

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 20 mg mogamulizumaba v 5 ml, kar ustreza 4 mg/ml.

Mogamulizumab je pridobljen iz ovarijskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra do rahlo opalescentna brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo POTELIGEO je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindromom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje smejo uvesti in nadzorovati samo zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Zdravilo smejo bolnikom dajati samo zdravstveni delavci v okolju, kjer je na voljo oprema za oživljanje.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek mogamulizumaba je 1 mg/kg in se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 60 minut. V prvem 28-dnevnem krogu zdravljenja se zdravilo daje v tedenskih presledkih 1., 8., 15. in 22. dan, temu pa sledijo infuzije v dvotedenskih presledkih 1. in 15. dan vsakega nadaljnega 28-dnevnega kroga zdravljenja, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavijo nesprejemljivi toksični učinki.

Dajanje zdravila POTELIGEO sme odstopati od načrtovanega dneva za največ dva dni. Če se z odmerkom zamudi za več kot 2 dni, je treba naslednji odmerek uporabiti čim prej, nato pa je treba časovni načrt odmerjanja nadaljevati na novo določene dneve.

Pri prvi infuziji zdravila POTELIGEO se priporoča predhodno zdravljenje z antipiretikom in antihistaminikom. Če se pojavi reakcija na infuzijo, je treba tudi pred nadaljnjimi infuzijami zdravila POTELIGEO uporabiti predhodno zdravljenje.

Prilagajanje odmerkov

Kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli mogamulizumab, se je pojavil medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); nekateri primeri so bili hudi in/ali resni.

- Če se pojavi izpuščaj (ki je povezan z zdravilom) s stopnjo resnosti 2 ali 3 (zmerna ali huda), je treba zdravljenje z mogamulizumabom prekiniti in izpuščaj ustrezno zdraviti, dokler se ne izboljša do stopnje 1 ali nižje (blaga resnost). Nato se lahko zdravljenje z mogamulizumabom nadaljuje.
- Ob pojavu življenjsko nevarnega izpuščaja (stopnja 4) je treba zdravljenje z zdravilom

POTELIGEO trajno opustiti (glejte poglavje 4.4).

Reakcije, povezane z infundiranjem

- Če se pojavijo blage do hude reakcije (stopnje 1–3), povezane z infundiranjem, je treba infundiranje zdravila POTELIGEO začasno prekiniti in zdraviti simptome. Pri ponovni uvedbi infundiranja po odpravi simptomov je treba zmanjšati hitrost infuzije za najmanj 50 %. Če se reakcija ponovi, je treba razmisliti o opustitvi infundiranja (glejte poglavje 4.4).
- Ob pojavu življenjsko nevarne reakcije, povezane z infundiranjem (stopnja 4), je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila POTELIGEO pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Glede na analizo populacijske farmakokinetike se za bolnike z blago do hudo okvaro ledvic ne priporoča prilagoditev odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Glede na analizo populacijske farmakokinetike se za bolnike z blago ali zmerno okvaro jeter ne priporoča prilagoditev odmerjanja. Zdravila POTELIGEO niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo POTELIGEO je namenjeno za intravensko uporabo. Dajati se sme samo v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 60 minut. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, glejte zgornja priporočila.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila..

Kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli mogamulizumab, se je pojavil medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); nekateri primeri so bili hudi in/ali resni.

Pri uporabi mogamulizumaba pri bolnikih s T-celičnimi limfomi razen FM ali SS v kliničnih preskušanjih so pri manj kot 1 % bolnikov poročali o pojavu resnih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). O tem so poročali tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg. Nekateri primeri so imeli smrtni izid. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi simptomov ali znakov, ki kažejo na SJS ali TEN. Če se pojavijo, je treba odmerjanje zdravila POTELIGEO prekiniti, zdravljenje pa se ne sme ponovno začeti, dokler SJS ali TEN nista izključena in se kožna reakcija izboljša do stopnje 1 ali nižje. Bolnike, pri katerih se pojavi SJS/TEN, je treba ustrezno zdraviti. Informacije o prilagoditvah odmerjanja so v poglavju 4.2.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Pri bolnikih, zdravljenih z mogamulizumabom, so opazili akutne reakcije, povezane z infundiranjem. Te reakcije so bile večinoma blage ali zmerne, vendar so poročali tudi o nekaj hudih reakcijah (3. stopnja). Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, se pojavi med prvo infuzijo ali kmalu po njej (v 24 urah po dajanju zdravila), nato pa se pojavnost pri nadaljnjih krogih zdravljenja zmanjšuje.

