

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

POTELIGEO 4 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 20 mg mogamulizumab in 5 ml, overeenkomend met 4 mg/ml.

Mogamulizumab wordt geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

POTELIGEO is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mycosis fungoides (MF) of Sézary-syndroom (SS) die ten minste één eerdere systemische behandeling hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd door en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van kanker, en mag alleen worden toegediend door zorgverleners in een omgeving waar reanimatieapparatuur beschikbaar is.

Dosering

De aanbevolen dosering is 1 mg/kg mogamulizumab, toegediend als intraveneuze infusie gedurende ten minste 60 minuten. Toediening is wekelijks op dag 1, 8, 15 en 22 van de eerste 28-daagse cyclus, gevolgd door infusies om de twee weken op dag 1 en 15 van elke daaropvolgende 28-daagse cyclus tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

POTELIGEO dient binnen 2 dagen van de geplande dag te worden toegediend. Als een dosis langer dan 2 dagen is vergeten, dient de volgende dosis zo snel mogelijk te worden toegediend; hierna moet het doseringsschema worden hervat met de doses die volgens de nieuwe geplande dagen worden gegeven.

Premedicatie met een antipyreticum en antihistaminicum wordt aanbevolen voor de eerste POTELIGEO-infusie. Als er een infusiereactie optreedt, dien dan premedicatie toe bij de volgende POTELIGEO-infusies.

Dosisaanpassing

Dermatologische reacties

Patiënten die mogamulizumab kregen toegediend, kregen een geneesmiddelgerelateerde huidreactie (geneesmiddelen-eruptie), die in sommige gevallen hevig en/of ernstig was.

- In geval van een huidreactie (geneesmiddelgerelateerd) van graad 2 of 3 (matig of ernstig), moet de behandeling met mogamulizumab worden onderbroken en moet de huidreactie op de juiste wijze worden behandeld totdat de huidreactie afneemt tot graad 1 of minder (lichte ernst),

- waarna de behandeling met mogamulizumab kan worden hervat.
- Behandeling met POTELIGEO dient permanent te worden gestaakt in geval van levensbedreigende (graad 4) huidreactie (zie rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties

- De infusie van POTELIGEO moet tijdelijk worden onderbroken in geval van lichte tot ernstige (graad 1-3) infusiegerelateerde reacties en de symptomen moeten worden behandeld. De infusiesnelheid moet met minstens 50% worden verlaagd wanneer de infusie na het verdwijnen van de symptomen weer wordt hervat. Als de reactie wederom optreedt, dient overwogen te worden om de infusie te staken (zie rubriek 4.4).
- POTELIGEO dient permanent te worden gestaakt in geval van een levensbedreigende (graad 4) infusiegerelateerde reactie (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntencategorieën

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van POTELIGEO bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Op basis van een populatie farmacokinetische analyse wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Op basis van een populatie farmacokinetische analyse wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. POTELIGEO is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

POTELIGEO is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet uitsluitend worden toegediend via intraveneuze infusie, gedurende minimaal 60 minuten. Zie de aanbevelingen hierboven in geval van infusiegerelateerde reacties.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Dermatologische reacties

Patiënten die mogamulizumab kregen toegediend, kregen geneesmiddelgerelateerde huidreactie (geneesmiddelen-eruptie), die in sommige gevallen hevig en/of ernstig was.

Toen mogamulizumab werd toegediend aan patiënten met andere T-cellymfomen dan MF of SS, werden ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), gemeld bij minder dan 1% van de patiënten tijdens klinische onderzoeken en patiënten in de postmarketingfase; van enkele van deze gevallen werd gemeld dat ze een dodelijke afloop hadden. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op symptomen of tekenen die

duiden op SJS of TEN. Als deze symptomen of tekenen optreden, moet POTELIGEO worden onderbroken en mag de behandeling niet worden hervat totdat SJS of TEN is uitgesloten en de huidreactie is afgenomen tot graad 1 of minder. Als SJS/TEN optreedt, dient de juiste medische behandeling te worden toegediend. Zie rubriek 4.2 voor informatie over aanpassing van de dosering.

Infusiegerelateerde reacties

Acute infusiegerelateerde reacties (IRR's) zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met mogamulizumab. De IRR's waren meestal licht of matig van aard, al waren er een paar meldingen van ernstige reacties (graad 3). De meeste IRR's treden tijdens of kort na de eerste infusie op (allemaal binnen 24 uur na toediening), waarbij de incidentie gedurende de volgende behandelingen afneemt.

Patiënten moeten tijdens en na infusie nauwlettend worden gecontroleerd. Als er een anafylactische reactie optreedt, moet de toediening van mogamulizumab onmiddellijk permanent worden gestaakt en moet de juiste medische behandeling worden toegediend.

Als er een IRR optreedt, moet de infusie worden onderbroken en moet de juiste medische behandeling worden ingesteld.

De infusie kan worden herstart met een tragere snelheid nadat de symptomen verdwenen zijn. Zie rubriek 4.2 voor informatie over premedicatie en aanpassing van de dosering.

Infecties

Personen met MF of SS die behandeld worden met mogamulizumab lopen een groter risico op ernstige infectie en/of virale reactivatie. De combinatie van mogamulizumab met systemische immunomodulerende geneesmiddelen of met andere toegestane behandelingen voor MF of SS is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen, met name vanwege het risico op ernstige infecties bij patiënten die met mogamulizumab worden behandeld. Topische steroïden of lage doses van systemische corticosteroïden kunnen worden gebruikt tijdens de behandeling met mogamulizumab; het risico op ernstige infectie en/of virale reactivatie kan echter hoger zijn in geval van gelijktijdige toediening met systemische immunosuppressiva. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie en snel worden behandeld.

