheldatud ohutusprofiilile.

Eakad

Ohutusprofiil eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) oli üldjuhul kooskõlas täiskasvanud patsientide ohutusprofiiliga, välja arvatud dermatoloogiliste reaktsioonide ja infusiooniga seotud reaktsioonide osas, mida esines eakatel uuringus osalejatel sagedamini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mogamulizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad. Üleannustamise korral tuleb patsienti, sealhulgas tema elutähtsaid näitajaid, hoolikalt jälgida (vähemalt 1 tund) ja anda vajaduse korral toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, monoklonaalsed antikehad

ATC-kood: L01FX09

Toimemehhanism

Mogamulizumab on defukosüülitud, humaniseeritud IgG1/kapa-tüüpi immunoglobuliin, mis seondub selektiivselt G-valguga seotud CC-kemokiinireseptoriga CCR4 (osaleb lümfotsüütide liikumises eri elunditesse, sealhulgas nahka), põhjustades sihtmärkrakkude vähenemise. CCR4 ekspresseeritakse mõningate vähirakkude pinnal, sealhulgas T-rakuliste pahaloomuliste kasvajate korral nagu seenjas mükoos või Sézary sündroom, millele on omane CCR4 ekspressioon.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mogamulizumabi efektiivsust seenja mükoosi või Sézary sündroomiga patsientide ravis tõestati III faasi mitmekeskuselises, avatud kliinilises uuringus (0761-010) 372 täiskasvanud patsiendiga, kes randomiseeriti suhtega 1 : 1 raviks kas mogamulizumabi või vorinostaadiga. Kummasegi rühma registreeriti 186 patsienti. Mogamulizumabi infusioon manustati esimese 28-päevase tsükli jooksul annuses 1 mg/kg üks kord nädalas (1., 8., 15. ja 22. päeval) ja edasiste 28-päevaste tsüklite jooksul 1. ja 15. päeval. Vorinostaati manustati algannuses 400 mg suu kaudu üks kord ööpäevas alates 28-päevaste tsüklite 1. päevast. Vorinostaati kasutanud patsientidel, kelle haigus progresseerus või kellel tekkis vastuvõetamatu toksilisus, lubati üle minna ravile mogamulizumabiga. Üleviidud patsiendid olid saanud andmete ajalõpu seisuga detsembris 2016 kuni 46 kuud ravi mogamulizumabiga. Ravi mogamulizumabiga jätkati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid aktiivsed autoimmuunhaigused või kesknärvisüsteemi metastaasid ning ravi süsteemsete kortikosteroididega või muude immunosupressiivsete ravimitega vajavad haigused või ravi vajav aktiivne infektsioon, sealhulgas HIV või B- või C-hepatiit. Välja jäeti ka patsiendid, kellel oli ECOG järgi sooritusvõime staatus ≥ 2 . Uuringu algul oli 38%-l IB-II astme haigus, 10%-l III astme haigus, 52%-l IV aste. Sellesse uuringusse kaasati patsiente olenemata nende CCR4 ekspressiooni ravieelsest tasemest naha biopsias.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus uurija hinnangul, kasutades ravivastuse üldisi liitkriteeriume, milles võeti arvesse haiguse kõiki potentsiaalselt kahjustatud piirkondi (nahk, veri, lümfisõlmed ja siseelundid). Ravivastust nahale ja verele hinnati iga 4 nädala järel. Ravivastust lümfisõlmedele ja siseelunditele hinnati 4 nädala möödumisel, seejärel esimesel aastal iga 8 nädala järel ja seejärel iga 16 nädala järel.

Kõigil patsientidel oli mogamulizumabi ja vorinostaadi rühmas vastavalt histoloogiliselt kinnitust leidnud seenja mükoosi diagnoos, 56,5%, 53,2% või Sézary sündroom, 43,5%, 46,8% ja nad olid saanud vähemalt ühel korral süsteemset ravi. Euroopas oli kõige sagedamini kasutatud varasema süsteemse ravina beksaroteeni (70%), interferooni (59%), metotreksaadi (49%), kehavälise fotofereesi (ECP) (31%) ja gemtsitabiini/gemtsitabiini raviskeeme (28%).

