

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 20 mg mogamulizumaba u 5 ml, što odgovara 4 mg/ml.

Mogamulizumab se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA-a na stanicama ovarija kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

POTELIGEO je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s *mycosis fungoides* (MF) ili Sézaryjevim sindromom (SS) koji su primili najmanje jednu prethodnu sistemsku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka, a trebaju ga primijeniti samo zdravstveni radnici u uvjetima gdje je dostupna oprema za reanimaciju.

Doziranje

Preporučena doza mogamulizumaba je 1 mg/kg primijenjena u obliku intravenske infuzije tijekom najmanje 60 minuta. Primjenjuje se jednom tjedno na dan 1., 8., 15. i 22. u prvom ciklusu od 28 dana, nakon čega slijedi infuzija svaka dva tjedna na dan 1. i 15. svakog sljedećeg ciklusa od 28 dana do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

POTELIGEO se treba primijeniti unutar 2 dana od predviđenog dana. Propusti li bolesnik dozu lijeka dulje od 2 dana, sljedeću dozu treba primijeniti što je prije moguće, nakon čega je potrebno nastaviti režim doziranja s primjenom doza na temelju novih predviđenih dana.

Preporučuje se premedikacija antipireticima ili antihistaminicima prilikom prve infuzije lijeka POTELIGEO. Ako se pojavi reakcija na infuziju, primijenite premedikaciju prilikom sljedećih infuzija lijeka POTELIGEO.

Prilagodba doze

Dermatološke reakcije

Bolesnici koji primaju mogamulizumab dobili su osip prouzročen lijekom (izbijanje kožnih promjena uzrokovanih lijekom), a koji je u nekim slučajevima bio težak i/ili ozbiljan.

- U slučaju pojave osipa (povezanog s lijekom) težine 2. ili 3. stupnja (umjeren ili težak), potrebno je prekinuti liječenje mogamulizumabom i prikladno pristupiti zbrinjavanju osipa dok se osip ne poboljša do težine 1. stupnja ili manje (blagi), a tada se liječenje mogamulizumabom može nastaviti.

- Liječenje lijekom POTELIGEO treba trajno prekinuti ako se pojavi po život opasan osip (4. stupnja) (vidjeti dio 4.4).

Reakcije vezane uz infuziju

- Infuziju lijeka POTELIGEO treba privremeno prekinuti ako se pojave blage do teške reakcije vezane uz infuziju (stupnja 1.-3.), a simptome liječiti. Brzinu infuzije treba smanjiti za najmanje 50% kada se ponovno započinje infuzija nakon povlačenja simptoma. Ako se reakcija ponovno pojavi, potrebno je razmisliti o prekidu primjene infuzija (vidjeti dio 4.4).
- Liječenje lijekom POTELIGEO treba trajno prekinuti ako se pojavi po život opasna reakcija (4. stupnja) (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka POTELIGEO u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju farmakokinetičke analize populacije, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičke analize populacije ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. POTELIGEO nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

POTELIGEO je namijenjen za intravensku primjenu. Smije se primijeniti samo intravenskom infuzijom, tijekom najmanje 60 minuta. Pogledajte gornje preporuke u slučaju reakcija povezanih s infuzijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Dermatološke reakcije

Bolesnici koji primaju mogamulizumab dobili su osip prouzročen lijekom (izbijanje kožnih promjena uzrokovanih lijekom), a u nekim slučajevima bio je težak i/ili ozbiljan.

Kada je mogamulizumab primijenjen u bolesnika s limfomima T-stanica drukčijima od MF-a ili SS-a, ozbiljne reakcije kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), prijavljene su u manje od 1% bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja i također prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet; u nekim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Bolesnike treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili simptomi ili znakovi koji ukazuju na SJS ili TEN. Ako se pojave, potrebno je prekinuti primjenu lijeka POTELIGEO i liječenje se ne smije ponovno započeti dok se SJS ili TEN ne isključe, a kožne reakcije ne povuku do 1. stupnja ili manje. Ako se pojavi SJS/TEN,

potrebno je primijeniti prikladnu terapiju lijekovima. Pogledajte dio 4.2 za informacije o prilagodbi doze.

Reakcije vezane uz infuziju

U bolesnika liječenih mogamulizumabom zapažene su akutne reakcije vezane uz infuziju (engl. *infusion-related reactions*, IRR). IRR su bile uglavnom blage ili umjerene težine, iako je bilo nekoliko prijava teških reakcija (3. stupnja). Većina IRR-a pojavila se tijekom ili kratko nakon prve infuzije (sve unutar 24 sata od primjene), a incidencija je opadala tijekom sljedećih primjena.

Bolesnike je za potrebno pažljivo nadzirati tijekom i nakon infuzije. Ako se pojavi anafilaktička reakcija, primjenu mogamulizumaba treba odmah i trajno prekinuti te primijeniti prikladnu terapiju.

Ako se pojavi IRR, infuziju treba prekinuti i reakciju prikladno terapijski zbrinuti. Infuzija se može ponovno započeti manjom brzinom nakon povlačenja simptoma. Pogledajte dio 4.2 za informacije o premedikaciji i prilagodbi doze.

Infekcije

Ispitanici sa MF-om ili SS-om liječeni mogamulizumabom imaju povećani rizik od ozbiljnih infekcija i/ili virusne reaktivacije. Kombinacija mogamulizumaba s lijekovima za sistemsko imunološko modeliranje ili s drugim odobrenim terapijama za MF ili SS nije ispitivana i stoga se ne preporučuje, naročito obzirom na rizik od teških infekcija u bolesnika liječenih mogamulizumabom. Topikalni steroidi ili niske doze sistemskih kortikosteroida mogu se koristiti tijekom liječenja mogamulizumabom; međutim rizik od ozbiljnih infekcija i/ili reaktivacije virusa može biti viši u slučaju istodobne primjene sistemskih imunosupresivnih lijekova. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije i odmah liječili.

