

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrátna infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 mg mogamulizumabu v 5 ml, čo zodpovedá 4 mg/ml.

Mogamulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka vyrábaná technológiou rekombinantnej DNA v bunkách ovária čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry až mierne opalescenčný bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek POTELIGEO je indikovaný dospelým pacientom na liečbu mycosis fungoides (MF) alebo Sézaryho syndrómu (SS), ktorí dostali predtým aspoň jednu systémovú liečbu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a kontrolovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny, a majú ju podávať iba zdravotnícki pracovníci v prostredí, kde je k dispozícii resuscitačné vybavenie.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka mogamulizumabu je 1 mg/kg, ktorý sa podáva intravenóznou infúziou aspoň 60 minút. V priebehu prvého 28-dňového cyklu sa podáva týždenne v 1., 8., 15. a 22. deň a potom nasledujú infúzie každé dva týždne v 1. a 15. deň každého ďalšieho 28-dňového cyklu až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Liek POTELIGEO treba podať do dvoch dní od naplánovaného dňa dávkovania. Ak sa dávka nepodá do dvoch dní, treba ju podať čo najskôr a podľa nej upraviť dávkovací rozvrh pre nové dávky.

Pred prvou infúziou s liekom POTELIGEO sa odporúča premedikácia antipyretikami a antihistaminikami. Ak sa vyskytne reakcia na liek POTELIGEO, pred nasledujúcimi infúziami podajte premedikáciu.

#### Úprava dávkovania

##### *Kožné reakcie*

Pacienti, ktorí dostávali mogamulizumab, mali liekovú vyrážku (liekovú erupciu), z ktorých niektoré boli ťažké a/alebo závažné.

- Ak sa vyskytne vyrážka (súvisiaca s liekom) so závažnosťou 2. alebo 3. stupňa (mierna alebo závažná), liečba mogamulizumabom sa musí prerušiť a vyrážku je potrebné adekvátne liečiť, pokiaľ sa nedosiahne úroveň stupňa 1. alebo nižšie (mierna závažnosť) a potom sa liečba mogamulizumabom môže opätovne začať.
- Liek POTELIGEO sa má natrvalo prestať podávať pri život ohrozujúcej (4. stupeň) vyrážke (pozri časť 4.4).

#### *Reakcie súvisiace s infúziou*

- Infúzia s liekom POTELIGEO sa má dočasne prerušiť pri ľahkých až ťažkých (1. – 3. stupeň) reakciách súvisiacich s infúziou a príznaky sa majú liečiť. Rýchlosť infúzie pri obnovení podávania infúzie, po zmiznutí príznakov, sa má znížiť aspoň o 50 % pri obnovení podávania infúzie po zmiznutí príznakov. Ak sa reakcia vráti, treba uvážiť ukončenie podávania infúzií (pozri časť 4.4.).
- Liek POTELIGEO sa má natrvalo prestať podávať pri život ohrozujúcej (4. stupeň) reakcii na infúziu (pozri časť 4.4).

#### Osobitné populácie

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku POTELIGEO u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy populácie sa nevyžaduje úprava dávky u pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy populácie sa nevyžaduje úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Liek POTELIGEO sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### Spôsob podávania

Liek POTELIGEO sa podáva intravenózne. Má sa podávať iba intravenóznou infúziou, ktorá bude trvať aspoň 60 minút. V prípade reakcie súvisiacej s infúziou pozri vyššie uvedené odporúčania.

Pre pokyny na riedenie lieku pred podaním pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Kožné reakcie

Pacienti, ktorí dostávali mogamulizumab, mali liekovú vyrážku (liekovú erupciu), z ktorých niektoré boli ťažké a/alebo závažné.

Pri podávaní mogamulizumabu pacientom s T-bunkovými lymfómami inými ako MF a SS boli hlásené závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), u menej ako 1 % pacientov počas klinických skúšaní, ale boli hlásené aj v postmarketingovom období, a niektoré z týchto prípadov mali fatálne následky. U pacientov sa majú podrobne sledovať príznaky a prejavy, ktoré poukazujú na SJS alebo TEN. Ak sa vyskytnú, používanie lieku POTELIGEO sa má prerušiť a liečba sa nemá znovu začať, pokiaľ sa nevylúči SJS alebo TEN a kožná reakcia neustúpi na 1. stupeň alebo nižšie. Ak sa vyskytne SJS/TEN, má sa podať vhodná medikamentózna liečba. Informácie o úprave dávky pozri v časti 4.2.

### Reakcie súvisiace s infúziou

Akútne reakcie súvisiace s infúziou (IRR) boli hlásené u pacientov liečených mogamulizumabom. IRR boli väčšinou mierne alebo stredne závažné, hoci bolo hlásených aj niekoľko závažných reakcií (3. stupeň). Väčšina IRR sa vyskytla počas alebo krátko po podaní prvej infúzie (všetky do 24 hodín po podaní) a výskyt sa znižoval v priebehu ďalšej liečby.

Pacienti sa majú pozorne sledovať počas a po podaní infúzie. Ak sa objaví anafylaktická reakcia, podávanie mogamulizumabu sa má okamžite a natrvalo prerušiť a má sa podať vhodná medikamentózna liečba.

Ak sa vyskytne IRR, infúzia sa má prerušiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Po zmiznutí príznakov sa infúzia môže znovu spustiť, ale pomalšie. Pozri časť 4.2 s informáciami o premedikácii a úprave dávkovania.

### Infekcie

U osôb s MF alebo SS, ktorí sú liečení mogamulizumabom, je zvýšené riziko vzniku závažných infekcií a/alebo vírusovej reaktívácie. Kombinácia mogamulizumabu so systémovými liekmi modulujúcimi imunitu alebo inými licencovanými liečbami MF a SS sa neskúmala, a preto sa neodporúča najmä vzhľadom na riziko vzniku závažných infekcií u pacientov liečených mogamulizumabom. Topické steroidy alebo nízke dávky systémových kortikosteroidov sa smú užívať počas liečby mogamulizumabom, avšak riziko vzniku závažných infekcií a/alebo vírusovej reaktívácie môže byť vyššie v prípade súbežného podávania systémových imunosupresívnych látok. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcií a majú sa okamžite liečiť.

Pred začatím liečby mogamulizumabom treba pacientom urobiť testy na hepatitídu B. Pacientom, ktorí budú mať pozitívny test na aktuálnu/predchádzajúcu infekciu vírusom hepatitídy B, sa odporúča konzultácia so skúseným lekárom na liečbu hepatitídy B, aby sa poradili o vhodných preventívnych opatreniach proti reaktívácii hepatitídy B.