Mogamulizumabiga ravi mediaanne kestus oli 5,6 kuud (vahemik: < 1 kuni 45,3 kuud). 56%-le patsientidest manustati mogamulizumabi vähemalt 6 tsüklit ja 25%-le patsientidest manustati mogamulizumabi vähemalt 12 tsüklit.

Patsientide mediaanne vanus skriinimisel oli 64 aastat (vahemikus 25 kuni 101 aastat), 49,5% olid 65-aastased või vanemad ja 58,1% olid mehed.

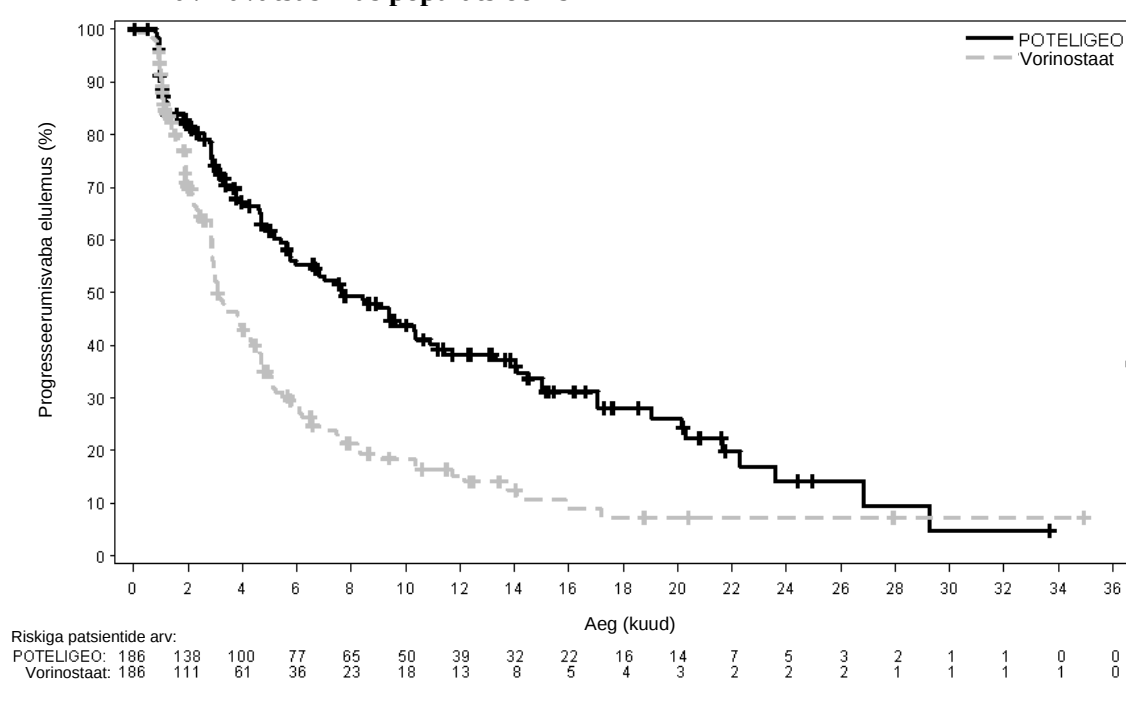
CCR4 ekspressiooni hinnati retrospektiivselt ravieelsete nahabiopsiate põhjal (formaliiniga fikseeritud, parafiinis) immunohistokeemilise meetodiga. Mogamulizumabi rühmas olid ravieelsed CCR4 ekspressiooni tasemed kättesaadavad 75%-l patsientidest (N = 140). CCR4 leiti ≥ 1 %-l lümfotsüütidest 100%-l patsientidest ning 96%-l (134/140) leiti CCR4 ≥ 10 %-l naha lümfotsüütidest.

Vorinostaadi rühma randomiseeritud patsientidest viidi uuringu jooksul 136 (73,1%) üle mogamulizumabi rühma. Põhjused mogamulizumabi rühma üleviimiseks olid haiguse progresseerumine (109 patsienti) ja ravi talumatus (27 patsienti). Üleviidud patsientidele detsembri 2016 andmete ajalõpu seisuga manustatud mogamulizumabi infusioonide arv oli 1 kuni 94 (kuni 46 kuud ravi).