Bolnike je treba med infuzijo in po njej skrbno nadzorovati. Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba dajanje mogamulizumaba takoj in trajno ustaviti ter bolnika ustrezno zdraviti.

Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je treba infuzijo prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Ko simptomi izginejo, se lahko infundiranje spet uvede, vendar mora biti počasnejše. Informacije o predhodnem zdravljenju in prilagoditvah odmerjanja so v poglavju 4.2.

Okužbe

Pri bolnikih s FM ali SS, zdravljenih z mogamulizumabom, obstaja večje tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa. Kombinacij mogamulizumaba s sistemskimi imunomodulirajočimi zdravili ali drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje FM ali SS niso preučili in zato niso priporočljive, zlasti ob upoštevanju tveganja za pojav resnih okužb pri bolnikih, ki se zdravijo z mogamulizumabom. Med zdravljenjem z mogamulizumabom se lahko uporabljajo topikalni steroidi ali majhni odmerki sistemskih kortikosteroidov; vendar je tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa pri sočasni uporabi s sistemskimi imunosupresivnimi učinkovinami lahko večje. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih takoj zdraviti.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z mogamulizumabom testirati za okužbo z virusom hepatitisa B. Bolnikom s pozitivnim testom za sedanjo/preteklo okužbo s hepatitisom B se priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom, ki ima strokovno znanje o zdravljenju hepatitisa B, glede ustreznih ukrepov za preprečevanje ponovne aktivacije hepatitisa B.

Zapleti pri alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT) po zdravljenju z mogamulizumabom

Pri bolnikih s T-celičnimi limfomi, razen FM ali SS, pri katerih so po zdravljenju z mogamulizumabom opravili presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT), so poročali o zapletih, vključno s hudo boleznijo presadka proti gostitelju (GVHD).

Poročali so o večjem tveganju za zaplete pri presaditvi, če je mogamulizumab dan nedolgo (približno 50 dni) pred HSCT. Bolnike natančno spremljajte in bodite pozorni na zgodnje znake zapletov, povezanih s presadkom.

Varnost zdravljenja z mogamulizumabom po avtologni ali alogenski presaditvi HSCT ni raziskana.

Sindrom tumorske lize

Pri bolnikih, ki so prejeli mogamulizumab, so opazili sindrom tumorske lize (TLS). TLS so najpogosteje opazili v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo tumor s hitro proliferacijo in veliko tumorsko breme, obstaja tveganje za TLS. Bolnike je treba pozorno spremljati z ustreznimi laboratorijskimi in kliničnimi preiskavami za stanje elektrolitov, hidracije in delovanja ledvic, zlasti v prvem mesecu zdravljenja, in jih obravnavati skladno z najboljšo medicinsko prakso. Zdravljenje TLS lahko vključuje agresivno hidracijo, korekcijo nenormalnih ravni elektrolitov, zdravljenje hiperurikemije in podporno oskrbo.

Bolezni srca

Poročali so o enem primeru akutnega miokardnega infarkta pri bolniku s FM/SS, ki je prejel mogamulizumab v kliničnem preskušanju. Pri bolnikih v kliničnih preskušanjih, ki so imeli druge T-celične limfome, so poročali o stresni kardiomiopatiji (en primer) in akutnem miokardnem infarktu (en primer). Anamneza preskušancev je vključevala različne dejavnike tveganja. Bolnike, ki imajo dejavnike tveganja, povezane z boleznimi srca, je treba spremljati in uvesti ustrezne previdnostne

ukrepe.

Transformacija velikih celic (LCT - Large cell transformation)

O bolnikih z LCT je na voljo malo podatkov.