Voorafgaand aan de behandeling met mogamulizumab moeten patiënten worden getest op hepatitis B-infectie. Voor patiënten die positief testen voor huidige/eerdere hepatitis B-infectie, wordt overleg aanbevolen met een arts met expertise in de behandeling van hepatitis B, voor advies over de juiste maatregelen tegen hepatitis B-activatie.

Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) na mogamulizumab

Complicaties, waaronder ernstige graft-versus-host disease (GVHD), zijn gemeld bij patiënten met andere T-cellymfomen dan MF of SS die allogene HSCT kregen na mogamulizumab.

Een hoger risico op transplantatie gerelateerde complicaties is gemeld als mogamulizumab wordt gegeven binnen een korte periode (circa 50 dagen) vóór HSCT. Controleer patiënten nauwlettend op vroege tekenen van transplantatie gerelateerde complicaties.

De veiligheid van behandeling met mogamulizumab na autologe of allogene HSCT is niet onderzocht.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom (TLS) is waargenomen bij patiënten die mogamulizumab kregen. TLS werd het vaakst waargenomen in de eerste maand van de behandeling. Patiënten met snel prolifererende tumor en hoge tumorlast lopen risico om TLS te krijgen. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd door middel van de juiste laboratorium- en klinische tests voor elektrolytenhuishouding, hydratatie en nierfunctie, met name in de eerste behandelmåand, en behandeld volgens de beste medische praktijk. Deze behandeling van TLS kan inhouden: agressieve hydratatie, herstellen van de elektrolyten balans, behandeling van hyperurikemie en ondersteunende zorg.

Hartaandoeningen

Een geval van acuut myocardinfarct is waargenomen in een klinisch onderzoek bij een patiënt met

MF/SS die mogamulizumab kreeg. In klinische onderzoeken zijn bij patiënten met andere T-cellymfomen meldingen geweest van door stress geïnduceerde cardiomyopathie (één geval) en acuut myocardinfarct (één geval). De proefpersonen hadden een medische voorgeschiedenis met diverse risicofactoren. Patiënten met risicofactoren gerelateerd aan hartziekte dienen te worden gemonitord, en de juiste voorzorgsmaatregelen dienen in acht genomen te worden.

Large cell transformation (LCT)

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met LCT.

Overige

Mogamulizumab mag niet subcutaan of intramusculair, via snelle intraveneuze infusie of als intraveneuze bolus worden toegediend.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium per dosis, d.w.z. is in wezen ‘natriumvrij’.

Dit medicijn bevat 1 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,2 mg/mL. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten tijdens de behandeling met POTELIGEO en gedurende ten minste 6 maanden na afloop van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van mogamulizumab bij zwangere vrouwen. Hoewel mogamulizumab bij cynomolgus-aper de placentabarière passeert, duiden de resultaten van dieronderzoek, afgezien van het farmacologische effect bij foetussen, niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van mogamulizumab te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mogamulizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat humane IgG's in de moedermelk worden uitgescheiden gedurende de eerste paar dagen na de geboorte, wat kort daarna afneemt tot lage concentraties; hierdoor kan een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt in deze korte periode niet worden uitgesloten. Hierna zou POTELIGEO in de periode dat borstvoeding wordt gegeven kunnen worden gebruikt, indien dit klinisch noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van mogamulizumab op de vruchtbaarheid bij de mens. Er zijn geen specifieke onderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van mogamulizumab op de vruchtbaarheid te beoordelen. In onderzoeken bij cynomolgus-aper naar toxiciteit bij herhaalde dosering zijn geen bijwerkingen op de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mogamulizumab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid kan optreden na toediening van mogamulizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentst gemelde ernstige bijwerkingen waren pneumonie, pyrexie, infusiegerelateerde reactie en cellulitis.

De frequentst gemelde bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties en huidreactie (geneesmiddeleneruptie); de meeste van deze reacties waren niet-ernstig en graad 1 of 2.

Ernstige bijwerkingen waren bijv. graad 4 respiratoir falen (1,1%) en graad 5-reacties waren polymyositis en sepsis (elk 0,5%).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden gepresenteerd per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorieën, gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen genoemd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die optreden bij patiënten die POTELIGEO krijgen (N=184)

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hypothyreoïdie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Obstipatie, diarree, misselijkheid, stomatitis
	Vaak	Braken
	Vaak	Colitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, perifeer oedeem, pyrexie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Acute hepatitis, hepatitis
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infecties ^a
	Vaak	Bovensteluchtweginfectie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak	Infusiegerelateerde reactie
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd alanineaminotransferase/ aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in bloed, verlaagde lymfocytentelling
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Tumorstelsyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Geneesmiddeleneruptie (inclusief huiduitslag)

^a Folliculitis, cellulitis, candidiasis, pneumonie, sepsis, huidinfectie, otitis externa, herpes zoster, staphylococcus-huidinfectie, urineweginfectie, herpes simplex en cytomegalovirus

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dermatologische reacties

Patiënten die POTELIGEO kregen toegediend, kregen geneesmiddelenuitslag (geneesmiddeleneruptie), die in sommige gevallen hevig en/of ernstig was. De meeste van de behandelingsgerelateerde dermatologische reacties waren graad 1 of 2; graad ≥ 3 geneesmiddelenuitslag trad op bij 4,3% van de patiënten. Er werd geen trend in latentietijd tot begin van de bijwerking vastgesteld voor geneesmiddelenerupties en huiduitslag; er waren zowel bijwerkingen die vroeg als bijwerkingen die laat in de behandeling optraden.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties zijn waargenomen bij 33% van de patiënten die werden behandeld met POTELIGEO. De meeste van de behandelingsgerelateerde infusiegerelateerde reacties waren graad 1 of 2 en traden tijdens of kort na de eerste infusie op. Ernstige reacties (graad 3) traden op bij 4% van de patiënten.