6, 12, 18 ja 24 kuu möödumisel randomiseeritud ravi algusest oli haiguse progresseerumiseta elus olnud patsientide osakaal mogamulizumabi rühmas suurem (vastavalt 55,3%, 38,3%, 28,0% ja 14,1%) kui vorinostaadi rühmas (vastavalt 28,8%, 15,3%, 7,2% ja 7,2%). Mediaanne progresseerumisvaba elulemus oli mogamulizumabi rühmas 7,70 kuud (95% usaldusvahemik: 5,67; 10,33) ja vorinostaadi rühmas 3,10 kuud (95% usaldusvahemik: 2,87; 4,07) ning sellest tulenev riskitiheduste suhe 0,53 (95% usaldusvahemik: 0,41; 0,69), $p < 0,0001$ (2-poolne, stratifitseeritud logaritmiline astaktest).

Progresseerumisvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 1.

Joonis 1. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver uurija hinnangul ravikavatsuslikus populatsioonis



Tähtsamad teised tulemusnäitajad olid ravivastuse üldine esinemissagedus, ravivastuse üldine esinemissagedus pärast üleviimist, ravivastuse kestus ning Skindex-29 sümptomite ja funktsionaalsete skaalade tulemuste ning vähiravi üldise funktsionaalse hinnangu (Functional Assessment of Cancer Therapy – General, FACT-G) füüsilise ja funktsionaalse heaolu domeeni muutused ravieelsetega võrreldes.

Üldine ravivastus esitati iga piirkonna mõõtude liitskoorina ning ravivastust tuli kinnitamiseks tõestada haiguse kahe järjestikuse üldhindamise tulemusena (esimesel aastal vähemalt 8-nädalase vahega ja seejärel 16-nädalase vahega). Patsiendid kaasati konkreetse piirkonna analüüsi, kui neil oli selles piirkonnas ravieelne haigus või oli hinnatud selle piirkonna ravieelse järgset ravivastust.

Tabelis 2 on esitatud üldise ravivastuse ja ravivastuse kestuse kokkuvõtte ja ravivastus piirkonna järgi. Uuring näitas üldise ravivastuse ja vere, naha ja lümfisõlmede piirkonnas saavutatud ravivastuse statistiliselt olulist paranemist vorinostaadiga võrreldes. Ravivastust siseelundites ei saanud hinnata efektiivsuse andmete vähesuse tõttu siseelundite kaasatusega uuringus osalejatel; mogamulizumabi kasu-riski suhe siseelundite kaasatusega uuringus osalejatel on praegu andmete puudumise tõttu määramata.

Tabel 2. Ravivastus randomiseeritud raviperioodil kliinilises uuringus 0761-010 (ravikavatsuslik populatsioon)

	Mogamulizumab N = 186	Vorinostaat N = 186
Ravivastuse üldine esinemissagedus (kinnitatud täielik ravivastus + osaline ravivastus, %)	28,0	4,8
95% usaldusvahemik	(21,6; 35,0)	(2,2; 9,0)
P-väärtus ^a	< 0,0001	
Ravivastuse kestus (kuud)		
Mediaan (95% usaldusvahemik)	14,1 (9,4; 19,2)	9,13 (4,7; –)
Ravivastus piirkonna järgi		
Veri	n = 124	n = 125
Ravivastuse esinemissagedus (kinnitatud täielik ravivastus + osaline ravivastus, %)	66,9	18,4
95% usaldusvahemik	(57,9; 75,1)	(12,0; 26,3)
P-väärtus ^a	< 0,0001	
Nahk	n = 186	n = 186
Ravivastuse üldine esinemissagedus (kinnitatud täielik ravivastus + osaline ravivastus, %)	41,9	15,6
95% usaldusvahemik	(34,8; 49,4)	(10,7; 21,6)
P-väärtus ^a	< 0,0001	
Lümfisõlmed	n = 136	n = 133
Ravivastuse üldine esinemissagedus (kinnitatud täielik ravivastus + osaline ravivastus, %)	15,4	3,8
95% usaldusvahemik	(9,8; 22,6)	(1,2; 8,6)
P-väärtus ^a	0,0008	
Siseelundid	n = 6	n = 4
Ravivastuse üldine esinemissagedus (kinnitatud täielik ravivastus + osaline ravivastus, %)	0	0
95% usaldusvahemik	(0,0; 45,9)	(0,0; 60,2)