Prije početka liječenja mogamulizumabom potrebno je testirati bolesnike na hepatitis B. U bolesnika kod kojih je test na trenutnu/prethodnu infekciju virusom hepatitisa B pozitivan preporučuje se savjetovanje s liječnikom specijaliziranim za liječenje hepatitisa B vezano uz prikladne mjere protiv reaktivacije hepatitisa B.

Komplikacije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) nakon mogamulizumaba

Komplikacije, uključujući teške reakcije presatka protiv domaćina (engl. *graft versus host disease*, GVHD), prijavljene su u bolesnika s limfomima T-stanica drukčijima od MF-a ili SS-a koji su primili alogeni HSCT nakon mogamulizumaba.

Viši rizik komplikacija presađivanja prijavljen je ako se mogamulizumab daje unutar kratkog vremenskog okvira (približno 50 dana) prije HSCT-a. Pomno pratite bolesnike za rane znakove komplikacija vezanih uz presađivanje.

Sigurnost liječenja mogamulizumabom nakon autolognog ili alogenog HSCT-a nije ispitana.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) zapažen je u bolesnika koji primaju mogamulizumab. TLS je zapažen najčešće tijekom prvog mjeseca liječenja. Kod bolesnika s brzo proliferirajućim tumorom i visokim tumorskim opterećenjem postoji rizik od TLS-a. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti odgovarajućim laboratorijskim i kliničkim pretragama kako bi se ustanovio status elektrolita, hidracija i bubrežna funkcija, naročito tijekom prvog mjeseca liječenja, s kontrolom prema najboljoj medicinskoj praksi. Zbrinjavanje TLS-a može uključivati agresivnu hidraciju, korekciju abnormalnosti elektrolita, terapiju protiv hiperuricemije i potporno liječenje.

Srčani poremećaji

Jedan slučaj akutnog infarkta miokarda opažen je u jednog bolesnika iz kliničkog ispitivanja koji je imao MF/SS i primao mogamulizumab. U bolesnika iz kliničkog ispitivanja koji su imali drukčiji limfom T-stanica prijavljene su stres kardiomiopatija (jedan slučaj) i akutni infarkt miokarda (jedan

slučaj). Ispitanici su imali povijest bolesti i razne faktore rizika. Bolesnike koji imaju faktore rizika povezane s bolesti srca treba pratiti i poduzeti prikladne mjere opreza.

Transformacija velikih stanica

Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s transformacijom velikih stanica.

Ostalo

Mogamulizumab se ne smije primijeniti supkutano ili intramuskularno, brzom intravenskom primjenom, ili intravenskim bolusom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 80 u svakoj bočici, što odgovara 0,2mg/mL. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom POTELIGEO i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni mogamulizumaba u trudnica. Iako mogamulizumab prolazi placentarnu barijeru u makaki majmuna, osim farmakološkog učinka kod fetusa, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu mogamulizumaba u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se mogamulizumab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski IgG izlučuje u majčinom mlijeku tijekom prvih dana nakon rođenja, te se smanjuje do niskih koncentracija odmah nakon toga; posljedično tome, ne može se isključiti rizik za dojeno dijete tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se POTELIGEO može koristiti tijekom dojenja ako je klinički potrebno.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učincima mogamulizumaba na plodnost u ljudi. Nisu provedena posebna ispitivanja plodnosti na životinjama u svrhu procjene učinka mogamulizumaba na plodnost. Nisu opaženi štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mogamulizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene mogamulizumaba može uslijediti umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave bile su upala pluća, pireksija, reakcije povezane uz infuziju i celulitis.

Najčešće prijavljivane nuspojave bile su reakcije vezane uz infuziju i osip (izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom); većina tih reakcija nije bila ozbiljna i bile su 1. ili 2. stupnja.

Teške nuspojave uključivale su zatajivanje disanja 4. stupnja (1,1%), a reakcije 5. stupnja bile su polimiozitis i sepsa (0,5% svaki).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su prikazane u skladu s klasifikacijom organskih sustava i prema kategorijama učestalosti definiranim na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u bolesnika koji primaju POTELIGEO (N = 184)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija
Endokrini poremećaji	Često	hipotireoza
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	konstipacija, proljev, mučnina, stomatitis
	Često	povraćanje
	Često	kolitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, periferni edem, pireksija
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	akutni hepatitis, hepatitis
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije ^a
	Često	infekcija gornjih dišnih putova
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Vrlo često	reakcija vezana uz infuziju
Pretrage	Često	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, smanjen broj limfocita
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	sindrom lize tumora
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom (uključujući kožni osip)

^a Folikulitis, celulitis, kandidijaza, upala pluća, sepsa, kožna infekcija, otitis externa, herpes zoster, stafilokokna kožna infekcija, infekcija mokraćnog sustava, herpes simplex i citomegalovirus

Opis odabranih nuspojava

Dermatološke reakcije

Bolesnici koji primaju POTELIGEO dobili su osip prouzročen lijekom (izbijanje kožnih promjena uzrokovanih lijekom), a u nekim slučajevima bio je težak i/ili ozbiljan. Većina dermatoloških reakcija vezanih uz liječenje bila je 1. ili 2. stupnja, a osip prouzročen lijekom težine ≥ 3 . stupnja javio se u u 4,3% bolesnika. Nije uočen trend u latenciji do nastupa događaja za kožne promjene uzrokovane lijekom i osip; došlo je i do ranog i do kasnog nastupa nuspojava.

Reakcije vezane uz infuziju

Reakcije vezane uz infuziju zapažene su u 33% bolesnika liječenih lijekom POTELIGEO. Većina reakcija vezanih uz infuziju povezanih s liječenjem bile su 1. ili 2. stupnja i javile su se tijekom ili kratko nakon prve infuzije. Teške reakcije (3. stupnja) javile su se u 4% bolesnika.