### Komplikácie alogénnej transplantácie hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) po podaní mogamulizumabu

Komplikácie vrátane ťažkej choroby graft versus host (GVHD) sa zistili u pacientov s T-bunkovými lymfómami inými ako MF a SS, ktorí dostali po podaní mogamulizumabu alogénnu HSCT.

Vyššie riziko komplikácií pri transplantácii bolo hlásené, keď sa mogamulizumab podal v krátkom časovom intervale (približne 50 dní) pred HSCT. Dôsledne sledujte pacientov, aby ste zistili včasné komplikácie súvisiace s transplantáciou.

Bezpečnosť liečby mogamulizumabom po autológnej alebo alogénnej HSCT sa neskúmala.

### Syndróm rozpadu nádoru

U pacientov, ktorí dostávali mogamulizumab, sa zistil syndróm rozpadu nádoru (TLS). TLS bol zistený najčastejšie počas prvého mesiaca liečby. Riziko vzniku TLS majú pacienti s rýchlou proliferáciou nádoru a vysokým nádorovým zaťažením. Pacienti sa majú najmä v prvom mesiaci liečby dôkladne sledovať prostredníctvom príslušných laboratórnych a klinických testov stavu elektrolytov, hydratácie a funkcie obličiek a liečiť podľa najlepšej medicínskej praxe. Manažment TLS môže zahŕňať agresívnu hydratáciu, úpravu abnormalít elektrolytov, antihyperurikemickú liečbu a podpornú starostlivosť.

### Poruchy srdca

V klinickom skúšaní sa zistil jeden prípad akútneho infarktu myokardu u pacienta s MF/SS, ktorý dostával mogamulizumab. V klinických skúšaníach sa u pacientov s inými T-bunkovými lymfómami zistila stresová kardiomyopatia (jeden prípad) a akútny infarkt myokardu (jeden prípad). Účastníci mali anamnézu s rôznymi rizikovými faktormi. Pacienti, ktorí majú rizikové faktory súvisiace s chorobami srdca, sa majú sledovať a v prípade nutnosti je potrebné prijať vhodné preventívne opatrenia.

#### Veľkobunková transformácia (LCT)

Existuje iba obmedzené množstvo údajov o pacientoch s LCT.

#### Ďalšie

Mogamulizumab sa nesmie podávať subkutánne alebo intramuskulárne, rýchlym intravenóznym podaním ani ako intravenózný bolus.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v každej liekovke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom POTELIGEO a najmenej 6 mesiacov po nej.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití mogamulizumabu u gravidných žien. Hoci mogamulizumab prechádza cez placentárnu bariéru u makaka dlhochvostého, okrem farmakologických účinkov na plody, štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu mogamulizumabu počas gravidity.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa mogamulizumab vylučuje do ľudského mlieka. Je známe, že ľudské imunoglobulíny IgG sa vylučujú do materského mlieka počas prvých dní po pôrode, koncentrácie ktorých sa čoskoro znižujú, takže sa nedá vylúčiť riziko u dojčeného dieťaťa počas tohto krátkeho obdobia. Neskôr, ak je to klinicky nutné, sa liek POTELIGEO môže používať počas dojčenia.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o vplyve mogamulizumabu na ľudskú plodnosť. Neboli vykonané žiadne špeciálne štúdie na zvieratách, aby sa posúdil vplyv mogamulizumabu na plodnosť. Neboli zistené žiadne nežiaduce účinky na mužské a ženské pohlavné orgány v skúšaniach toxicity po opakovanej dávke u makakov dlhochvostých (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Mogamulizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní mogamulizumabu sa môže vyskytnúť únava (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli zápal pľúc, horúčka, reakcie súvisiace s infúziou a celulitída.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli reakcie súvisiace s infúziou a vyrážky (lieková erupcia); väčšina týchto reakcií nebola závažná a bola 1. alebo 2. stupňa.

Ťažké nežiaduce reakcie 4. stupňa zahŕňali zlyhanie dýchania (1,1 %) a reakcie 5. stupňa boli polyomyozitída a otrava krvi (každá 0,5 %).

#### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a kategórií frekvencie, ktoré sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie identifikované pri použití lieku POTELIGEO**

| Trieda orgánových systémov (SOC)               | Frekvencia  | Nežiaduci účinok                                                                                                             |
|------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému            | Časté       | Anémia, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia                                                                             |
| Poruchy endokrinného systému                   | Časté       | Hypotyreoidizmus                                                                                                             |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu            | Veľmi časté | Zápcha, hnačka, nevoľnosť, stomatitída                                                                                       |
|                                                | Časté       | Vracanie                                                                                                                     |
|                                                | Časté       | Kolitída                                                                                                                     |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania     | Veľmi časté | Únava, periférny edém, horúčka                                                                                               |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                | Menej časté | Akútna hepatitída, hepatitída                                                                                                |
| Infekcie a nákazy                              | Veľmi časté | Infekcie <sup>a</sup>                                                                                                        |
|                                                | Časté       | Infekcie horných dýchacích ciest                                                                                             |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Veľmi časté | Reakcie súvisiace s infúziou                                                                                                 |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia               | Časté       | Alanínaminotransferáza zvýšená, aspartátaminotransferáza zvýšená, alkalínofosfatáza v krvi zvýšená, počet lymfocytov znížený |
| Poruchy metabolizmu a výživy                   | Menej časté | Syndróm rozpadu nádoru                                                                                                       |
| Poruchy nervového systému                      | Veľmi časté | Bolesť hlavy                                                                                                                 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva              | Veľmi časté | Lieková erupcia (vrátane kožnej vyrážky)                                                                                     |
|                                                | Neznáme     | Granulóm <sup>b</sup>                                                                                                        |

<sup>a</sup> Folikulitída, celulitída, kandidóza, zápal pľúc, otrava krvi, infekcia kože, zápal vonkajšieho ucha, pásový opar, stafylokoková infekcia kože, infekcie močových ciest, herpes a cytomegalovírus

<sup>b</sup> Vrátane prípadov granulómu kože (pokožka hlavy, periaurikulárna oblasť a trup) a kosti (hrudná kosť, lebka, chrbtica, rebrá a panva).

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Kožné reakcie*

Pacienti, ktorí dostávali liek POTELIGEO, mali liekovú vyrážku (liekovú erupciu), z ktorých niektoré boli ťažké a/alebo závažné. Väčšina kožných reakcií súvisiacich s liečbou bola 1. alebo 2. stupňa a so stupňom liekovej vyrážky  $\geq 3$ , ktoré sa vyskytli u 4,3 % pacientov. Nebol určený žiadny trend pre oneskorený začiatok udalosti liekovej erupcie a vyrážok, vyskytli sa udalosti so skorým aj oneskoreným začiatkom.