Drugo

Mogamulizumab se ne sme dajati subkutano ali intramuskularno, s hitrim intravenskim dajanjem ali kot intravenski bolus.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

To zdravilo vsebuje 1 mg polisorbata 80 v vsaki viali, kar je enako 0,2 mg/mL. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom POTELIGEO in še najmanj 6 mesecev po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi mogamulizumaba pri nosečnicah ni. Čeprav mogamulizumab prehaja skozi placentarno pregrado pri opicah pasme *Macaca fascicularis*, študije na živalih razen farmakološkega učinka pri plodovih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi mogamulizumaba bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se mogamulizumab izloča v materino mleko. Znano je, da se človeški IgG izločajo z materinim mlekom v prvih nekaj dneh po porodu, čeprav se kmalu zatem koncentracije zelo znižajo; v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka. Pozneje se zdravilo POTELIGEO lahko uporablja med dojenjem, če je to klinično potrebno.

Plodnost

O vplivu mogamulizumaba na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. Pri živalih niso izvedli specifičnih študij za oceno vpliva mogamulizumaba na plodnost. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, ki so jih opravili na opicah pasme *Macaca fascicularis*, niso ugotovili neželenih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mogamulizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemu mogamulizumaba se lahko pojavi utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili pljučnica, pireksija, z infuzijo povezana reakcija in celulitis.

Najpogosteje opažena neželena učinka sta bila z infuzijo povezana reakcija in medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); večina teh reakcij ni bila resna – stopnja 1 ali 2.

Hudi neželeni učinki so vključevali respiratorno odpoved 4. stopnje (1,1 %) ter polimiozitis in sepsa 5. stopnje (0,5 % pri obeh učinkih).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti, ki so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo POTELIGEO (N = 184)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija
Bolezni endokrinega sistema	pogosti	hipotiroidizem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	zaprtost, driska, navzea, stomatitis
	pogosti	bruhanje
	pogosti	kolitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, periferni edem, pireksija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	akutni hepatitis, hepatitis
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe ^a
	pogosti	okužba zgornjih dihal
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti	reakcija, povezana z infundiranjem
Preiskave	pogosti	zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje števila limfocitov
Presnovne in prehranske motnje	občasni	sindrom tumorske lize
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	kožna reakcija na zdravilo (vključno z izpuščajem)

^a folikulitis, celulitis, kandidiaza, pljučnica, sepsa, okužba kože, vnetje sluhovoda, herpes zoster, stafilokokna okužba kože, okužba sečil, herpes simpleks in citomegalovirus

Opis izbranih neželenih učinkov

Kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo POTELIGEO, se je pojavil medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); nekateri primeri so bili hudi in/ali resni. Večina kožnih reakcij, povezanih z zdravljenjem, je bila 1. ali 2. stopnje, medtem ko se je izpuščaj stopnje ≥ 3 pojavil pri 4,3 % bolnikov. Pri kožnih reakcijah/izpuščaju niso opazili nobenega trenda v zakasnitvi nastopa reakcij; nekatere so se pojavile zgodaj in druge pozno.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Reakcije, povezane z infundiranjem, so opazili pri 33 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom POTELIGEO. Reakcije, povezane z infundiranjem, so bile večinoma 1. ali 2. stopnje in so se pojavile med prvo infuzijo ali kmalu po njej. Hude reakcije (3. stopnje) so se pojavile pri 4 % bolnikov.

Pojavnost reakcij, povezanih z infundiranjem, je bila največja po prvi infuziji (28,8 % bolnikov) in se je po dveh ali več infuzijah zmanjšala na $\leq 3,8$ % bolnikov.

Prekinitve infundiranja so bile potrebne pri približno 6 % bolnikov, pri čemer je bila večina prekinitev (približno 90 %) v prvem krogu zdravljenja z mogamulizumabom.

Zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem, se je prenehalo zdraviti manj kot 1 % bolnikov v kliničnem

preskušanju 0761-010.