De incidentie van infusiegerelateerde reacties was het hoogst na de eerste infusie (28,8% van de proefpersonen), en nam af tot $\leq 3,8\%$ van de proefpersonen na twee of meer infusies.

Infusieonderbrekingen vonden plaats bij ongeveer 6% van de patiënten; de meeste hiervan (ongeveer 90%) vonden plaats binnen de eerste cyclus van de behandeling met mogamulizumab.

Minder dan 1% van de patiënten die werden behandeld in het klinische onderzoek 0761-010 stopte met de behandeling vanwege infusiegerelateerde reacties.

Ernstige infecties

Patiënten met MF of SS hebben een verhoogd risico op ernstige infectie als gevolg van de verstoring van de huidintegriteit veroorzaakt door cutane ziekte, alsook de immunosuppressieve effecten van extracutane ziekte. De behandeling met mogamulizumab kan dat risico vergroten. Ernstige infecties, inclusief sepsis, pneumonie en huidinfecties, traden op bij 14,3% van de proefpersonen die mogamulizumab kregen. De latentietijd tot begin van de bijwerking na de eerste dosis varieerde aanzienlijk. De meeste patiënten herstelden van infectie. In het klinische onderzoek (0761-010) waren er 2 meldingen van respiratoir falen met dodelijke afloop bij patiënten met ernstige pneumonie, die meer dan 9 maanden na de start van de behandeling met mogamulizumab optrad.

Immunogeniciteit

Na POTELIGEO-infusies tijdens klinische onderzoeken naar het gebruik van POTELIGEO bij volwassen patiënten met T-celleukemie/lymfoom of cutaan T-cellymfoom, testte ongeveer 14% van de patiënten (44 van 313 evalueerbare patiënten) positief voor behandelingsgerelateerde antistoffen tegen mogamulizumab. Er waren geen patiënten geïdentificeerd met positieve neutraliserende antistofresponsen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Colitis voornamelijk gekenmerkt door waterige diarree, die in sommige gevallen extreem is.

Veiligheid na laatste dosis

Van de 320 proefpersonen die werden blootgesteld aan mogamulizumab in het klinische onderzoek 0761-010, kregen er 21 (6,6%) ten minste één ernstige bijwerking die optrad binnen 90 dagen na de datum van de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Hiervan werden de bijwerkingen die bij meer dan één patiënt werden gemeld, gecodeerd onder de systeem/orgaanklassen Infecties en parasitaire aandoeningen (7 [2,2%] patiënten), Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (5 [1,6%] patiënten), Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen (4 [1,3%] patiënten), Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen (3 [0,9%] patiënten), Lever- en galaandoeningen (2 [0,6%] patiënten), en Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties (2 [0,6%] patiënten). Voor alle overige systeem/orgaanklassen werden ernstige bijwerkingen gemeld bij één patiënt (0,3%).

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in de 90 dagen na de laatste dosis mogamulizumab is consistent met het veiligheidsprofiel dat tijdens de behandelperiode van het onderzoek werd waargenomen.

Ouderen

Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) was doorgaans consistent met dat van volwassen patiënten, met uitzondering van dermatologische reacties en infusiegerelateerde reacties, die vaker werden waargenomen bij oudere proefpersonen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met mogamulizumab. Bij overdosering dienen de patiënt en diens vitale functies nauwlettend geobserveerd te worden (gedurende minimaal 1 uur) en moet zo nodig ondersteunende behandeling worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische en immunomodulerende middelen, monoklonale antistoffen

ATC-code: L01FX09

Werkingsmechanisme

Mogamulizumab is een gedefucosileerd, gehumaniseerd IgG1 kappa immunoglobuline, dat zich selectief bindt aan CCR4, een G-eiwit gekoppelde receptor voor CC-chemokinen die betrokken is bij het transport van lymfocyten naar diverse organen waaronder de huid, met depletie van de targetcellen als gevolg. CCR4 wordt tot expressie gebracht op het oppervlak van bepaalde kankercellen waaronder T-celmaligniteiten, zoals MF en SS waaraan CCR4-expressie inherent is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van mogamulizumab bij de behandeling van patiënten met mycosis fungoides (MF) of Sézary-syndroom (SS) werd vastgesteld in een fase 3, multicenter, open-label klinisch onderzoek (0761-010) onder 372 volwassen patiënten, 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met hetzij mogamulizumab hetzij vorinostat. Elke onderzoeksarm telde 186 patiënten. De infusie met mogamulizumab werd toegediend in een dosis van 1 mg/kg eenmaal per week gedurende de eerste 28-daagse cyclus (op dag 1, 8, 15 en 22) en op dag 1 en 15 van de daaropvolgende 28-daagse cycli. Vorinostat werd toegediend in een startdosis van 400 mg oraal, eenmaal daags, te beginnen op dag 1 gedurende 28-daagse cycli. Vorinostatpatiënten met ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteiten mochten switchen naar een behandeling met mogamulizumab. Geswitchte patiënten kregen maximaal 46 maanden een behandeling met mogamulizumab, tot aan het afkappunt in december 2016. Behandeling met mogamulizumab werd voortgezet tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Uitgesloten van het onderzoek waren patiënten met actieve auto-immuunziekten, metastase in het centraal zenuwstelsel, medische aandoeningen waarvoor systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva nodig waren, of een actieve infectie waarvoor behandeling nodig was, waaronder HIV, of hepatitis B of C. Ook patiënten met ECOG performance status ≥ 2 waren uitgesloten. Bij aanvang van het onderzoek had 38% stadium IB-II van de ziekte, 10% stadium III en 52% stadium IV. In dit onderzoek werden patiënten geïnccludeerd ongeacht de gemeten CCR4-expressie in hun huidbiopt bij aanvang.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS) gebaseerd op beoordeling van de onderzoeker aan de hand van algemene samengestelde responscriteria met betrekking tot alle mogelijk aangedane ziektecompartimenten (huid, bloed, lymfeklieren en viscera). De respons in huid en bloed werd om de vier weken beoordeeld. De respons in lymfeklieren en viscera werd na 4 weken beoordeeld, daarna om de 8 weken in het eerste jaar, en vervolgens om de 16 weken.