##### *Reakcie súvisiace s infúziou*

Reakcie súvisiace s infúziou sa zistili u 33 % pacientov liečených liekom POTELIGEO. Väčšina reakcií na liečbu súvisiacich s infúziou bola 1. alebo 2. stupňa a vyskytla sa počas alebo krátko po podaní prvej infúzie. Závažné reakcie (3. stupeň) mali 4 % pacientov.

Výskyt reakcií súvisiacich s infúziou bol najvyšší po podaní prvej infúzie (28,8 % osôb) a znížil sa na  $\leq 3,8$  % osôb po dvoch a viac ako dvoch infúziách.

Prerušenia infúzie sa vyskytli približne u 6 % pacientov, z ktorých sa väčšina (približne 90 %) vyskytla počas prvého cyklu liečby mogamulizumabom.

Menej ako 1 % pacientov, ktorí boli liečení v klinickom skúšaní 0761-010, prerušilo liečbu v dôsledku reakcií súvisiacich s infúziou.

#### *Závažné infekcie*

Pacienti s MF alebo SS majú zvýšené riziko vzniku závažných infekcií v dôsledku narušenia integrity kože spôsobenej kožným ochorením ako aj imunosupresívnych účinkov extrakutánnych ochorení, pričom liečba mogamulizumabom môže toto riziko zvýšiť. Závažné infekcie vrátane otravy krvi, zápalu pľúc a kožných infekcií malo 14,3 % osôb, ktorí dostávali mogamulizumab. Oneskorený začiatok udalosti po prvej dávke bol výrazne odlišný. Väčšina pacientov sa z infekcie zotavila. V klinickom skúšaní (0761-010) boli hlásené 2 zlyhania dýchania s fatálnymi následkami u pacientov s ťažkým zápalom pľúc, ktorý sa vyskytol po viac ako 9 mesiacoch po začatí liečby mogamulizumabom.

#### *Imunogenicitá*

Po podaní infúzií POTELIGEO a počas klinických skúšaní s používaním lieku POTELIGEO, u pacientov s leukémiou-lymfómom dospelých T-buniek alebo s lymfómom kožných T-buniek malo približne 14 % pacientov (44 z 313 hodnotiteľných pacientov) pozitívny test na anti-mogamulizumab protilátky. Nezistili sa nijakí pacienti, ktorí by mali pozitívne neutralizačné protilátkové odpovede.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Kolitída bola charakterizovaná najmä vodnatou hnačkou, v niektorých prípadoch nadmernou.

#### *Bezpečnosť po poslednej dávke*

Z 320 osôb, ktorí boli v klinickom skúšaní 0761-010 vystavení mogamulizumabu, malo 21 (6,6 %) aspoň jednu závažnú nežiaducu liekovú reakciu (SADR), ktorá sa vyskytla počas 90 dní po poslednom podaní skúšaného lieku.

Z toho boli SADR, hlásené od viac ako jedného pacienta, označené ako infekcie a nákazy SOC (7 [2,2 %] pacientov), Celkové poruchy a reakcie v mieste podania (5 [1,6 %] pacientov), Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína (4 [1,3 %] pacienti), Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (3 [0,9 %] pacienti), Poruchy pečene a žlčových ciest (2 [0,6 %] pacienti) a Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu (2 [0,6 %] pacienti). Pre všetky ostatné SOC bol SADR nahlásený u jedného pacienta (0,3 %).

Bezpečnostný profil zistený počas 90 dní po poslednom podaní mogamulizumabu zodpovedá bezpečnostnému profilu zistenému počas obdobia skúšania lieku.

#### *Staršie osoby*

Bezpečnostný profil u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) sa vo všeobecnosti zhodoval s dospelými pacientmi, okrem dermatologických reakcií a reakcií spojených s infúziou, ktoré boli častejšie spozorované u starších osôb.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistuje žiadna informácia o predávkovaní mogamulizumabom. V prípade predávkovania sa má pacient dôkladne sledovať, vrátane vitálnych funkcií (aspoň 1 hodinu), a ak treba, má sa poskytnúť podporná starostlivosť.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické a imunomodulačné látky, monoklonálne protilátky  
ATC kód: L01FX09

#### Mechanizmus účinku

Mogamulizumab je defukozylovaný humanizovaný imunoglobulín IgG1 kappa, ktorý selektívne viaže CCR4, CC chemokínový receptor spriahnutý s G-proteínmi, potrebný na prenos lymfocytov do rôznych orgánov vrátane kože a vedie ku zníženiu počtu cieľových buniek. Receptor CCR4 sa nachádza na povrchu niektorých rakovinových buniek vrátane malignancií T-buniek ako MF a SS, v ktorých je inherentná expresia receptora CCR4.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť mogamulizumabu pri liečbe pacientov s mycosis fungoides (MF) alebo Sézaryho syndrómom (SS) bola stanovená v 3. fáze multicentrického otvoreného klinického skúšania (0761-010) s 372 dospelými pacientmi randomizovanými v pomere 1:1, ktorí boli liečení buď mogamulizumabom, alebo vorinostatom. V každej skupine bolo zapísaných 186 pacientov. Infúzia s mogamulizumabom bola podaná v dávke 1 mg/kg raz za týždeň počas prvého 28-dňového cyklu (1., 8., 15. a 22. deň) a v 1. a 15. deň nasledujúcich 28-dňových cykloch. Vorinostat bol podaný v počiatočnej dávke 400 mg perorálne raz za deň, v 1. deň 28-dňového cyklu. Pacienti s progresívnym ochorením alebo neprijateľnými toxicitami, ktorí užívali vorinostat, mohli prejsť na liečbu mogamulizumabom. Prechádzajúci pacienti dostávali mogamulizumab až 46 mesiacov do zastavenia zberu údajov v decembri 2016. Liečba mogamulizumabom pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Zo skúšania boli vylúčení pacienti s aktívnymi autoimunitnými chorobami, metastázami v centrálnom nervovom systéme a zdravotnými stavmi, ktoré vyžadovali užívanie systémových kortikosteroidov a iných imunosupresívnych liekov, alebo s infekciami, ktoré vyžadovali liečbu vrátane HIV alebo hepatitídy B a C. Rovnako boli vylúčení pacienti so stavom ECOG  $\geq$  2. Na začiatku štúdie malo 38 % pacientov štádium ochorenia IB-II, 10 % štádium III, 52 % štádium IV. Toto skúšanie zahŕňalo pacientov bez ohľadu na východiskovú úroveň expresie receptora CCR4 pri biopsii kože.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) založené na hodnotení skúšajúceho lekára podľa kritérií celkovej kompozitnej odpovede, ktorá brala do úvahy všetky možné kompartmenty postihnuté ochorením (koža, krv, lymfatické uzliny a vnútorné orgány). Odpoveď na koži a v krvi sa hodnotila každé 4 týždne. Odpoveď v lymfatických uzlinách a vnútorných orgánoch sa hodnotila každé 4 týždne, potom každých 8 týždňov počas prvého roka a nakoniec každých 16 týždňov.