Märkus: ravivastuse üldine esinemissagedus põhineb ravivastuse üldisel liitskooril.^a: P-väärtus arvutati Cochran-Manteli-Haenszeli testiga, kohandades seda haiguse tüübi, haiguse astme ja piirkonnaga.

Mogamulizumab-raviga saavutati 8 kinnitatud täielikku ravivastust (kõigi kahjustatud piirkondade täielik paranemine) võrreldes 0 patsiendiga vorinostaadi rühmas: 4 neist 8 patsiendist randomiseeriti algselt mogamulizumabi rühma ja 4 oli viidud uuringu jooksul üle mogamulizumabi rühma. 41 üleviitud 136 patsiendist (30,1%) saavutasid mogamulizumab-raviga kas osalise või täieliku ravivastuse.

Vähese (< 10%) CCR4 nahal ekspressiooniga patsientide kohta on vähe efektiivsusega seotud andmeid. Kliinilises uuringus 0761-010 oli 10/290 hinnatavat patsienti, kellel oli CCR4 ekspressioon < 10%, ning neist 6 randomiseeriti mogamulizumabi rühma ja 4 randomiseeriti vorinostaadi rühma ja viidi hiljem üle mogamulizumabi rühma. Neil vähese (< 10%) CCR4 ekspressiooniga 10 uuringus osalejat kinnitatud ravivastust ei saavutatud. Ravivastust eri kambrites täheldati kolmel 10 hinnatavast uuringus osalejast, keda raviti randomiseeritud või ristuvfaasis mogamulizumabiga.

Mogamulizumabiga ravitud IB/II astme patsientidest saavutati kinnitatud üldised objektiivsed ravivastused 17,6%-l võrreldes 8,3%-ga vorinostaadi rühmas ning neil olid ravivastused piirkonna tasandil (veri, nahk, lümfisõlmed) suuremad kui vorinostaadiga ravitud patsientidel (tabel 3). Mogamulizumabiga ravitud IB/II astmega uuringus osalejatel oli üldine progresseerumisvaba elulemuse mediaanne kestus 4,7 kuud võrreldes 3,9 kuuga vorinostaadiga ravitud patsientidel (tabel 4). Arvestades ravivastusega patsientide vähesust ja andmete ebaküpsust, ei saanud ravivastuse kestuse kohta IB/II astme haigusega patsientidel järeldusi teha.

IB/II astme patsientidel oli aeg ravivastuseni piirkonna tasandil ligikaudu 3 kuud, mis on kooskõlas ravikavatsuslikus populatsioonis üldiselt ravivastuseni kuluva ajaga (ligikaudu 3 kuud). Kui pärast 3-kuulist ravi ei ole ravivastust piirkonna tasandil ega üldist ravivastust täheldatud, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Tabel 3. Üldise ravivastuse ja ravivastuse piirkonna järgi esinemissagedus haiguse varastel astmetel

	Mogamulizumab	Vorinostaat	Riskide vahe (M vs V)
Haiguse IB/II aste	N = 68	N = 72	
Ravivastuse üldine esinemissagedus, n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Kamber:			
Veri (n)	17	23	
Ravivastuse esinemissagedus (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95% usaldusvahemik ^a	(23,0; 72,2)	(5,0; 38,8)	(-2,2; 57,1)
Nahk (n)	68	72	
Ravivastuse esinemissagedus (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95% usaldusvahemik ^a	(17,7; 40,1)	(11,1; 38,8)	(-8,3; 24,9)
Lümfisõlmed (n)	41	40	
Ravivastuse esinemissagedus (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95% usaldusvahemik ^a	(2,7; 23,1)	(0,1; 13,2)	(-14,3; 28,6)