Alle patiënten hadden een histologisch bevestigde diagnose van mycosis fungoides (MF), 56,5%, 53,2%, of Sézary-syndroom (SS), 43,5%, 46,8%, respectievelijk in de mogamulizumab- en vorinostatgroep, en hadden minimaal één eerdere systemische behandeling gekregen. De meest

voorkomende eerdere systemische behandelingen die werden gebruikt door proefpersonen in Europa, waren bexaroteen (70%), interferon (59%), methotrexaat (49%), extracorporale fotofereze (ECP) (31%) en gemcitabine/gemcitabinekuren (28%).

De gemiddelde duur van blootstelling aan mogamulizumab was 5,6 maanden (bereik: <1 tot 45,3 maanden). 56% van de patiënten kreeg mogamulizumab gedurende minimaal 6 cycli, en 25% van de patiënten kreeg mogamulizumab gedurende minimaal 12 cycli.

Patiënten hadden op het moment van screening een gemiddelde leeftijd van 64 jaar (bereik: 25 tot 101 jaar), 49,5% was 65 jaar of ouder, en 58,1% was van het mannelijk geslacht.

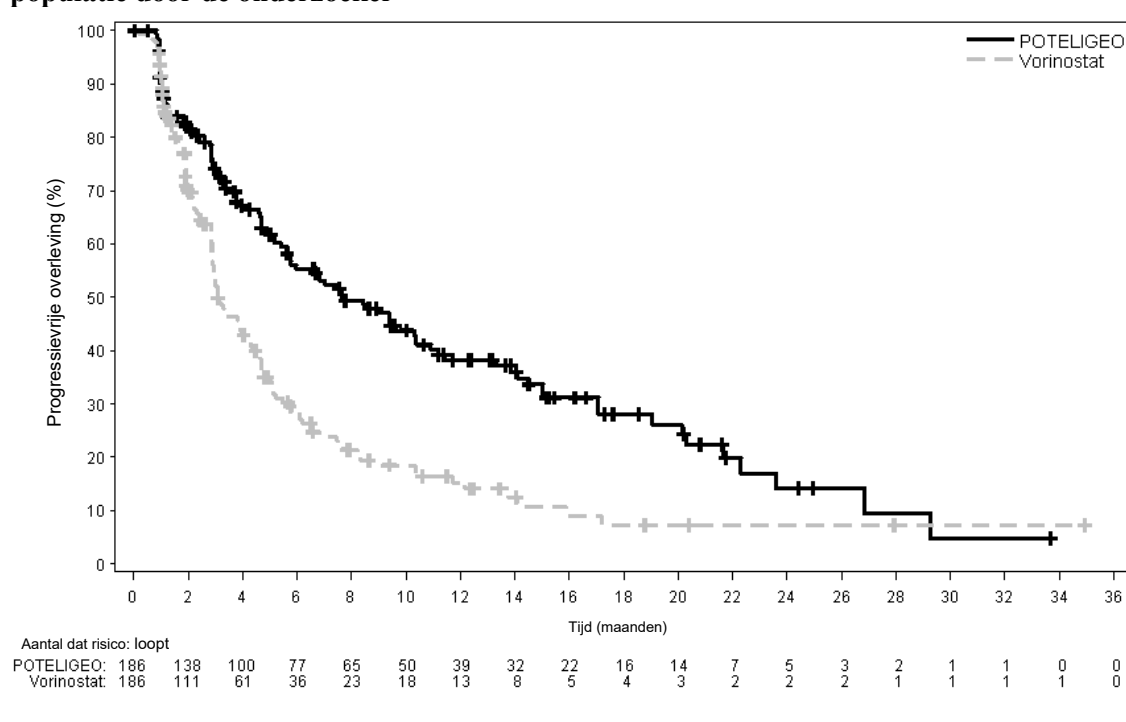
CCR4-expressie werd retrospectief beoordeeld op huidbiopten van vóór de behandeling (formaline-gefixeerd, paraffine-ingebed) met behulp van immunohistochemie. In de mogamulizumab-arm waren CCR4-expressieniveaus bij baseline beschikbaar bij 75% van de patiënten (N=140). CCR4 werd gedetecteerd op $\geq 1\%$ van de lymfocyten bij 100% van de patiënten, en CCR4 werd gedetecteerd op $\geq 10\%$ van de huidlymfocyten.

Van de patiënten die waren gerandomiseerd naar vorinostat, switchten 136 patiënten (73,1%) tijdens het onderzoek naar mogamulizumab. Redenen om te switchen naar mogamulizumab waren ziekteprogressie (109 patiënten) en behandelingsintolerantie (27 patiënten). Het aantal infusies van mogamulizumab dat werd toegediend aan geswitchte patiënten varieerde van 1 tot 94 (maximaal 46 maanden behandeling) tot aan het afkappunt in december 2016.