Incidencija reakcija vezanih uz infuziju bila je najviša nakon prve infuzije (28,8% ispitanika), smanjujući se do $\leq 3,8\%$ ispitanika nakon dvije ili više infuzija.

Infuzije su prekinute u približno 6% bolesnika, većina (približno 90%) dogodila se tijekom prvog ciklusa liječenja mogamulizumabom.

Manje od 1% bolesnika liječenih u kliničkom ispitivanju 0761-010 prekinulo je liječenje zbog reakcija vezanih uz infuziju.

Ozbiljne infekcije

Bolesnici sa MF-om ili SS-om imaju povećan rizik od ozbiljne infekcije zbog narušavanja dermalnog integriteta prouzročenog kožnom bolesti, kao i imunosupresivnih učinaka izvanbojne bolesti, a liječenje mogamulizumabom može povećati taj rizik. Ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, upalu pluća i kožne infekcije, javile su se u 14,3% ispitanika koji su primali mogamulizumab. Latencija do nastupa nuspojave nakon prve doze znatno je varirala. Većina bolesnika oporavila se od infekcije. U kliničkom ispitivanju (0761-010) bilo je 2 izvještaja o zatajivanju disanja sa smrtnim ishodom u bolesnika s teškom upalom pluća koja se javila više od 9 mjeseci nakon početka liječenja mogamulizumabom.

Imunogenost

Nakon infuzije lijeka POTELIGEO tijekom kliničkih ispitivanja primjene lijeka POTELIGEO u odraslih bolesnika s leukemijom-limfomom T-stanica ili u bolesnika s kožnim limfomom T-stanica, približno 14% bolesnika (44 od 313 procjenjivanih bolesnika) imalo je pozitivan test na protutijela na mogamulizumab uzrokovana liječenjem. Nije bilo bolesnika pozitivnih na neutralizirajuća protutijela.

Poremećaji probavnog sustava

Kolitis je uglavnom karakteriziran vodenastim proljevom, koji u nekim slučajevima može biti prekomjeran.

Sigurnost nakon zadnje doze

Od 320 ispitanika izloženih mogamulizumabu u kliničkom ispitivanju 0761-010, 21 (6,6%), iskusilo je najmanje jednu ozbiljnu nuspojavu koja se javila unutar 90 dana od datuma zadnje primjene ispitivanog lijeka.

Od tih, ozbiljne nuspojave koje su prijavljene u više od jednog bolesnika svrstane su u klasifikaciji organskih sustava pod Infekcije i infestacije (7 [2,2%] bolesnika), Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (5 [1,6%] bolesnika), Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja (4 [1,3%] bolesnika), Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (3 [0,9%] bolesnika), Poremećaji jetre i žuči (2 [0,6%] bolesnika), i Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (2 [0,6%] bolesnika). Za sve preostale organske sustav u klasifikaciji prijavljene su ozbiljne nuspojave u jednog bolesnika (0,3%).

Sigurnosni profil opažen tijekom 90 dana nakon zadnje doze mogamulizumaba odgovara sigurnosnom profilu opaženom tijekom razdoblja ispitivanja liječenja.

Starije osobe

Sigurnosni profil u starijih bolesnika (≥ 65 godina) bio je općenito sličan onom u odraslih bolesnika, izuzev dermatoloških reakcija i reakcija vezanih uz infuziju koje su češće viđene u starijih ispitanika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema informacija o predoziranju s mogamulizumabom. U slučaju predoziranja, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika, uključujući njegove vitalne znakove (najmanje 1 sat) i potrebno je pružiti potpuno liječenje po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični i imunomodulirajući lijekovi, monoklonska protutijela
ATK oznaka: L01FX09

Mehanizam djelovanja

Mogamulizumab je defukoziliran, humaniziran IgG1 κ (kapa) imunoglobulin koji se selektivno veže za CCR4, receptor za CC kemokine spregnut s G proteinom, koji je uključen u procese migracije limfocita do raznih organa uključujući kožu, što rezultira smanjenjem ciljnih stanica. CCR4 se ekspresira na površini određenih stanica raka uključujući maligne bolesti T-stanica, kao što su MF i SS u kojima je ekspresija CCR4 inherentna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost mogamulizumaba u liječenju bolesnika s *mycosis fungoides* (MF) ili Sézaryjevim sindromom (SS) utvrđena je u multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III (0761-010) u 372 odrasla bolesnika koji su randomizirani 1:1 za liječenje mogamulizumabom ili vorinostatom. U svaku skupinu uključeno je 186 bolesnika. Infuzija mogamulizumaba primjenjivana je u dozi od 1 mg/kg jedanput tjedno u prvom ciklusu od 28 dana (na dan 1., 8., 15. i 22.) te na dane 1. i 15. sljedećih ciklusa od 28 dana. Vorinostat je primijenjen početnom dozom od 400 mg peroralno, jedanput dnevno počevši na dan 1. tijekom ciklusa od 28 dana. Bolesnicima na vorinostatu s progresijom bolesti ili neprihvatljivim toksičnostima bio je dopušten prelazak na liječenje mogamulizumabom. Bolesnici koji su prešli primili su do 46 mjeseci terapije mogamulizumabom počevši od prosinca 2016. Liječenje mogamulizumabom nastavilo se do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s aktivnim autoimunim bolestima, metastazama središnjeg živčanog sustava te zdravstvenim stanjima koja su zahtijevala sistemske kortikosteroide ili druge imunosupresivne lijekove, ili s aktivnim infekcijama koje su zahtijevale liječenje, uključujući HIV, ili hepatitis B ili C. Isključeni su i bolesnici s ECOG funkcionalnim statusom ≥ 2 . Na početku ispitivanja, 38% je imalo bolest u fazi IB-II, 10% u fazi III, 52% u fazi IV. Ispitivanje je uključivalo bolesnike bez obzira na njihovu početnu razinu CCR4 ekspresije u biopsiji kože.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*, PFS) na temelju procjene ispitivača koristeći kriterij globalnog kompozitnog odgovora koji je uzeo u obzir sve odjeljke koji mogu biti zahvaćeni bolešću (kožu, krv, limfne čvorove i unutarnje organe). Odgovor na razini kože i krvi procjenjivan je svakih 4 tjedana. Odgovor na razini limfnih čvorova i unutarnjih organa procijenjen je nakon 4 tjedna, zatim svakih 8 tjedana tijekom prve godine, a nakon toga svakih 16 tjedana.