Všetci pacienti mali histologicky potvrdenú diagnózu mycosis fungoides (MF), 56,5 %, 53,2 %, alebo Sézaryho syndróm (SS), 43,5 %, 46,8 % v skupinách s mogamulizumabom a vorinostatom, v uvedenom poradí, a dostali predtým aspoň jednu systémovú liečbu. Najčastejšie užívanými predošlými systémovými liečbami u pacientov v Európe sú bexarotén (70 %), interferón (59 %), metotrexát (49 %), extrakorporálna fotoferéza (ECP) (31 %) a gemcitabín/gemcitabínový režim (28 %).

Medián dĺžky užívania mogamulizumabu bol 5,6 mesiacov (v rozsahu: < 1 do 45,3 mesiacov), 56 % pacientov dostávalo mogamulizumab aspoň 6 cyklov a 25 % pacientov dostávalo mogamulizumab aspoň 12 cyklov.

Medián veku pacientov bol v čase skríningu 64 rokov (v rozsahu od 25 do 101 rokov), 49,5 % malo 65 rokov a viac, a 58,1 % boli muži.

Expresia receptora CCR4 sa hodnotila retrospektívne z biopsie kože pred začiatkom liečby (formalínom fixovanej do parafínu vlozenej) pomocou imunohistochemie. V skupine s mogamulizumabom boli vstupné hladiny expresie receptora CCR4 k dispozícii u 75 % pacientov

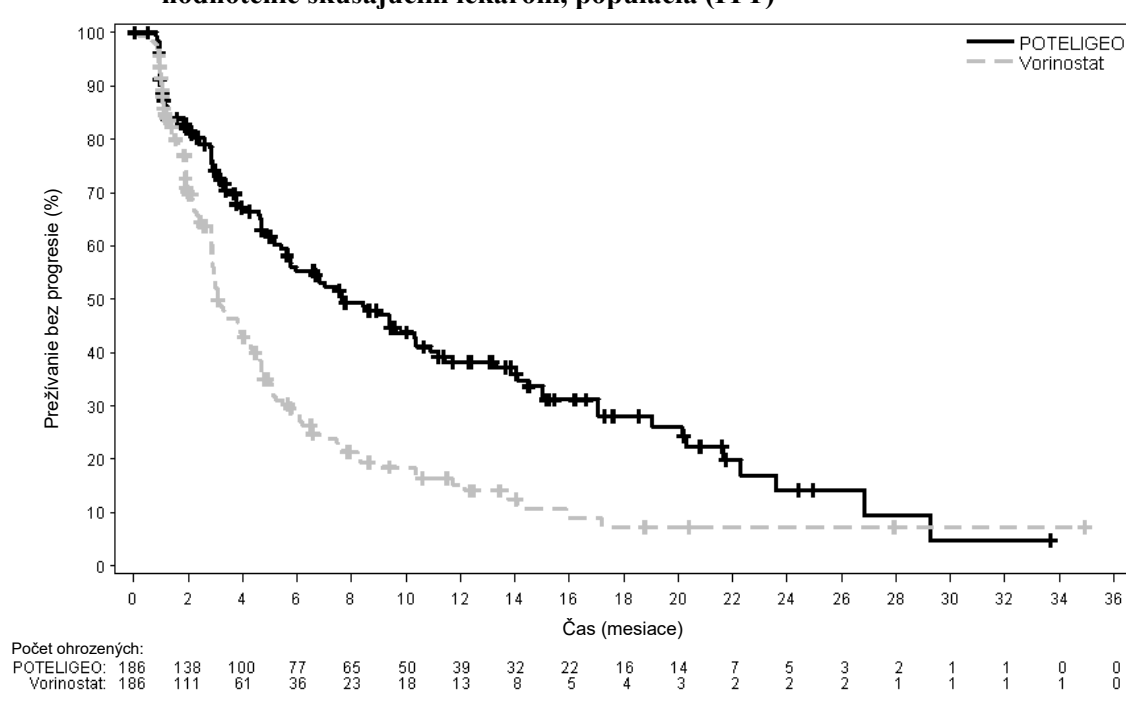
(N = 140), pričom receptor CCR4 sa zistil v  $\geq 1$  % lymfocytov u 100 % pacientov a u 134/140 (96 %) pacientov sa receptor CCR4 zistil v  $\geq 10$  % lymfocytov kože.

Z pacientov randomizovaných pre vorinostat prešlo na mogamulizumab počas trvania štúdie 136 pacientov (73,1 %). Dôvody prechodu na mogamulizumab boli progresia ochorenia (109 pacientov) a intolerancia liečby (27 pacientov). Počet infúzií s mogamulizumabom podaných prechádzajúcim pacientom bol v rozsahu od 1 do 94 (až 46 mesiacov liečby) do zastavenia zberu údajov v decembri 2016.

Po 6, 12, 18 a 24 mesiacoch od začatia randomizovaného skúšania bolo percento osôb prežívajúcich bez progresie ochorenia vyššie pri mogamulizumabe (v danom poradí 55,3 %, 38,3 %, 28,0 % a 14,1 % v uvedenom poradí) pri porovnaní s vorinostatom (v danom poradí 28,8 %, 15,3 %, 7,2 % a 7,2 % v uvedenom poradí). Medián PFS v skupine s mogamulizumabom bol 7,70 mesiacov (95 % CI: 5,67, 10,33) a 3,10 mesiacov (95 % CI: 2,87, 4,07) v skupine s vorinostatom s výslednou mierou rizika 0,53 (95 % CI: 0,41, 0,69),  $p < 0,0001$  (2-stranný stratifikovaný log rank test).

Kaplanovu-Meierovu krivku prežívania bez progresie ochorenia zobrazuje Obrázok 1.

**Obrázok 1: Zobrazenie Kaplanovej-Meierovej krivky prežívania bez progresie ochorenia, hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia (ITT)**



Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli miera objektívnej odpovede (ORR), ORR po prechode, trvanie odpovede (DOR) a zmeny od východiskovej hodnoty symptómov a funkčných škál Skindex-29, funkčné zhodnotenie liečby rakoviny – všeobecné (FACT-G) fyzické a funkčné domény celkového zdravia.