Op 6, 12, 18 en 24 maanden na de start van de gerandomiseerde behandeling was het percentage proefpersonen dat in leven was zonder ziekteprogressie hoger voor mogamulizumab (respectievelijk 55,3%, 38,3%, 28,0%, en 14,1%) dan voor vorinostat (respectievelijk (28,8%, 15,3%, 7,2%, en 7,2%). De mediane PFS voor de mogamulizumab-groep was 7,70 maanden (95% BI: 5,67, 10,33) en 3,10 maanden (95% BI: 2,87, 4,07) voor de vorinostat-groep, resulterend in een hazardratio van 0,53 (95% BI: 0,41, 0,69), $p < 0,0001$ (2-zijdige, gestratificeerde logranktest).

De Kaplan-Meier curve voor PFS is te zien in Afbeelding 1.

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving volgens beoordeling (ITT-) populatie door de onderzoeker



Belangrijkste secundaire eindpunten waren algeheel responspercentage (ORR), ORR na cross-over,

duur van de respons (DOR) en veranderingen ten opzichte van baseline in de Skindex 29 en functionele schalen, de Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) en de domeinen fysiek en functioneel welzijn.

Algehele respons werd gemeld als een samengestelde score uit metingen in elk compartiment, en een respons moest worden aangetoond bij twee opeenvolgende algehele beoordelingen van de ziekte (met een tussenpoos van minimaal 8 weken in het eerste jaar en vervolgens 16 weken) om te worden bevestigd. Patiënten werden opgenomen in de analyse voor een specifiek compartiment als de ziekte bij baseline in dat compartiment aanwezig was, of als zij voor dat compartiment een post-baseline respons hadden gekregen.

Tabel 2 is een samenvatting van ORR en DOR, en de respons per compartiment. Het onderzoek toonde statistisch significante verbeteringen aan in ORR en respons per compartiment in het bloed, de huid en de lymfeklieren ten opzichte van vorinostat. De respons in de viscera kon niet worden beoordeeld, vanwege beperkte gegevens over werkzaamheid bij proefpersonen met viscerale klachten; de voordelen/risico's van mogamulizumab bij proefpersonen met viscerale klachten is op dit moment onduidelijk vanwege gebrek aan gegevens.

Tabel 2: Respons tijdens gerandomiseerde behandelingsperiode in het klinische onderzoek 0761-010 (intention-to-treat)

	Mogamulizumab N=186	Vorinostat N=186
Algeheel responspercentage (bevestigde CR + PR, %)	28,0	4,8
95% BI	(21,6; 35,0)	(2,2; 9,0)
P-waarde ^a	<0,0001	
Responsduur (maanden)		
Gemiddeld (95%-BI)	14,1 (9,4; 19,2)	9,13 (4,7;-)
Respons per compartiment		
Bloed	n=124	n=125
Responspercentage (bevestigde CR + PR, %)	66,9	18,4
95%-BI	(57,9; 75,1)	(12,0; 26,3)
P-waarde ^a	<0,0001	
Huid	n=186	n=186
Algeheel responspercentage (bevestigde CR + PR, %)	41,9	15,6
95%-BI	(34,8; 49,4)	(10,7; 21,6)
P-waarde ^a	<0,0001	
Lymfeklieren	n=136	n=133
Algeheel responspercentage (bevestigde CR + PR, %)	15,4	3,8
95%-BI	(9,8; 22,6)	(1,2; 8,6)
P-waarde ^a	0,0008	
Viscera	n=6	n=4
Algeheel responspercentage (bevestigde CR + PR, %)	0	0
95%-BI	(0,0; 45,9)	(0,0; 60,2)

NB Algeheel responspercentage is gebaseerd op algemene samengestelde responscore.

^a: P-waarde werd verkregen uit de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gecorrigeerd voor ziekte-type, ziektestadium en regio.

BI=betrouwbaarheidsinterval; CR=complete respons; PR=partiële respons

Behandeling met mogamulizumab resulteerde in 8 gevallen van bevestigde complete respons (volledig herstel van alle aangedane compartimenten) vergeleken met 0 patiënten die met vorinostat werden behandeld: 4 van deze 8 patiënten waren in eerste instantie gerandomiseerd naar mogamulizumab en 4 waren tijdens het onderzoek geswitcht naar mogamulizumab. 41 van de 136 geswitchte patiënten (30,1%) reageerde op mogamulizumab met ofwel een partiële of een complete respons.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten met lage (<10%) CCR4-expressie in de huid. In het klinische onderzoek 0761-010 hadden 10 van de 290 evalueerbare patiënten een CCR4-expressie <10%, van wie er 6 werden gerandomiseerd naar mogamulizumab en 4

naar vorinostat waarna deze switchten naar mogamulizumab. Er werd geen bevestigde respons waargenomen bij deze 10 proefpersonen met een lage (<10%) CCR4-expressie. Responsen op compartimentniveau waren te zien bij 3 van de 10 evalueerbare proefpersonen die met mogamulizumab werden behandeld in de gerandomiseerde of cross-overfase.

Patiënten met ziektestadium IB/II die behandeld werden met mogamulizumab hadden een bevestigd ORR van 17,6% vergeleken met 8,3% voor vorinostat, en hadden responspercentages per compartiment (bloed, huid, lymfeklier) die hoger waren dan die voor patiënten behandeld met vorinostat (Tabel 3). Over het geheel genomen was de gemiddelde periode van progressievrije overleving voor stadium IB/II-proefpersonen die met mogamulizumab werden behandeld, 4,7 maanden vergeleken met 3,9 maanden voor patiënten die met vorinostat werden behandeld (Tabel 4). Bij patiënten met stadium IB/II-ziekte, kan geen conclusie over de responsduur worden getrokken gezien het beperkte aantal proefpersonen met een respons en de prilheid van de gegevens.