M = mogamulizumab, V = vorinostaat

Tabel 4. Progresseerumisvaba elulemus ravirühmade ja haiguse astmete järgi (randomiseeritud raviperioodil)

	Mogamulizumab	Vorinostaat	P-väärtus
Progresseerumisvaba elulemus, kuud			
Ravikavatsuslik populatsioon	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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama mogamulizumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kutaanse T-rakulise lümfoomi näidustuse korral (seenjas mükoos ja Sézary sündroom on kutaanse T-rakulise lümfoomi alatüübid). Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mogamulizumabi farmakokineetikat hinnati T-rakulise leukeemia-lümfoomiga ja kutaanse T-rakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidel annusevahemikus 0,01 kuni 1 mg/kg, mis manustati mogamulizumabi korduvate annustena üks kord nädalas või iga 2 nädala järel ja mille puhul kasutati soovitatavat 1,0 mg/kg annust ja raviskeemi (esimese 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval ja edasiste 28-päevaste tsüklite 1. ja 15. päeval). Populatsiooni farmakokineetika analüüs hõlmas 444 patsienti, kellele manustati mogamulizumabi kuues kliinilises uuringus. Mogamulizumabi kontsentratsioon suurenes annusevahemikus 0,1 kuni 1,0 mg/kg annusega proportsionaalselt.

Imendumine

Mogamulizumabi annustatakse intravenoosselt ning see on seetõttu kohe ja täielikult biosaadav.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli keskse jaotusruumala (V_c) geomeetriline keskmine [variatsioonikoefitsiendi % (CV%)] 3,57 l (20,1%).

Biotransformatsioon

Mogamulizumabi metabolismiteed ei ole iseloomustatud. Mogamulizumab laguneb eeldatavalt väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolsete teede kaudu samal viisil kui endogeenne IgG.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on kliirensi geomeetriline keskmine (variatsioonikoefitsiendi % [CV%]) 12,0 ml/h (83,7%) ja eliminatsiooni poolväärtusaja geomeetriline keskmine (t_{1/2}) on 17 päeva (65,5%).

Lineaarsus ja akumulatsioon

Mogamulizumabi annuse farmakokineetika on lineaarne annusevahemikus 0,01 mg/kg kuni 1 mg/kg. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal saavutati mogamulizumabi tasakaalukontsentratsioonid pärast korduvat annustamist 12 nädala jooksul manustamisel soovitatava raviskeemi kohaselt ning süsteemne akumulatsioon oli 1,7-kordne. Võimsuse mudeli analüüsis kõrvalkaldeid annusega proportsionaalsusest ei esinenud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustuse mõju mogamulizumabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsiga kerge (kreatiniini kliirens [CrCL] 60 kuni 89; n = 157), mõõduka (CrCL 59 kuni 30; n = 80) või raske (CrCL alla 30 ml/min; n = 2) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega kliiniliselt olulisi erinevusi mogamulizumabi kliirensis ei täheldatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustuse mõju mogamulizumabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsiga kerge (üldbilirubiin normi ülempiiril või madalam ja ASAT üle normi ülempiiri või üldbilirubiin vähem kui 1 kuni 1,5 korda normi ülempiirist ja ükskõik millise aktiivsusega ASAT; n = 80) või mõõduka (üldbilirubiin rohkem kui 1,5 kuni 3 korda üle normi ülempiiri ja ükskõik millise aktiivsusega ASAT; n = 3) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega kliiniliselt olulisi erinevusi mogamulizumabi kliirensis ei täheldatud. Mogamulizumabi kasutamist raske maksakahjustusega (üldbilirubiin rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri ja ükskõik millise aktiivsusega ASAT) patsientidel ei ole uuritud.