Celková objektívna odpoveď sa zaznamenala ako kompozitné skóre z hodnôt v každej časti, pričom na to, aby mohla byť uznaná, musela byť zistená v dvoch úspešných celkových hodnoteniach choroby (s rozstupom aspoň 8 týždňov v prvom roku a potom s odstupom 16 týždňov). Pacienti boli zaradení do analýzy konkrétnych kompartmentov, ak mali pri vstupnom hodnotení ochorenie v danom kompartmente alebo ak mali akúkoľvek odpoveď v danom kompartmente po vstupnom hodnotení. Tabuľka 2 sumarizuje ORR, DOR a odpoveď podľa kompartmentu. Skúšanie ukázalo štatisticky významné zlepšenia ORR a odpovede podľa kompartmentu a to v krvi, na koži a v lymfatických uzlinách pri porovnaní s vorinostatom. Odpoveď vo vnútorných orgánoch sa nedala vyhodnotiť vzhľadom na obmedzené údaje o účinnosti u osôb s ochorením vnútorných orgánov. Pomer prínosov a

rizík mogamulizumabu u osôb s ochorením vnútorných orgánov nie je v súčasnosti stanovený z dôvodu nedostatku údajov.

**Tabuľka 2: Odpoveď počas obdobia randomizovanej liečby v klinickom skúšaní 0761-010 (s úmyslom liečiť)**

|                                                                   | <b>Mogamulizumab<br/>N = 186</b> | <b>Vorinostat<br/>N = 186</b> |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Miera celkovej objektívnej odpovede (potvrdené CR + PR, %)</b> | 28,0                             | 4,8                           |
| 95 % CI                                                           | (21,6, 35,0)                     | (2,2, 9,0)                    |
| P-hodnota <sup>a</sup>                                            | < 0,0001                         |                               |
| <b>Trvanie odpovede (mesiace)</b>                                 |                                  |                               |
| Medián (95 % CI)                                                  | 14,1 (9,4, 19,2)                 | 9,13 (4,7, -)                 |
| <b>Odpoveď kompartmentu</b>                                       |                                  |                               |
| <b>Krv</b>                                                        | n = 124                          | n = 125                       |
| Miera odpovede (potvrdené CR + PR, %)                             | 66,9                             | 18,4                          |
| 95 % CI                                                           | (57,9, 75,1)                     | (12,0, 26,3)                  |
| P-hodnota <sup>a</sup>                                            | < 0,0001                         |                               |
| <b>Koža</b>                                                       | n = 186                          | n = 186                       |
| Miera celkovej objektívnej odpovede (potvrdené CR + PR, %)        | 41,9                             | 15,6                          |
| 95 % CI                                                           | (34,8, 49,4)                     | (10,7, 21,6)                  |
| P-hodnota <sup>a</sup>                                            | < 0,0001                         |                               |
| <b>Lymfatické uzliny</b>                                          | n = 136                          | n = 133                       |
| Miera celkovej objektívnej odpovede (potvrdené CR + PR, %)        | 15,4                             | 3,8                           |
| 95 % CI                                                           | (9,8, 22,6)                      | (1,2, 8,6)                    |
| P-hodnota <sup>a</sup>                                            | 0,0008                           |                               |
| <b>Vnútorné orgány</b>                                            | n = 6                            | n = 4                         |
| Miera celkovej objektívnej odpovede (potvrdené CR + PR, %)        | 0                                | 0                             |
| 95 % CI                                                           | (0,0, 45,9)                      | (0,0, 60,2)                   |

Poznámka: Miera objektívnej odpovede na základe Celkového skóre kompozitnej odpovede.

<sup>a</sup>: P-hodnota získaná z Cochran-Mantel-Haenszel testu prispôbena na typ ochorenia, štádium a oblasť.

CI = interval spoľahlivosti, CR = úplná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď

Liečba mogamulizumabom priniesla 8 potvrdených úplných odpovedí (úplné očistenie všetkých postihnutých kompartmentov) v porovnaní s 0 pacientmi s vorinostatom: 4 z týchto 8 pacientov boli pôvodne randomizovaní na mogamulizumab a 4 počas skúšania na mogamulizumab prešli. Štyridsaťjeden zo 136 pacientov (30,1 %), ktorí prešli na mogamulizumab, malo buď čiastočnú, alebo úplnú odpoveď.

Existuje len obmedzené množstvo údajov o účinnosti u pacientov s nízkou expresiou (< 10 %) receptora CCR4 v koži. V klinickom skúšaní 0761-010 bolo 10/290 vyhodnotiteľných pacientov s expresiou CCR4 (< 10 %), z ktorých 6 bolo randomizovaných na mogamulizumab a 4 boli randomizovaní na vorinostat, ale neskôr prešli na mogamulizumab. U týchto 10 osôb s nízkou (< 10 %) expresiou CCR4 sa nezistili žiadne potvrdené odpovede. Kompartimentové odpovede sa zistili u 3 z 10 vyhodnotiteľných osôb, ktorí boli v randomizovanej alebo prechodovej fáze liečenia mogamulizumabom.

V porovnaní s 8,3 % pacientov liečených vorinostatom sa ORR potvrdila u 17,6 % pacientov so štádiom ochorenia IB/II, ktorí boli liečení mogamulizumabom a miera odpovede na úrovni kompartmentu (krv, koža, lymfatické uzliny) bola vyššia, ako u pacientov liečených vorinostatom (Tabuľka 3). Celkovo medián obdobia prežívania bez progresie ochorenia v štádiu IB/II u osôb, ktorí boli liečení mogamulizumabom, bol 4,7 mesiacov v porovnaní s 3,9 mesiacmi u pacientov liečených vorinostatom (tabuľka 4). Pre pacientov so štádiom choroby IB/II sa vzhľadom na obmedzené množstvo osôb s odpoveďou a nezrelosť údajov nebolo možné urobiť žiadny záver o trvaní odpovede.

Čas do odpovede na úrovni kompartmentu u pacientov v štádiu IB/II bol približne 3 mesiace, čo zodpovedá času do odpovede u celkovej populácie ITT (približne 3 mesiace). Ak sa odpoveď na úrovni kompartmentu alebo celková objektívna odpoveď nezistí do 3 mesiacov liečby, malo by sa zvážiť prerušenie liečby.