De tijd tot respons op compartimentniveau bij stadium IB/II-patiënten was ongeveer 3 maanden, wat consistent is met de tijd tot respons voor de ITT-populatie in het algemeen (ongeveer 3 maanden). Als een respons op compartimentniveau of algehele respons niet waargenomen wordt na 3 maanden behandeling, dient stopzetting van de behandeling overwogen te worden.

Tabel 3: Algeheel responspercentage (ORR) en responspercentage per compartiment in vroege ziektestadia

	Mogamulizumab	Vorinostat	Risicoverschil (M vs. V)
Ziektestadium IB/II	N=68	N=72	
Algeheel responspercentage (ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Compartiment:			
Bloed (n)	17	23	
Responspercentage (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95%-BI ^a	(23,0; 72,2)	(5,0; 38,8)	(-2,2; 57,1)
Huid (n)	68	72	
Responspercentage (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95%-BI ^a	(17,7; 40,1)	(11,1; 38,8)	(-8,3; 24,9)
Lymfeklier (n)	41	40	
Responspercentage (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95%-BI ^a	(2,7; 23,1)	(0,1; 13,2)	(-14,3; 28,6)

M=mogamulizumab. V=vorinostat

Tabel 4: Progressievrije overleving (PFS) per behandelingsgroep en ziektestadium (gerandomiseerde behandelingsperiode)

	Mogamulizumab	Vorinostat	P-waarde
PFS, maanden			
ITT-populatie	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

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met mogamulizumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met cutaan T-cellymfoom (CTCL) (MF en SS zijn subtypes van CTCL). Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van mogamulizumab werd beoordeeld bij volwassen patiënten met T-celleukemie-lymfoom (ATL) en CTCL over een dosisbereik van 0,01 tot 1 mg/kg toegediend als meerdere doses mogamulizumab elke week of elke 2 weken en betrof de aanbevolen 1,0 mg/kg-dosis en schema (dag 1, 8, 15 en 22 voor de eerste 28-daagse cyclus en dag 1 en 15 voor de daaropvolgende 28-daagse cycli). De populatiefarmacokinetische analyse betrof 444 patiënten die mogamulizumab kregen toegediend in zes klinische onderzoeken. De blootstelling aan mogamulizumab nam proportioneel met de dosis toe in het dosisbereik van 0,1 tot 1,0 mg/kg.

Absorptie

Mogamulizumab wordt toegediend via de intraveneuze toedieningsweg en is daarom onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse bedroeg het geometrische gemiddelde [% variatiecoëfficiënt (CV%)] centrale verdelingsvolume (V_c) 3,57 l (20,1%).

Biotransformatie

De metabole route van mogamulizumab is niet getypeerd. Naar verwachting wordt mogamulizumab afgebroken in kleine peptiden en aminozuren via katabole routes op dezelfde manier als endogeen IgG.

Eliminatie

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse is de geometrische gemiddelde (% variatiecoëfficiënt [CV%]) klaring (CL) 12,0 ml/uur (83,7%) en is de geometrische gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) 17 dagen (65,5%).

Lineariteit en accumulatie

Mogamulizumab vertoont een lineaire farmacokinetiek met de dosis in een dosisbereik van 0,01 mg/kg tot 1 mg/kg. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse werden de steady-state-concentraties van mogamulizumab bereikt na 12 weken van herhaalde dosering wanneer de toediening plaatsvond volgens het aanbevolen schema, waarbij de systemische accumulatie 1,7 maal zo hoog was. Uit een krachtmodelanalyse bleek geen afwijking van de dosisproportionaliteit.

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de klaring van mogamulizumab werd beoordeeld aan de hand van een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met lichte (creatinineklaring [CrCL] tussen 60 en 89; $n=157$), matige (CrCL tussen 59 en 30; $n=80$) of ernstige nierinsufficiëntie (CrCL minder dan 30 ml/min; $n=2$). Er werden geen klinisch relevante verschillen in de klaring van mogamulizumab gevonden tussen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie en patiënten met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de klaring van mogamulizumab werd beoordeeld aan de hand van een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine [TB] minder dan of gelijk aan de bovengrens van de normaalwaarde [ULN] en ASAT hoger dan ULN of TB minder dan 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT; $n=80$) of matige (TB meer dan 1,5 tot 3 keer ULN en elke ASAT; $n=3$) leverinsufficiëntie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de klaring van mogamulizumab gevonden tussen patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en patiënten met een normale leverfunctie. Mogamulizumab is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (TB meer dan 3 keer ULN en elke AST).

Andere speciale patiëntencategorieën

De effecten van diverse covariabelen op de farmacokinetiek van mogamulizumab werden beoordeeld in populatiefarmacokinetische analyses. De volgende factoren hadden geen klinisch relevant effect op de klaring van mogamulizumab: leeftijd (bereik: 22 tot 101 jaar), geslacht, etnische achtergrond

(behalve voor Japanners zijn er beperkte gegevens beschikbaar over andere etnische groepen), nierinsufficiëntie, lichte of matige leverinsufficiëntie, subtype van de ziekte (mycosis fungoides (MF) of Sézary-syndroom (SS)), mate van CCR4-expressie of ECOG-status, al moet worden opgemerkt dat patiënten met ECOG PS ≥ 2 van de klinische onderzoeken werden uitgesloten.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s):

Werkzaamheid

Een analyse van blootstelling en respons gaf aan dat er geen correlatie was tussen de werkzaamheid en de blootstelling aan mogamulizumab in het centrale onderzoek. Er was geen verband tussen de werkzaamheid, gemeten aan de hand van een verbetering in PFS op basis van beoordeling van de onderzoeker, en de toenemende blootstelling aan mogamulizumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Er is geen onderzoek gedaan naar carcinogeniciteit of genotoxiciteit met mogamulizumab. Er is geen specifiek onderzoek gedaan om de potentiële effecten op de vruchtbaarheid te beoordelen.