Svi su bolesnici imali histološki potvrđenu dijagnozu *mycosis fungoides* (MF), 56,5% odnosno 53,2%, ili Sézaryjev sindrom (SS), 43,5% odnosno 46,8%, u skupini koja je primala mogamulizumab, odnosno vorinostat, i primili su najmanje jedno prethodno sistemsko liječenje. Najčešća prethodna sustavna liječenja koja su koristili ispitanici u Europi bila su beksaroten (70%), interferon (59%), metotreksat (49%), ekstrakorporalna fotofereza (ECP) (31%) te režimi gemcitabina/gemcitabina (28%).

Medijan trajanja izlaganja mogamulizumabu bio je 5,6 mjeseci (raspon: <1 do 45,3 mjeseca). 56% bolesnika primilo je mogamulizumab tijekom najmanje 6 ciklusa, a 25% bolesnika primilo je mogamulizumab tijekom najmanje 12 ciklusa.

Medijan dobi bolesnika bio je 64 godine u vrijeme probira (raspon 25 do 101 godine), 49,5% imalo je 65 godina ili više, a 58,1% bili su muškarci.

Ekspresija CCR4 bila je retrospektivno procijenjena na biopsijama kože prije liječenja (fiksiranima u formalinu i uklopljenima u parafinu) koristeći imunohistokemiju. U skupini liječenoj

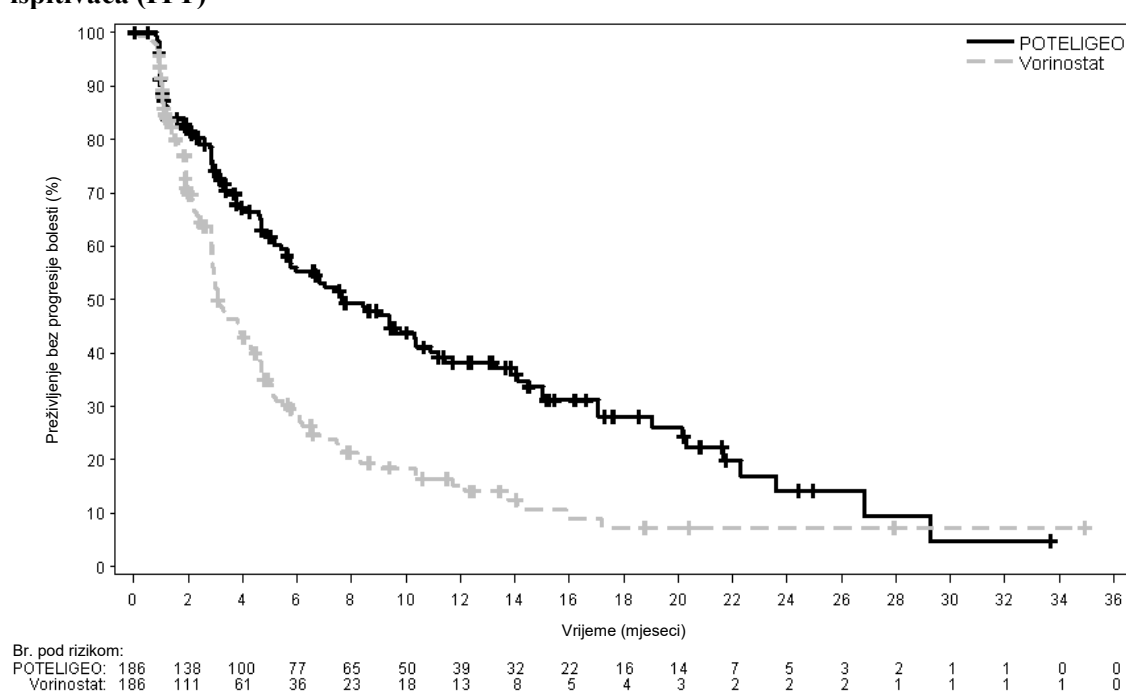
mogamulizumabom, početne razine ekspresije CCR4 bile su dostupne u 75% bolesnika (N = 140). CCR4 je otkriven u $\geq 1\%$ limfocita kod 100% bolesnika, a u 96% (134/140) bolesnika CCR4 je otkriven u $\geq 10\%$ kožnih limfocita.

Od bolesnika randomiziranih u skupinu vorinostata, 136 bolesnika (73,1%) prešlo je u skupinu mogamulizumaba tijekom ispitivanja. Razlog za prijelaz na mogamulizumab bio je progresija bolesti (109 bolesnika) i nepodnošenje liječenja (27 bolesnika). Broj infuzija mogamulizumaba primijenjenih u bolesnika koji su prešli u drugu skupinu varirao je od 1 do 94 (do 46 mjeseci liječenja) počevši od prosinca 2016.