Muud erirühmad

Mitmesuguste ühismuutujate mõju mogamulizumabi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsides. Järgmistel teguritel ei olnud kliiniliselt olulist mõju mogamulizumabi kliirensile: vanuse (vahemik: 22 kuni 101 aastat), sugu, rahvus (teiste rahvusrühmade kohta peale jaapanlaste on vähe andmeid), neerukahjustus, kerge või mõõdukas maksakahjustus, haiguse alatüüp (seenjas mükoos või Sézary sündroom), CCR4 ekspressiooni aste või ECOG-staatus, kuigi tuleb märkida, et patsiendid ECOG sooritusvõime staatusena ≥ 2 jäeti kliinilistest uuringutest välja.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Efektiivsus

Efektiivsuse-ravivastuse analüüsi kohaselt ei olnud efektiivsus keskses uuringus korrelatsioonis mogamulizumabi kontsentratsiooniga. Efektiivsust mõõdetuna progresseerumisvaba elulemuse paranemisega uurija hinnangul ei seostatud mogamulizumabi kontsentratsiooni suurenemisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kantserogeensuse või genotoksilisuse uuringuid ei ole mogamulizumabiga läbi viidud. Spetsiaalseid uuringuid potentsiaalsete mõjude hindamiseks fertiilsusele ei ole läbi viidud.

Mogamulizumabiga seotud toksilisi toimeid isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele suguküpsete ahvide korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 26 nädalat ei täheldatud.

Loomade reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringus ei täheldatud mogamulizumabi manustamisel tiinetele jaava makaakidele alates organogeneesi algusajast kuni poegimiseni potentsiaalseid toimeid embrüo-loote suremusele, teratogeensust ega loote kasvu aeglustumist. IgG molekulid läbivad üldiselt teadaolevalt platsentaarbarjääri ning loote plasmas leiti mogamulizumabi kontsentratsioone. Loodetel täheldatud mogamulizumabi farmakoloogiline aktiivsus avaldus CCR4 ekspresseerivate lümfotsüütide vähenemises.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Glütsiin
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.
Mogamulizumab ei tohi infundeerida koos teiste ravimitega sama intravenoosse liini kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Pärast avamist
POTELIGEO ei sisalda säilitusainet. Ravim tuleb pärast avamist kohe lahjendada ja infundeerida (vt lõik 6.6).

Pärast infusiooni ettevalmistamist
Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud toavalguses 24 tunni jooksul toatemperatuuril (25 °C).
See ajapiirang hõlmab infusioonilahuse säilitamist infusioonikotis infusiooni ajal. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.
Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi ületada kokku 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahust 10 ml klaasviaalis (I tüüpi klaas) kummist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja äratõmmatava polüpropüleenkaanega.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistamine

- Ravimit tuleb enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollida. POTELIGEO on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu lahus. Hägususe, värvimuutuse või tahkete osakeste märkamisel tuleb viaal ära visata.

- Infusioonilahuse valmistamiseks vajalik POTELIGEO maht annuseks 1 mg/kg tuleb arvutada patsiendi kehakaalu alusel (vt lõik 4.2). POTELIGEO vajalik maht tuleb aseptiliselt süstlasse tõmmata ja kanda infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust. Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb pöörata seda ettevaatlikult alaspidi. Mitte loksutada. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,1 mg/ml kuni 3,0 mg/ml.
- Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali jäänud kasutamata lahus tuleb ära visata vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamine

- Lahjendatud lahus ühildub polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinist (PO) infusioonikottidega.
- Mitte segada POTELIGEO't ega manustada seda infusioonina koos teiste ravimitega.
- POTELIGEO on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks ja seda ei tohi manustada subkutaanselt, intramuskulaarselt, boolusannusena ega kiire intravenoosse manustamise teel.
- Infusioonilahust tuleb manustada vähemalt 60 minuti jooksul intravenoosse liini kaudu, milles on steriilne, valkudega väheseonduv 0,22-mikroniline (või samaväärne) sisefilter.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1335/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch
Bloemlaan 2
Hoofddorp 2132 NP
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- Kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

POTELIGEO 4 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
mogamulizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 4 mg mogalizumabi.
Üks 5 ml viaal sisaldab 20 mg mogamulizumabi.