Er zijn geen mogamulizumab-gerelateerde toxische effecten bij de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen waargenomen in onderzoeken naar toxicologie bij herhaalde doses bij geslachtsrijpe apen tot maximaal 26 weken.

In een onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren, vertoonde toediening van mogamulizumab aan drachtige cynomolgus-aper vanaf het begin van de organogenese tot en met de bevalling geen potentieel voor embryo-foetale letaliteit, teratogeniciteit of foetale groeivertraging. In het algemeen is bekend dat IgG-moleculen de placentabarrière passeren en zijn er concentraties mogamulizumab in foetaal plasma gedetecteerd. Er werd farmacologische activiteit van mogamulizumab opgemerkt in foetussen, zoals blijkt uit een afname in de lymfocyten die CCR4 tot expressie brengen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat
Glycine
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Mogamulizumab mag niet tegelijkertijd in dezelfde intraveneuze lijn met andere geneesmiddelen worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na opening

POTELIGEO bevat geen conserveermiddel. Na opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden verdund en per infuus worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na bereiding van infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 24 uur bij kamertemperatuur (bij 25 °C) bij omgevingslicht.

Deze tijdslimiet is inclusief de bewaring van de infusieoplossing in de infuuszak voor de duur van de infusie. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt.

Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden in totaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2–8 °C, mits de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in een glazen 10 ml-injectieflacon (type I-glas) met een rubber stop, een aluminium verzegeling en een polypropyleen flip-off dop.

Verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding

- Controleer het geneesmiddel vóór toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring. POTELIGEO is een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze oplossing. Gooi de injectieflacon weg als u troebelheid, verkleuring of vaste deeltjes waarneemt.
- Bereken de hoeveelheid POTELIGEO die nodig is om de infusieoplossing te bereiden voor de dosis van 1 mg/kg op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2). Trek de benodigde hoeveelheid POTELIGEO aseptisch op in de spuit en breng het over in een infuuszak die 9 mg per ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie bevat. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig om te keren. Niet schudden. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing dient tussen de 0,1 mg/ml en 3,0 mg/ml te liggen.
- Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel dat overblijft in de injectieflacon dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Toediening

- De verdunde oplossing is compatibel met polyvinylchloride (PVC) of polyolefine (PO) infuuszakken.
- POTELIGEO mag niet gemengd worden of samen met andere geneesmiddelen als infuus toegediend worden.
- POTELIGEO is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik, en mag niet subcutaan, intramusculair, als bolusdosis of via snelle intraveneuze toediening worden toegediend.
- Dien de infusieoplossing gedurende ten minste 60 minuten toe via een intraveneuze lijn met een steriel, laag eiwitbindend 0,22 micrometer (of equivalent) in-line-filter.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

medinfo@kyowakirin.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1335/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018

Datum van laatste verlenging: 01 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

POTELIGEO 4 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
mogamulizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml concentraat bevat 4 mg mogamulizumab.
Elke injectieflacon van 5 ml bevat 20 mg mogamulizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Citroenzuur monohydraat, glycine, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
20 mg/5 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1335/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

POTELIGEO 4 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
mogamulizumab
Voor intraveneus gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg/5 ml

6. OVERIGE

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

POTELIGEO 4 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mogamulizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is POTELIGEO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is POTELIGEO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

POTELIGEO bevat de werkzame stof mogamulizumab, die behoort tot de groep geneesmiddelen die monoklonale antistoffen worden genoemd. Mogamulizumab is gericht tegen kankercellen die vervolgens worden vernietigd door het immuunsysteem (het afweersysteem van het lichaam).

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om volwassenen te behandelen met mycosis fungoides en Sézary-syndroom; dit zijn vormen van kanker die cutane T-cellymfomen worden genoemd. Het geneesmiddel is bestemd voor gebruik bij patiënten die ten minste één geneesmiddel via de mond of via injectie hebben gekregen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u

- ooit een ernstige huidreactie heeft gehad met dit geneesmiddel;
- ooit een infusiereactie heeft gehad met dit geneesmiddel (mogelijke symptomen van een infusiereactie worden vermeld in rubriek 4);
- een infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV), herpes, cytomegalovirus (CMV), of hepatitis B- of C-virus of andere voortdurende infecties heeft;
- een stamceltransplantatie heeft gehad of van plan bent die te ondergaan, met hetzij uw eigen cellen hetzij die van een donor;
- tumorlyssyndroom heeft gehad (een complicatie waarbij kankercellen worden vernietigd) na een eerdere behandeling;
- hartproblemen heeft.

Zeg het meteen tegen degene die u het infuus geeft of roep meteen medische hulp in als u een bijwerking krijgt tijdens of na een POTELIGEO-infusie.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u na de start van de POTELIGEO-behandeling last krijgt van een van de ernstige bijwerkingen die vermeld worden in rubriek 4.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast POTELIGEO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van POTELIGEO tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn niet bekend. Als gevolg van het werkingsmechanisme van het geneesmiddel kan het schadelijk zijn voor uw baby als het tijdens uw zwangerschap of tijdens de periode waarin u borstvoeding geeft wordt toegediend.