**Tabuľka 3: Miera celkovej objektívnej odpovede a odpovede kompartmentu v počiatočných štádiách ochorenia**

|                                                         | Mogamulizumab | Vorinostat    | Rozdiel rizika (M vs. V) |
|---------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|
| <b>Štádium choroby IB/II</b>                            | <b>N = 68</b> | <b>N = 72</b> |                          |
| <b>Miera celkovej objektívnej odpovede (ORR), n (%)</b> | 12 (17,6)     | 6 (8,3)       | 9,3                      |
| <b>Kompartiment:</b>                                    |               |               |                          |
| <b>Krv (n)</b>                                          | 17            | 23            |                          |
| Miera odpovede (n, %)                                   | 8 (47,1)      | 4 (17,4)      | 29,7                     |
| 95 % CI <sup>a</sup>                                    | (23,0, 72,2)  | (5,0, 38,8)   | (-2,2, 57,1)             |
| <b>Koža (n)</b>                                         | 68            | 72            |                          |
| Miera odpovede (n, %)                                   | 19 (27,9)     | 14 (19,4)     | 8,5                      |
| 95 % CI <sup>a</sup>                                    | (17,7, 40,1)  | (11,1, 38,8)  | (-8,3, 24,9)             |
| <b>Uzliny (n)</b>                                       | 41            | 40            |                          |
| Miera odpovede (n, %)                                   | 4 (9,8)       | 1 (2,5)       | 7,3                      |
| 95 % CI <sup>a</sup>                                    | (2,7, 23,1)   | (0,1, 13,2)   | (-14,3, 28,6)            |

M = mogamulizumab. V = vorinostat

**Tabuľka 4: Prežitie bez progresie ochorenia (PFS) podľa druhu liečby a štádia ochorenia (obdobie randomizovanej liečby)**

|                     | Mogamulizumab       | Vorinostat        | P hodnota |
|---------------------|---------------------|-------------------|-----------|
| <b>PFS, mesiace</b> |                     |                   |           |
| ITT Populácia       | 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 = s úmyslom liečiť

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s mogamulizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre kutánny T-bunkový lymfóm (CTCL) (MF a SS sú podtypy CTCL). Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika (FK) mogamulizumabu sa hodnotila u dospelých pacientov s T-bunkovou leukémiou/lymfómom (ATL) a CTCL v rozsahu dávky od 0,01 mg/kg do 1 mg/kg podanej ako viac dávok mogamulizumabu každý týždeň alebo každé 2 týždne a zahŕňal odporúčanú dávku 1,0 mg/kg a režim (1., 8., 15. a 22. deň počas prvého 28-dňového cyklu a 1. a 15. deň nasledujúcich 28-dňových cyklov). Populačná FK analýza zahŕňala 444 pacientov, ktorí dostávali mogamulizumab v šiestich klinických skúšaníach. Expozícia mogamulizumabom sa úmerne zvyšovala od dávky k dávke v rozsahu od 0,1 do 1,0 mg/kg.

#### Absorpcia

Mogamulizumab sa podáva intravenóznou cestou, a preto je okamžite a úplne biologicky dostupný.

#### Distribúcia

Podľa populačnej FK analýzy bol geometrický priemer [% koeficientu variácie (CV%)] hlavného distribučného objemu kompartmentu 3,57 l (20,1 %).

### Biotransformácia

Metabolická dráha mogamulizumabu nebola definovaná. Predpokladá sa, že mogamulizumab sa rozkladá na malé peptidy a aminokyseliny v katabolických dráhach rovnakým spôsobom ako endogénny imunoglobulín IgG.

### Eliminácia

Podľa populačnej FK analýzy je geometrický priemer (% variačného koeficientu [CV%]) klírens (CL) 12,0 ml/h (83,7 %) a geometrický priemer polčasu eliminácie ( $t_{1/2}$ ) je 17 dní (65,5 %).

### Linearita a akumulácia

Mogamulizumab vykazuje lineárny typ FK od dávky k dávke v rozsahu od 0,01 mg/kg do 1 mg/kg. Podľa populačnej FK analýzy sa ustálený stav koncentrácií mogamulizumabu dosiahol po 12 týždňoch po opakovanom dávkovaní, ak sa dodržal odporúčaný režim, a systemická akumulácia bola 1,7-násobná. Pri analýze vypovedacej schopnosti modelu nebola zjavná žiadna odchýlka od úmernosti dávky.

### Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na klírens mogamulizumabu sa hodnotil populačnou FK analýzou u pacientov s ľahkou (klírens kreatinínu [CrCL] medzi 60 a 89;  $n = 157$ ), stredne ťažkou (CrCL medzi 59 a 30;  $n = 80$ ) a ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCL menej ako 30 ml/min;  $n = 2$ ). Medzi pacientmi s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek a u pacientov s normálnou funkciou obličiek sa nenašli žiadne klinicky významné rozdiely v klírse mogamulizumabu.

### Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na klírens mogamulizumabu sa hodnotil populačnou FK analýzou pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín [TB] nižší alebo rovný ako horná hranica normálu [ULN] alebo AST vyššia ako ULN alebo 1 až 1,5-krát nižší TB ako ULN a akákoľvek AST;  $n = 80$ ) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (1,5 až 3-krát vyšší TB ako ULN a akákoľvek AST;  $n = 3$ ). Medzi pacientmi s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s normálnou funkciou pečene sa nenašli žiadne klinicky významné rozdiely v klírse mogamulizumabu. Mogamulizumab sa neskúšal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (3-krát vyšší TB ako ULN alebo akákoľvek AST).

### Ďalšie osobitné populácie

Vplyv rôznych premenných na FK mogamulizumabu sa hodnotil populačnou FK analýzou. Nasledujúce faktory nemali žiadny klinický vplyv na CL mogamulizumabu: vek (v rozmedzí od 22 do 101 rokov), pohlavie, etnikum (iné ako japonské, k dispozícii sú len obmedzené údaje o inej etnickej populácii), porucha funkcie obličiek, ľahká alebo stredne závažná porucha funkcie pečene, podtyp ochorenia (mycosis fungoides (MF) alebo Sézaryho syndróm (SS)), stupeň exprese CCR4 alebo stav ECOG, avšak treba si uvedomiť, že pacienti s ECOG PS  $\geq 2$  boli z klinického skúšania vylúčení.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah(y)

#### Účinnosť

Analýza odpovede na expozíciu ukázala, že účinnosť v pilotnej štúdii nekorelovala s expozíciou mogamulizumabom. Účinnosť, ktorá sa merala zlepšením PFS založenom na hodnotení skúšajúcim lekárom, nesúvisela so zvyšujúcou sa expozíciou mogamulizumabom.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka. Štúdie o karcinogenite ani genotoxicite mogamulizumabu neboli vykonané. Neboli vykonané žiadne špeciálne štúdie na posúdenie možného vplyvu na plodnosť.