3. ABIAINED

Sidrunhappe monohüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
20 mg/5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1335/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

POTELIGEO 4 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
mogamulizumab
Intravenoosne pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/5 ml

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

POTELIGEO 4 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat mogamulizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on POTELIGEO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne POTELIGEO kasutamist
3. Kuidas POTELIGEO't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas POTELIGEO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on POTELIGEO ja milleks seda kasutatakse

POTELIGEO sisaldab toimeainet mogamulizumab, mis kuulub monoklonaalsete antikehade ravimirühma. Mogamulizumab on suunatud vähirakkudele, mille immuunsüsteem (keha kaitsemehhanism) seejärel hävitab.

Seda ravimit kasutatakse T-rakulise nahalümfoomi vormide seenja mükoosi ja Sézary sündroomi raviks täiskasvanutel. Ravim on ette nähtud kasutamiseks patsientidel, kellel on varem kasutatud vähemalt üht suukaudset või süstitavat ravimit.

2. Mida on vaja teada enne POTELIGEO kasutamist

POTELIGEO't ei tohi kasutada

- kui olete mogamulizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne POTELIGEO kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega,

- kui teil on esinenud selle ravimi kasutamisel rasket nahareaktsiooni;
- kui teil on tekkinud selle ravimi kasutamisel infusiooniga seotud reaktsioon (infusiooniga seotud reaktsiooni võimalikud sümptomid on esitatud lõigus 4);
- kui teil on inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), herpes, tsütomegaloviirus (CMV) või B- või C-hepatiidi infektsioon või muu samaaegne infektsioon;
- kui teile on tehtud või kavas teha tüvirakkude siirdamine kas teie oma või doonori rakkudega;
- kui teil on tekkinud pärast varasemat ravi tuumori lüüsi sündroom (vähirakkude hävimisega seotud tüsistus);
- kui teil on südamehäired.

Kui teil tekib POTELIGEO infusiooni ajal või järel reaktsioon, öelge seda infusiooni manustajale või otsige kiiresti meditsiiniabi.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib pärast ravi alustamist POTELIGEO'ga ükskõik milline lõigus 4 loetletud tõsine kõrvaltoime.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ega noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja POTELIGEO

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

POTELIGEO toimed rasedusele ja imetamisele ei ole teada. Ravimi toimemehhanismi tõttu võib see raseduse või imetamise ajal manustamise korral teie last kahjustada.

Kui võite rasestuda, on teil vaja kasutada selle ravi saamise ajal ja vähemalt kuus kuud pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui imetate last, pidage nõu oma arstiga, kas imetamine ravi ajal POTELIGEO'ga või pärast ravi on lubatud.

Peate teatama oma arstile või meditsiiniõele, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

POTELIGEO tõenäoliselt ei mõjuta teie võimet autot juhtida ja masinatega töötada. Kuid see ravim võib põhjustada mõnel inimesel väsimust, seega olge auto juhtimisel ja masinate kasutamisel eriti ettevaatlik, kuni olete kindel, et see ravim teid ei mõjuta.

POTELIGEO sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

POTELIGEO sisaldab polüsorbaati

See ravim sisaldab 1 mg polüsorbaati 80 ühes viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas POTELIGEO't manustatakse

Arst arvutab teile manustatava POTELIGEO annuse teie kehakaalu alusel. POTELIGEO soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta.

POTELIGEO't manustatakse teile veeni kaudu (intravenoosse infusioonina) vähemalt 60 minuti jooksul. Infusioone manustatakse esimesed 5 annust üks kord nädalas ja seejärel iga 2 nädala järel. Ravi tuleb jätkata kuni tõsiste kõrvaltoimete tekkimiseni või T-rakulise nahalümfoomi süvenemiseni.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib pärast ravi alustamist POTELIGEO'ga ükskõik milline järgmistest nähtudest ja sümptomitest, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele või otsige kohe meditsiiniabi.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10s)