Nakon 6, 12, 18 i 24 mjeseca od početka randomiziranog liječenja, postotak ispitanika koji su bili živi bez progresije bolesti bio je viši za mogamulizumab (55,3%, 38,3%, 28,0%, odnosno 14,1%) u usporedbi s vorinostatom (28,8%, 15,3%, odnosno 7,2%). Medijan preživljenja bez progresije bolesti za skupinu mogamulizumaba bio je 7,70 mjeseci (95%-tni CI: 5,67; 10,33), odnosno 3,10 mjeseci (95%-tni CI: 2,87; 4,07) za skupinu vorinostata s rezultirajućim omjerom hazarda od 0,53 (95%-tni CI: 0,41; 0,69), $p < 0,0001$ 2-strani, stratificirani log-rank test).

Kaplan-Meierovu krivulju PFS-a prikazuje slika 1.

Slika 1: Dijagram Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitača (ITT)



Ključne sekundarne mjere ishoda bili su stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), ORR nakon zamjene terapije, trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) i promjene u odnosu na početne vrijednosti na Skindex-29 ljestvicama simptoma i funkcionalnog stanja, i domenama fizičkog i psihičkog blagostanja prema upitniku FACT-G (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*).

Ukupan odgovor prijavljen je kao kompozitni rezultat na temelju mjerenja u svakom odjeljku, a odgovor je trebao biti pokazan u dvije uzastopne ukupne procjene bolesti (u razmaku od najmanje 8 tjedana tijekom prve godine i 16 tjedana nakon toga) kako bi bio potvrđen. Bolesnici su uključeni u analizu za specifičan odjeljak ako je bolest bila prisutna u tom odjeljku na početku, ili ako su imali neku procjenu odgovora nakon početnih vrijednosti za taj odjeljak.

Tablica 2 sažima ORR i DOR te odgovor po odjeljcima. Ispitivanje je dokazalo statistički značajna poboljšanja u ORR-u i odgovoru po odjeljku u krvi, koži i limfnim čvorovima u usporedbi s vorinostatom. Odgovor u unutarnjim organima nije se mogao se procijeniti zbog ograničenih podataka

djelotvornosti u ispitanika kod kojih su zahvaćeni unutrašnji organi; omjer koristi i rizika mogamulizumaba u ispitanika sa zahvaćenim unutarnjim organima trenutno nisu utvrđeni zbog nedostatka podataka.

Tablica 2: Odgovor tijekom razdoblja randomiziranog liječenja u kliničkom ispitivanju 0761-010 (ITT)

	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Ukupna stopa odgovora (potvrđen CR + PR, %)	28,0	4,8
95%-tni CI	(21,6; 35,0)	(2,2; 9,0)
p-vrijednost ^a	<0,0001	
Trajanje odgovora (u mjesecima)		
Medijan (95%-tni CI)	14,1 (9,4; 19,2)	9,13 (4,7;-)
Odgovor po odjeljku		
Krv	n = 124	n = 125
Stopa odgovora (potvrđen CR + PR, %)	66,9	18,4
95%-tni CI	(57,9; 75,1)	(12,0; 26,3)
p-vrijednost ^a	<0,0001	
Koža	n = 186	n = 186
Ukupna stopa odgovora (potvrđen CR + PR, %)	41,9	15,6
95%-tni CI	(34,8; 49,4)	(10,7; 21,6)
p-vrijednost ^a	<0,0001	
Limfni čvorovi	n = 136	n = 133
Ukupna stopa odgovora (potvrđen CR + PR, %)	15,4	3,8
95%-tni CI	(9,8; 22,6)	(1,2; 8,6)
p-vrijednost ^a	0,0008	
Unutarnji organi	n = 6	n = 4
Ukupna stopa odgovora (potvrđen CR + PR, %)	0	0
95%-tni CI	(0,0; 45,9)	(0,0; 60,2)

Napomena: Ukupna stopa odgovora na temelju rezultata globalnog kompozitnog odgovora.

^a: P-vrijednost dobivena je iz testa Cochran-Mantel-Haenszel prilagođeno prema vrsti bolesti, fazi bolesti i regiji.

CI (*confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR (*complete response*) = potpun odgovor; PR (*partial response*) = djelomičan odgovor; ITT (*intent to treat*) = populacija predviđena za liječenje

Liječenje mogamulizumabom rezultiralo je sa 8 potvrđenih potpunih odgovora (kompletno čisti svi zahvaćeni odjeljci) u usporedbi sa 0 bolesnika na vorinostatu: 4 od tih 8 bolesnika bilo je početno randomizirano u skupini mogamulizumaba i 4 je prešlo u skupinu mogamulizumaba tijekom ispitivanja. Četrdeset i jedan od 136 bolesnika koji su zamijenili terapiju (30,1%) odgovorilo je djelomičnim ili potpunim odgovorom na mogamulizumab.

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti u bolesnika s niskom (<10%) CCR4 ekspresijom u koži. U kliničkom ispitivanju 0761-010 bilo je 10/290 bolesnika sa CCR4 ekspresijom <10% koje se moglo procijeniti, a od kojih je 6 bilo randomizirano u skupinu mogamulizumaba i 4 u skupinu vorinostata te nakon toga prešlo u skupinu mogamulizumaba. U navedenih 10 ispitanika s niskom (<10%) CCR4 ekspresijom nisu zapaženi potvrđeni odgovori. Odgovori po odjeljku zapaženi su u 3 od 10 procjenjivih ispitanika liječenih mogamulizumabom u fazi randomizacije ili fazi prelaska na drugu terapiju.

Bolesnici s bolešću u stadiju IB/II liječeni mogamulizumabom imali su potvrđenu ukupnu stopu odgovora od 17,6% u usporedbi sa 8,3% za vorinostat i stope odgovora na razini odjeljka (krv, koža, limfni čvorovi) koje su bile više od onih u bolesnika liječenih vorinostatom (tablica 3). Ukupno je medijan preživljenja bez progresije bolesti u ispitanika faze IB/II liječenih mogamulizumabom bio 4,7 mjeseca u usporedbi sa 3,9 mjeseci u bolesnika liječenih vorinostatom (tablica 4). U bolesnika s bolešću u stadiju IB/II, s obzirom na ograničen broj ispitanika s odgovorom i nezrelost podataka, ne može se donijeti zaključak o trajanju odgovora.