Als u zwanger kunt worden, moet u tijdens en tot ten minste zes maanden na beëindiging van deze behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

Als u borstvoeding geeft, moet u met uw arts overleggen of u tijdens of na de behandeling met POTELIGEO borstvoeding kunt geven.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat POTELIGEO uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Het geneesmiddel kan echter bij sommige mensen vermoeidheid veroorzaken, dus wees extra voorzichtig wanneer u voertuigen bestuurt of machines gebruikt totdat u zeker weet dat dit geneesmiddel geen negatieve invloed op u heeft.

POTELIGEO bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

POTELIGEO bevat polysorbaat

Dit medicijn bevat 1 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,2 mg/mL. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel het uw arts.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De hoeveelheid POTELIGEO die u krijgt toegediend wordt door uw arts berekend op basis van uw lichaamsgewicht. De aanbevolen dosering is 1 mg POTELIGEO voor elke kg lichaamsgewicht.

POTELIGEO zal aan u worden toegediend via een ader (intraveneuze infusie) gedurende minimaal 60 minuten. In het begin worden de infusies eenmaal per week gegeven voor de eerste 5 doses, en vervolgens eenmaal per 2 weken. De behandeling moet worden voortgezet tenzij u ernstige bijwerkingen krijgt of het cutane T-cellymfoom erger begint te worden.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Raadpleeg uw arts of verpleegkundige onmiddellijk of roep meteen medische hulp in als u een van de volgende verschijnselen en symptomen krijgt nadat u met POTELIGEO bent gestart:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- koude rillingen, misselijkheid of braken, hoofdpijn, piepende ademhaling, jeuk, roodheid van het gelaat, huiduitslag, duizeligheid of zich zwak voelen, problemen met ademen en koorts, wat tekenen van een infusiereactie kunnen zijn. Als dit gebeurt, moet de infusie misschien worden stopgezet en heeft u misschien aanvullende behandeling nodig. Wanneer de symptomen verdwijnen, kan POTELIGEO gewoon gegeven blijven worden, maar dan langzamer. Uw arts kan de POTELIGEO-behandeling stopzetten als uw reactie ernstig is;
- tekenen van infectie, met mogelijk koorts, zweten of koude rillingen, griepachtige symptomen, keelpijn of problemen met slikken, hoest, kortademigheid, maagpijn, misselijkheid of braken, diarree en sterk gevoel van niet lekker zijn;
- huiduitslag (die ernstig kan worden) of zere mond. Bij sommige personen die POTELIGEO krijgen voor andere soorten kankers zijn pijn aan/branderig gevoel van de huid, jeuk, huidblaren/schilferende huid, zweertjes in de mond of op de lippen of geslachtsorganen voorgekomen, wat mogelijk tekenen zijn van een ernstige huidreactie, zoals Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse (wat voorkwam bij minder dan 1 op de 100 gebruikers);

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

- Waterige diarree, meer darmbewegingen dan gebruikelijk, ernstige buikpijn of gevoeligheid, wat mogelijk tekenen van ontsteking van de dikke darm (colitis) zijn.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, verwardheid, kortademigheid, epileptische aanvallen, onregelmatige hartslag, donkere of troebele urine, ongewone vermoeidheid en/of spier- of gewrichtspijn. De vernietiging van kankercellen en de reactie van het lichaam daarop kunnen heel soms leiden tot een probleem dat tumorlyssyndroom wordt genoemd;
- pijn op de borst, kortademigheid, snelle of trage hartslag, zweten, duizeligheid, misselijkheid of braken, zwakte, zich zwak voelen en gevoel van niet lekker zijn. Hoewel het onwaarschijnlijk is dat deze worden veroorzaakt door dit geneesmiddel, kunnen dit tekenen van een hartziekte zijn;

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- als u doorgaat voor een stamceltransplantatie, is het mogelijk dat u dan complicaties krijgt (graft-versus-host-ziekte) die lastig te behandelen zijn. Symptomen kunnen zijn: huiduitslag of blaarvorming, misselijkheid of diarree die niet overgaat, maagpijn of braken, gewrichtspijn of -stijfheid, droge of geïrriteerde ogen of wazig zien, mondzweren, irritatie of pijn in de mond, een hoest die niet overgaat of problemen met ademen, gevoelige geslachtsdelen, geelzucht (gele verkleuring van huid en oogwit), donkere urine, en zwellingen.

Andere bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Het kan gaan om:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Gebrek aan energie (vermoeidheid)
- Verstopping (obstipatie)
- Gezwollen benen of voeten

- Hoofdpijn

Vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Bloedarmoede (anemie)
- Verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Verminderd aantal witte bloedcellen (neutropenie en leukopenie) of verminderd aantal lymfocyten
- Bloedonderzoek toont hogere waarden voor leverenzymen aan
- Onvoldoende werking van de schildklier

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Ontsteking van de lever (hepatitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacon: bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerde/verdunde oplossing: onmiddellijk gebruiken of bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C) en binnen 24 uur gebruiken.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u tekenen van bederf waarneemt, zoals vaste deeltjes of verkleuring.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke injectieflacon bevat 20 mg mogamulizumab in 5 ml concentraat, overeenkomend met 4 mg/ml.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn citroenzuur monohydraat, glycine, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur en water voor injecties. Zie rubriek 2 “POTELIGEO bevat natrium”.

Hoe ziet POTELIGEO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

POTELIGEO is een heldere, kleurloze oplossing. De verpakking bevat een glazen injectieflacon met daarin 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Nederland
medinfo@kyowakirin.com

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}><{maand JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.