- külmavärinad, iiveldus või oksendamine, peavalu, vilistav hingamine, sügelus, õhetus, lööve, pearinglus või minestustunne, hingamisraskus ja palavik, mis võivad olla infusioonireaktsiooni nähud. Sel juhul võib olla vajalik infusioon katkestada ja võite vajada lisaravi. Pärast sümptomite kadumist võib POTELIGEO manustamist üldjuhul jätkata, kuid aeglasemalt. Raske reaktsiooni korral võib teie arst ravi POTELIGEO'ga lõpetada;
- infektsiooni nähud, mis võivad olla muu hulgas palavik, higistamine või külmavärinad, gripilaadsed sümptomid, kurguvalu või neelamisraskus, köha, õhupuudus, kõhuvalu, iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus ja väga halb enesetunne;
- nahalööve (mis võib muutuda tõsiseks) või suuõõne valulikkus. Mõnel patsiendil, kes said POTELIGEO'd muud tüüpi vähkkasvajate raviks, tekkis nahavalu/põletustunne, sügelus, nahavillid/nahairdumine, haavandid suuõõnes, huultel või suguelunditel, mis on raske nahareaktsiooni, nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi võimalikud tunnused (mis tekkis kuni 1 inimesel 100st).

Sagedasti esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Vesine kõhulahtisus, tavalisest sagedam roojamine, tugev kõhuvalu või valulikkus, mis viitavad võimalikule jämesoolepõletikule (koliidile).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, segasus, õhupuudus, krambihood, südame rütmihäired, tume või hägune uriin, ebataoline väsimustunne ja/või lihase- või liigesevalu. Vähirakkude hävimine ja keha reageerimine sellele võib väga harva põhjustada häiret, mida nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks;
- valu rinnus, õhupuudus, südametegevuse kiirenemine või aeglustumine, higistamine, pearinglus, iiveldus või oksendamine, nõrkus, minestustunne ja halb enesetunne. Need võivad olla südamehäire tunnused, kuigi on ebatõenäoline, et see ravim seda põhjustaks.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- kui teile tehakse pärast ravi tüvirakkude siirdamine, võivad teil tekkida selle tüsistused (siirik-peremehe-vastu reaktsioon), mida on raske ravida. Sümptomiteks võivad olla nahalööbed või villide tekkimine, iiveldus või püsiv kõhulahtisus, kõhuvalu või oksendamine, liigesevalu või liigeste jäikus, silmade kuivus või silmaärritus või nägemise hägustumine, suuhaavandid, suu ärritus või valu, püsiv köha või hingamisraskused, suguelundite tundlikkus, kollatõbi, tume uriin ja ükskõik milline turse.

Muud kõrvaltoimed

Muude kõrvaltoimete tekkimisel öelge seda arstile. Need võivad olla:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- jõuetus (kurnatus);
- kõhukinnisus;
- sääre või pahklupiirkonna turse;
- peavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- aneemia (vere punaliblede vähenemine);

- trombotsüütide vähenemine (trombotsütopeenia);
- vere valgeliblede vähenemine (neutropeenia ja leukopeenia) või lümfotsüütide vähenemine;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides;
- kilpnäärme alatalitus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- maksapõletik (hepatiit).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- väikesed sõlmekesed nahal, luudel või muudes kudedes, mis on põletikurakkude kogum (granuloom) põhjustatud immuunrakkude kogunemisest vastusena põletikule.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas POTELIGEO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lahustatud/lahjendatud lahus: kasutada kohe või hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja kasutada 24 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate riknemise märke, näiteks osakeste sisaldumist või värvimuutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida POTELIGEO sisaldab

- Üks viaal sisaldab 20 mg mogamulizumabi 5 ml kontsentratis, millele vastab 4 mg/ml.
- Teised koostisosad on sidrunhappe monohüdraat, glütsiin, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Vt lõik 2 „POTELIGEO sisaldab naatriumi“.

Kuidas POTELIGEO välja näeb ja pakendi sisu

POTELIGEO on selge, värvitu lahus. Pakendis on üks klaasviaal, milles on 5 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Müügiloa hoidja

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

medinfo@kyowakirin.com

Tootja

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

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

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch
Bloemlaan 2
Hoofddorp 2132 NP
Holland

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> <{kuu AAAA}>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.