V toxikologických štúdiách opakovanej dávky sa nezistili žiadne toxické účinky spojené s mogamulizumabom na mužské alebo ženské pohlavné orgány u pohlavne zrelých opíc do 26 týždňov.

V štúdiu o reprodukčnej a vývojovej toxicite u zvierat podávanie mogamulizumabu tehotným samiciam makaka dlhochvostého od začiatku organogenézy až po pôrod nepreukázalo možnú embryofetálnu letalitu, teratogenitu ani spomalenie rastu plodu. Vo všeobecnosti je známe, že molekuly imunoglobulínu IgG prechádzajú placentárnou bariérou a boli zistené koncentrácie mogamulizumabu v plazme plodu. Farmakologická aktivita mogamulizumabu bola zaznamenaná u plodov, pretože bola zrejmá z poklesu exprese receptora CCR4 v lymfocytoch.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Kyselina citrónová, monohydrát  
Glycín  
Polysorbát 80  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. Mogamulizumab sa nemá podávať v jednej infúzii spolu s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka  
3 roky.

Po otvorení  
Liek POTELIGEO neobsahuje konzervant. Po otvorení sa má okamžite rozriediť a naplniť (pozri časť 6.6).

Po príprave infúzie  
Chemická a fyzikálna stabilita používania bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote (25 °C) a ambientnom osvetlení miestnosti.  
Tieto časové limity sa vzťahujú na uchovávanie infúzneho roztoku v infúznom vaku počas trvania podávania infúzie. Z mikrobiologického hľadiska sa musí pripravený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za toto obdobie a podmienky skladovania pred použitím, ktoré nesmú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak riedenie roztoku prebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Neuchovávajúte v mrazničke.  
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.  
Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Objem 5 ml roztoku v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke (1. typ skla) s gumenou zátkou, hliníkovým tesnením a vyklápacím polypropylénovým viečkom.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Príprava

- Pred podaním skontrolujte infúzny roztok a presvedčte sa, či je naozaj čistý, bez viditeľných častíc a bezfarebný. Liek POTELIGEO je číri až mierne opalescencný bezfarebný roztok. Nepoužívajte liek v injekčnej liekovke, ak je zakalený, bezfarebný a bez viditeľných častíc.
- Vypočítajte potrebné množstvo lieku POTELIGEO a pripravte infúzny roztok s dávkou 1 mg/kg podľa telesnej hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2). V aseptických podmienkach natiahnite potrebné množstvo lieku POTELIGEO do striekačky a preneste ho do infúzneho vaku, ktorý obsahuje 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Rozriedený roztok opatrne prevráťte a premiešajte. Netraste. Konečná koncentrácia v rozriedenom roztoku má byť medzi 0,1 mg/ml až 3,0 mg/ml.
- Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie. Zlikvidujte nepoužitý zvyšok v injekčnej liekovke v súlade s miestnymi požiadavkami.

### Podávanie

- Rozriedený roztok je kompatibilný s polyvinylchloridovými (PVC) alebo polyolefinovými (PO) infúznymi vakmi.
- Nemiešajte a nepodávajte koncentrát lieku POTELIGEO v infúzii s inými liekmi.
- Liek POTELIGEO je určený iba na intravenózne použitie, nepodáva sa subkutáne, intramuskulárne, ako bolusová dávka alebo rýchlym intravenóznym podaním.
- Koncentrát na infúzny roztok podávajte aspoň 60 minút formou intravenózne infúzie, ktorá má sterilný inline filter 0,22 mikrónu (alebo podobný) viažuci nízkomolekulové bielkoviny.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Holandsko  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1335/001

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2018  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. septembra 2023

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Švajčiarsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrát na infúzny roztok  
mogamulizumab

**2. LIEČIVO**

Jeden ml koncentrátu obsahuje 4 mg mogamulizumabu.  
Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg mogamulizumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

Monohydrát kyseliny citrónovej, glycín, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát na infúzny roztok  
20 mg/5 ml  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie po rozriedení.  
Iba na jednorazové použitie.  
Netraste.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C)  
Neuchovávať v mrazničke.  
Uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1335/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA</b> |
|-------------------------------------------------|

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrát na infúzny roztok  
mogamulizumab  
Na intravenózne použitie po rozriedení

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

20 mg/5 ml

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

Iba na jednorazové použitie.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **POTELIGEO 4 mg/ml koncentrát na infúzny roztok mogamulizumab**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je liek POTELIGEO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek POTELIGEO
3. Ako sa podáva liek POTELIGEO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek POTELIGEO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je liek POTELIGEO a na čo sa používa**

Liek POTELIGEO obsahuje liečivo mogamulizumab, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky. Mogamulizumab sa zameriava na rakovinové bunky, ktoré sú potom zničené imunitným systémom (obrana tela).

Tento liek sa používa na liečbu dospelých s mycosis fungoides a Sézaryho syndrómom, ktoré sú typmi rakoviny nazývanej kutánny T-bunkový lymfóm. Tento liek sa používa u pacientov, ktorí dostali aspoň jeden liek podaný ústami alebo injekciou.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek POTELIGEO**

**Nepoužívajte t liek POTELIGEO**

- ak ste alergický na mogamulizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

#### **Upozornenia a opatrenia**

**Predtým, ako začnete používať liek POTELIGEO, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:**

- ste mali závažnú kožnú reakciu na tento liek
- ste dostali reakciu na infúziu s týmto roztokom (možné príznaky reakcie na infúziu sú uvedené v časti 4)
- máte imunodeficientný vírus (HIV), herpes, cytomegalovírus (CMV), infekčnú hepatitídu B alebo C alebo iné prebiehajúce infekcie
- ste mali alebo plánujete transplantáciu kmeňových buniek s použitím buď vašich vlastných buniek, alebo od darcu
- ste mali syndróm nádorového rozpadu (komplikáciu zahŕňajúcu ničenie rakovinových buniek) po predchádzajúcej liečbe
- máte problémy so srdcom.

**Ak sa u vás vyskytne reakcia počas alebo po podaní infúzie s liekom POTELIGEO, povedzte to osobe, ktorá vám dala infúziu alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

**Ak sa u vás po začatí liečby liekom POTELIGEO vyskytnú závažné vedľajšie účinky uvedené v časti 4, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

#### **Iné lieky a liek POTELIGEO**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

#### **Deti a dospievajúci**

Tento liek sa nesmie použiť u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Účinky lieku POTELIGEO počas tehotenstva a dojčenia nie sú známe. V dôsledku mechanizmu účinku tento liek môže uškodiť vášmu dieťaťu, ak sa podá, keď ste tehotná alebo dojčíte.