Vrijeme do odgovora na razini odjeljka u bolesnika u stadiju IB/II bilo je približno 3 mjeseca, što je u skladu s vremenom do odgovora za ukupnu ITT populaciju (približno 3 mjeseca). Ako se odgovor

na razini odjeljka ili ukupan odgovor ne opazi nakon 3 mjeseca liječenja, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Tablica 3: Ukupna stopa odgovora i stopa odgovora po odjeljku u ranim stadijima bolesti

	Mogamulizumab	Vorinostat	Razlika u riziku (M naspram V)
Faza bolesti IB/II	N = 68	N = 72	
Ukupna stopa odgovora (ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Odjeljak:			
Krv (n)	17	23	
Stopa odgovora (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95%-tni CI ^a	(23,0; 72,2)	(5,0; 38,8)	(-2,2; 57,1)
Koža (n)	68	72	
Stopa odgovora (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95%-tni CI ^a	(17,7; 40,1)	(11,1; 38,8)	(-8,3; 24,9)
Nodalni (n)	41	40	
Stopa odgovora (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95%-tni CI ^a	(2,7; 23,1)	(0,1; 13,2)	(-14,3; 28,6)

M = mogamulizumab. V = vorinostat

Tablica 4: Preživljenje bez progresije bolesti po skupini liječenja i stadiju bolesti (randomizirano razdoblje liječenja)

	Mogamulizumab	Vorinostat	P vrijednost
PFS, mjeseci			
ITT populacija	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 (*intent to treat*) = populacija predviđena za liječenje

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja mogamulizumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za kožni limfom T-stanica (engl. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) (MF i SS su podvrste CTCL-a). Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika (PK) mogamulizumaba procijenjena je u odraslih bolesnika s leukemijom-limfomom T-stanica (engl. *Adult T-cell leukaemia-lymphoma*, ATL) i CTCL-om za raspon doze od 0,01 do 1 mg/kg primijenjenog kao višestruke doze mogamulizumaba svaki tjedan ili svaka 2 tjedna, i uključivala je preporučenu dozu od 1,0 mg/kg i režim (dani 1., 8., 15. i 22. za prvi ciklus od 28 dana i na dane 1. i 15. za sljedeće cikluse od 28 dana). Populacijska farmakokinetička analiza uključivala je 444 bolesnika koji su primali mogamulizumab u šest kliničkih ispitivanja. Izloženost mogamulizumabu povećavala se proporcionalno s dozom za raspon doze od 0,1 do 1,0 mg/kg.

Apsorpcija

Mogamulizumab se dozira intravenskim putem i stoga je odmah i potpuno bioraspoloživ.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, geometrijska srednja vrijednost [% koeficijent varijacije (CV%)] središnjeg volumena distribucije (V_c) bila je 3,57 litara (20,1%).

Biotransformacija

Metabolički put mogamulizumaba nije još utvrđen. Očekuje se da će se mogamulizumab razgraditi u male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, geometrijska srednja vrijednost klirensa (CL) (% koeficijenta varijacije [CV%]) je 12,0 ml/h (83,7%), a geometrijska srednja vrijednost poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) je 17 dana (65,5%).

Linearnost i akumulacija

Mogamulizumab pokazuje linearnu farmakokinetiku za doze u rasponu od 0,01 mg/kg do 1 mg/kg. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, koncentracije mogamulizumaba u stanju dinamičke ravnoteže dostignute su nakon 12 tjedana ponovljenih doziranja kada se primjenjuje prema preporučenom režimu, a sistemska akumulacija bila je 1,7 puta veća. U analizi modela snage, nije bilo vidljivo odstupanje od proporcionalnosti za dozu.

Oštećenje funkcije bubrega

Utjecaj oštećenja bubrega na klirens mogamulizumaba procijenjen je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CrCL] između 60 i 89; $n = 157$), umjerenim (CrCL između 30 i 59; $n = 80$), ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL manji od 30 ml/min; $n = 2$). Nije pronađena klinički značajna razlika u klirensu mogamulizumaba između bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

Djelovanje oštećenja funkcije jetre na klirens mogamulizumaba procijenjeno je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (ukupni bilirubin manji ili jednak gornjoj granici normale [GGN] i AST veći od GGN-a ili ukupni bilirubin manji od 1 do 1,5-struke vrijednosti GGN i bilo koja vrijednost AST-a; $n = 80$) ili umjerenim (ukupni bilirubin veći od 1,5 do 3-struke vrijednosti GGN i bilo koja vrijednost AST-a; $n = 3$) oštećenjem funkcije jetre. Nisu pronađene klinički značajne razlike u klirensu mogamulizumaba između bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i u bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Mogamulizumab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin veći od 3-struke vrijednosti GGN i bilo koja vrijednost AST-a).

Druge posebne populacije

Učinci raznih kovarijata na farmakokinetiku mogamulizumaba procijenjeni su u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Sljedeći čimbenici nisu imali značajan klinički učinak na CL mogamulizumaba: dob (raspon: od 22 do 101 godine), spol, etnička pripadnost (društva od japanske, ograničeni podaci dostupni su u drugim etničkim populacijama), oštećenje funkcije bubrega, blago ili umjereno oštećenje funkcije jetre, podvrsta bolesti (*mycosis fungoides* (MF) ili Sézaryjev sindrom (SS)), stupanj CCR4 ekspresije ili ECOG status, iako treba napomenuti da su bolesnici sa ECOG PS ≥ 2 isključeni iz kliničkih ispitivanja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Djelotvornost

Analiza odnosa izloženosti i odgovora pokazala je u pivotalnom ispitivanju da djelotvornost nije povezana s izloženosti mogamulizumabu. Djelotvornost, izmjerena poboljšanjem PFS-a temeljenom na procjeni ispitivača, nije bila povezana s povećanim izlaganjem mogamulizumabu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ili genotoksičnosti s mogamulizumabom. Nisu provedena posebna ispitivanja u svrhu procjene potencijalnog učinka na plodnost.

Nisu zapaženi toksični učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki vezani uz mogamulizumab u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u spolno zrelih majmuna do 26 tjedana.

U ispitivanju reproduktivne i razvojne toksičnosti u životinja, primjena mogamulizumaba u trudnih makaki majmuna od početka organogeneze do poroda nije pokazala potencijal za letalitet embrija i fetusa, teratogenost, ili zastoj u rastu fetusa. Općenito, poznato je da molekule IgG prolaze placentarnu barijeru i utvrđene su koncentracije mogamulizumaba u plazmi fetusa. Farmakološka aktivnost mogamulizumaba zapažena je u fetusima jer je bilo očito smanjenje CCR4 ekspresije na limfocitima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat
glicin
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Mogamulizumab se ne smije primijeniti infuzijom istovremeno u istu vensku liniju s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Nakon otvaranja
POTELIGEO ne sadrži konzervans. Nakon otvaranja, lijek je potrebno razrijediti i odmah primijeniti infuzijom (vidjeti dio 6.6).

Nakon pripreme infuzije
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata pri sobnoj temperaturi (pri 25°C) i sobnoj rasvjeti.
To vremensko razdoblje uključuje čuvanje infuzijske otopine u vrećici za infuziju tijekom same primjene infuzije. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah.
Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali iznositi dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako se razrjeđivanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u staklenoj bočici od 10 ml (staklo tip I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i polipropilenskim „flip-off“ zatvaračem.

Pakiranje: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema

- Prije primjene potrebno je vizualno pregledati lijek kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje. POTELIGEO je bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina. Bacite bočicu ako primijetite zamućenost, promjenu boje ili prisutnost čestica.
- Izračunajte volumen lijeka POTELIGEO potreban za pripremu infuzijske otopine za dozu od 1 mg/kg na temelju težine bolesnika (vidjeti dio 4.2). Aseptičkom metodom izvucite potreban volumen lijeka POTELIGEO u štrcaljku i prebacite u vrećicu za infuziju koja sadrži 0,9%-tnu (9mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju. Razrijeđenu otopinu promiješajte laganim okretanjem vrećice za infuziju. Nemojte tresti. Konačna koncentracija razrijeđene otopine mora biti između 0,1 mg/ml i 3,0 mg/ml.
- Jedna bočica je samo za jednokratnu uporabu. Bacite sav neiskorišten dio koji je preostao u bočici u skladu s nacionalnim propisima.

Primjena

- Razrijeđena otopina kompatibilna je s vrećicama za infuziju od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina (PO).
- POTELIGEO nemojte miješati s drugim lijekovima, niti primjenjivati kao infuziju s drugim lijekovima.
- POTELIGEO je namijenjen samo za intravensku primjenu i ne smije se primjenjivati potkožno, intramuskularno, kao bolusna doza ili brzom intravenskom primjenom.
- Primijenite infuzijsku otopinu tijekom najmanje 60 minuta kroz intravensku liniju koja sadrži ugrađen sterilan linijski filter od 0,22 mikrometra (ili ekvivalentno) s niskim vezanjem proteina.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1335/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 01. rujna 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
mogamulizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 4 mg mogamulizumaba.
Jedna bočica sa 5 ml koncentrata sadrži 20 mg mogamulizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Citratna kiselina hidrat, glicin, polisorbit 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
20 mg/5 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.
Nemojte tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132 NP Hoofddorp

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1335/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
mogamulizumab
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/5 ml

6. DRUGO

Samo za jednokratnu uporabu.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju mogamulizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je POTELIGEO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati POTELIGEO
3. Kako se POTELIGEO primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati POTELIGEO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je POTELIGEO i za što se koristi

POTELIGEO sadrži djelatnu tvar mogamulizumab, koja pripada skupini lijekova po imenu monoklonska protutijela. Mogamulizumab cilja tumorske stanice koje zatim uništava imunološki sustav (tjelesna obrana).

Ovaj se lijek koristi za liječenje odraslih osoba s *mycosis fungoides* i Sézaryjevim sindromom, vrstama raka koje se nazivaju kožni limfomi T-stanica. Lijek se koristi u bolesnika koji su primili najmanje jedan lijek peroralno ili injekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati POTELIGEO

Nemojte primjenjivati POTELIGEO

- ako ste alergični na mogamulizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite POTELIGEO:

- ako ste ikada imali tešku kožnu reakciju na ovaj lijek,
- ako ste ikada imali reakciju na infuziju ovog lijeka (mogući simptomi reakcije na infuziju navedeni su u dijelu 4),
- ako imate virus ljudske imunodeficijencije (HIV), herpes, citomegalovirus (CMV), ili infekciju virusom hepatitisa B ili C, ili druge trenutne infekcije,
- ako su Vam presađene ili će Vam biti presađene krvotvorne matične stanice, bilo da koristite vlastite stanice ili stanice davatelja,
- ako imate sindrom lize tumora (komplikaciju koja uključuje razaranje tumorskih stanica) nakon prethodnog liječenja,
- ako imate srčanih problema.

Obavijestite osobu koja Vam daje infuziju ili odmah zatražite medicinsku pomoć ako se pojavi reakcija tijekom ili nakon bilo koje infuzije lijeka POTELIGEO.