Ak ste vo fertilnom veku, používajte vhodnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 6 mesiacov po tejto liečbe.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom, či môžete dojčiť počas a po liečbe liekom POTELIGEO.

Ak ste tehotná, dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, informujte o tom svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by liek POTELIGEO ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Tento liek môže u niektorých osôb spôsobiť únavu, takže buďte obzvlášť opatrní pri vedení vozidla a obsluhu strojov, pokiaľ si nebudete istý, že tento účinok už vymizol.

#### **Liek POTELIGEO obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **Liek POTELIGEO obsahuje polysorbátu**

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v každej liekovke, čo zodpovedá dávke 0,2 mg/mL. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

### **3. Ako sa podáva liek POTELIGEO**

Množstvo lieku POTELIGEO, ktoré budete používať, vypočíta váš lekár na základe vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 1 mg lieku POTELIGEO na jeden kg telesnej hmotnosti.

Liek POTELIGEO sa podáva do žily (formou intravenózneho infúzie) aspoň 60 minút. Na začiatku dostanete prvých 5 dávok infúzie raz za týždeň, potom raz každé dva týždne. V liečbe sa má pokračovať, ak nedostanete závažné vedľajšie účinky, alebo kým sa nezhorší kutánný T-bunkový lymfóm.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

#### **Závažné vedľajšie účinky**

**Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objavia niektoré z nasledujúcich prejavov a príznakov po začatí podávania infúzie s liekom POTELIGEO.**

**Veľmi časté vedľajšie účinky: môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb**

- triaška, nevoľnosť a vracanie, bolesť hlavy, chrčanie, svrbenie, pocit tepla, vyrážka, závraty alebo pocit na odpadnutie, problémy s dýchaním a horúčka, ktoré môžu byť prejavmi reakcie na infúziu. Ak sa vyskytnú, infúzia sa musí prerušiť a môže byť potrebná doplnková liečba. Keď príznaky zmiznú, infúzia s liekom POTELIGEO môže normálne pokračovať, ale pomalšie. Váš lekár môže prerušiť podávanie infúzie s liekom POTELIGEO, ak ste mali závažnú reakciu;
- prejavy infekcie, ktoré zahŕňajú horúčku, potenie alebo triašku, príznaky chrípky, bolesť hrdla alebo problémy s prehĺtaním, kašeľ, dýchavičnosť, bolesť žalúdka, nevoľnosť alebo vracanie, hnačku alebo celkový pocit zhoršeného zdravia;
- kožná vyrážka (ktorá môže byť závažná) alebo bolesť v ústach. U niektorých osôb, ktorým sa podával liek POTELIGEO na liečbu iných typov nádorových ochorení, sa vyskytla bolesť kože/pálenie, svrbenie, pľuzgieri/odlupovanie kože, vredy v ústach alebo na perách či genitáliách, ktoré môžu byť prejavom závažnej kožnej reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (ktoré postihli až 1 zo 100 osôb).

**Časté vedľajšie účinky: môžu postihovať až 1 z 10 osôb**

- vodnatá hnačka, častejšia stolica ako zvyčajne, silná bolesť brucha alebo citlivosť, ktoré sú možnými príznakmi zápalu hrubého čreva (kolitídy).

**Menej časté vedľajšie účinky: môže postihovať až 1 zo 100 osôb**

- horúčka, triaška, nevoľnosť, vracanie, zmätenie, dýchavičnosť, záchvaty, nepravidelné búšenie srdca, tmavý alebo zakalený moč, nezvyčajná únava a/alebo bolesť kĺbov a svalov. Ničenie rakovinových buniek a reakcia tela veľmi ojedinele vedú k problému, ktorý sa nazýva syndróm nádorového rozpadu;
- bolesť na hrudi, dýchavičnosť, rýchle alebo pomalé búšenie srdca, potenie, závraty, nevoľnosť alebo vracanie, slabosť, pocit na odpadnutie alebo pocit zhoršeného zdravia. I keď je nepravdepodobné, že by ich spôsobila táto infúzia, môže ísť o prejavy zlyhania srdca.

**Neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov**

- ak podstúpíte transplantáciu kmeňových buniek, môžu sa u vás potom vyvinúť ťažko zvládnuteľné komplikácie (choroba graft versus host – reakcia štepu voči hostiteľovi). Príznaky môžu zahŕňať kožné vyrážky a pľuzgieri, nevoľnosť alebo neustupujúcu hnačku, bolesť žalúdka, vracanie, bolesť kĺbov a stuhnutie, suché alebo podráždené oči alebo zahmlené videnie alebo ranky v ústach (afty), podráždenie alebo bolesť, neustupujúci kašeľ a problémy s dýchaním, citlivé genitálie, žltáčka (žltnutie), tmavý moč alebo akýkoľvek opuch.

**Iné vedľajšie účinky**

Informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek iné vedľajšie účinky. Tie môžu zahŕňať:

**Veľmi časté vedľajšie účinky: môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb**

- nedostatok energie (únava)
- zápcha
- opuchnuté nohy alebo členky
- bolesť hlavy

**Časté vedľajšie účinky: môže postihovať 1 z 10 osôb**

- anémia (znížený počet červených krviniek)
- znížený počet krvných doštičiek (trombocytopénia)
- znížený počet bielych krviniek (neutropénia alebo leukopénia) alebo lymfocytov
- krvné testy, ktoré ukazujú zvýšenú hladinu enzýmov v pečeni
- znížená činnosť štítnej žľazy

**Menej časté vedľajšie účinky: môže postihovať 1 zo 100 osôb**

- zápal pečene (hepatitída)

**Neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov**

- malé hrčky na koži, kosti alebo iných tkanivách spôsobené zoskupením imunitných buniek ako odozva na zápal (granulóm)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať liek POTELIGEO**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorená injekčná liekovka: Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštitúcia/rozriedenie roztoku: Použite okamžite alebo uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C) a spotrebujte do 24 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete známky poškodenia ako tuhé časti alebo zafarbenie.

Nelikvidujte roztok odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo liek POTELIGEO obsahuje**

- Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 mg mogamulizumabu v 5 ml koncentrátu, čo zodpovedá 4 mg/ml.
- Ďalšie pomocné látky sú monohydrát kyseliny citrónovej, glycín, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie. Pozri časť 2 „Liek POTELIGEO obsahuje sodík“.

### **Ako vyzerá liek POTELIGEO a obsah balenia**

Liek POTELIGEO je číry a bezfarebný. Balenie obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku, ktorá obsahuje 5 ml koncentrátu na infúzny roztok.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Holandsko  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

### **Výrobca**

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Holandsko

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}><{mesiac RRRR}>.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.