Odmah se javite liječniku ako nakon početka liječenja lijekom POTELIGEO nastupi bilo koja od ozbiljnih nuspojava navedenih u dijelu 4:

Drugi lijekovi i POTELIGEO

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Trudnoća i dojenje

Učinci lijeka POTELIGEO na trudnoću i dojenje nisu poznati. Zbog svog mehanizma djelovanja, lijek može naštetiti bebi ako se primijeni tijekom trudnoće ili dojenja.

Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije tijekom i najmanje šest mjeseci nakon primanja liječenja.

Ako dojite, morate razgovarati s liječnikom o tome smijete li dojit i tijekom ili nakon liječenja lijekom POTELIGEO.

Morate reći svom liječniku ako ste trudni, dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će POTELIGEO utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, lijek može izazvati umor u nekih ljudi, stoga budite posebno oprezni kada vozite i koristite strojeve sve dok ne budete sigurni da ovaj lijek ne utječe na Vas.

POTELIGEO sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

POTELIGEO sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 80 u svakoj bočici, što odgovara 0,2mg/mL. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se POTELIGEO primjenjuje

Količinu lijeka POTELIGEO koju ćete primiti izračunava Vaš liječnik na temelju Vaše tjelesne težine. Preporučena doza je 1 mg lijeka POTELIGEO za svaki kg tjelesne težine.

POTELIGEO ćete primiti u venu (intravenska infuzija) tijekom najmanje 60 minuta. Za početak, infuzije će biti davane jedanput tjedno za prvih 5 doza, a zatim jedanput svaka 2 tjedna. Liječenje treba nastaviti osim ako se ne pojave ozbiljne nuspojave ili se kožni limfom T-stanica počne pogoršavati.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ili zatražite medicinsku pomoć ako se nakon početka liječenja lijekom POTELIGEO pojavi bilo koji od sljedećih znakova i simptoma:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- zimica, mučnina ili povraćanje, glavobolja, piskanje pri disanju u plućima, svrbež, navale crvenila, osip, omaglica ili osjećaj da ćete izgubiti svijest, otežano disanje i vrućica, što mogu biti znakovi reakcije na infuziju. Ako se to dogodi, infuziju je potrebno prekinuti i može Vam biti potrebno dodatno liječenje. Kada se simptomi povuku, POTELIGEO se može normalno nastaviti davati, ali sporije. Vaš liječnik može prekinuti primjenu lijeka POTELIGEO ako je Vaša reakcija teška.
- znakovi infekcije, koji mogu uključivati vrućicu, znojenje ili zimicu, simptome nalik gripi, grlobolju ili otežano gutanje, kašalj, nedostatak zraka, bol u trbuhu, mučninu ili povraćanje, proljev ili se možete osjećati vrlo loše.
- kožni osip (koji može postati težak) ili bolne promjene sluznice usta. U nekih osoba koje su primale POTELIGEO za druge vrste raka zabilježeni su bol / osjećaj žarenja na koži, svrbež, mjehurići na koži / ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, na usnama ili spolnim organima, što mogu biti znakovi teške kožne reakcije kao što je Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (koje zahvaćaju do 1 na 100 osoba).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): -

- vodenasti proljev, češće pražnjenje crijeva nego inače, jaka bol u abdomenu ili osjetljivost na dodir u području trbuha mogući su znakovi upale debelog crijeva (kolitis).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- vrućica, zimica, mučnina, povraćanje, smetenost, nedostatak zraka, napadaji, nepravilni otkucaji srca, tamna ili zamućena mokraća, neuobičajen umor i/ili bol u mišićima ili zglobovima. Razaranje tumorskih stanica i tjelesna reakcija time uzrokovana mogu vrlo povremeno dovesti do problema koji se naziva sindrom lize tumora.
- bol u prsnoj koži, nedostatak zraka, brzi ili spori otkucaji srca, znojenje, omaglica, mučnina ili povraćanje, slabost, osjećaj gubitka svijesti i loše osjećanje. Iako je malo vjerojatno da je prouzročeno ovim lijekom, to mogu biti znakovi srčanog poremećaja.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka:

- ako ćete imati presađene krvotvorne matične stanice, možete tada razviti komplikacije (reakcije presatka protiv domaćina) koje se teško liječe. Simptomi mogu uključivati kožne osipe ili plikove, mučninu ili proljev koji ne prolazi, bol u trbuhu ili povraćanje, bol u zglobovima ili ukočenost, suhe ili nadražene oči ili zamućen vid, ranice u ustima, nadražnost ili bol u ustima, kašalj koji ne prolazi ili otežano disanje, osjetljivost genitalija, žuticu, tamni urin i bilo kakvo oticanje.

Druge nuspojave

Razgovarajte s liječnikom ako primijetite bilo koju nuspojavu. To može uključivati:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nedostatak energije (umor)
- zatvor
- oticanje nogu ili gležnjeva
- glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- anemija (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)
- smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutropenija i leukopenija) ili smanjeni broj limfocita
- krvne pretrage koje pokazuju povišene razine jetrenih enzima
- smanjena aktivnost štitnjače

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala jetre (hepatitis).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati POTELIGEO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirana/razrijeđena otopina: Odmah iskoristite ili čuvajte u hladnjaku (2 °C - 8°C) i primijenite u roku od 24 sata.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite znakove odstupanja u kakvoći, kao što su prisutnost čestica ili promjena boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što POTELIGEO sadrži

- Jedna bočica sadrži 20 mg mogamulizumaba u 5 ml koncentrata, što odgovara 4 mg/ml.
- Druge pomoćne tvari su citratna kiselina hidrat, glicin, polisorbit 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije. Pogledajte dio 2. "POTELIGEO sadrži natrij".

Kako POTELIGEO izgleda i sadržaj pakiranja

POTELIGEO je bistra, bezbojna otopina. Pakiranje sadrži staklenu bočicu s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.