Resne okužbe

Bolniki s FM ali SS imajo povečano tveganje za resno okužbo zaradi poslabšane celovitosti dermisa, ki jo povzroča kožna bolezen, in zaradi imunosupresivnih učinkov ekstrakutane bolezni. Zdravljenje z mogamulizumabom lahko to tveganje poveča. Resne okužbe, vključno s sepsa, pljučnico in kožnimi okužbami, so se pojavile pri 14,3 % bolnikov, ki so prejeli mogamulizumab. Zakasnitev dogodka po prvem odmerku se je med bolniki močno razlikovala. Večina bolnikov je po okužbi okrevala. V kliničnem preskušanju (0761-010) so poročali o dveh primerih respiratorne odpovedi s smrtnim izidom pri bolnikih s hudo pljučnico, ki je nastopila več kot 9 mesecev po začetku zdravljenja z mogamulizumabom.

Imunogenost

Po infuziji zdravila POTELIGEO med kliničnimi preskušnji uporabe zdravila POTELIGEO pri odraslih bolnikih s T-celično levkemijo/limfomom ali bolnikih s kožnim T-celičnim limfomom je imelo približno 14% bolnikov (44 od 313 ocenjenih bolnikov) pozitiven rezultat testa protiteles proti mogamulizumabu kot učinka, sproženega ali povečanega zaradi zdravljenja. Pri nobenem bolniku ni bilo ugotovljenih pozitivnih odzivov nevtralizirajočih protiteles.

Bolezni prebavil

Kolitis je bil v glavnem izražen kot vodena driska, ki je bila v nekaterih primerih čezmerna.

Varnost po zadnjem odmerku

Od 320 preskušancev, ki so bili izpostavljeni mogamulizumabu v kliničnem preskušanju 0761-010, jih je 21 (6,6 %) imelo vsaj eno resno neželeno reakcijo na zdravilo, ki se je pojavila v 90 dneh od datuma zadnjega odmerka preskušane zdravila.

Resne neželene reakcije na zdravilo, o katerih so poročali pri več kot enem bolniku, so bile razvrščene v skupine organskih sistemov »infekcijske in parazitske bolezni« (7 [2,2 %] bolnikov), »splošne težave in spremembe na mestu aplikacije« (5 [1,6 %] bolnikov), »bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora« (4 [1,3 %] bolniki), »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« (3 [0,9 %] bolniki), »bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov« (2 [0,6 %] bolnika) ter »poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih« (2 [0,6 %] bolnika). V vseh drugih skupinah organskih sistemov so poročali o resni neželeni reakciji na zdravilo pri enem bolniku (0,3 %).

Varnostni profil, ugotovljen v 90 dneh po zadnjem odmerku mogamulizumaba, je skladen z varnostnim profilom, opaženim med zdravljenjem v okviru študije.

Starejši

Varnostni profil pri starejših bolnikih (≥ 65 let) je bil na splošno skladen s tistim pri odraslih bolnikih, razen pri dermatoloških reakcijah in reakcijah, povezanih z infundiranjem, ki so se pogosteje pojavljale pri starejših bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacij o prevelikem odmerjanju mogamulizumaba ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika pozorno spremljati, vključno z vitalnimi znaki (najmanj 1 uro), in po potrebi uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, monoklonska protitelesa;

oznaka ATC: L01FX09

Mehanizem delovanja

Mogamulizumab je defukoziliran, humaniziran kapaimunoglobulin IgG1, ki se selektivno veže na CCR4, tj. na G-proteine vezan receptor za CC-kemokine, ki sodeluje pri prenašanju limfocitov v različne organe, vključno s kožo, kar povzroči izčrpavanje ciljnih celic. CCR4 je izražen na površini nekaterih rakavih celic, vključno z malignimi T-celičnimi novotvorbami, kot sta FM in SS, pri katerih je izraženost CCR4 inherentna.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost mogamulizumaba pri zdravljenju bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindromom (SS) je bila ugotovljena v multicentričnem odprtem kliničnem preskušanju 3. faze (0761-010), ki je vključevalo 372 odraslih bolnikov, randomiziranih 1 : 1 na zdravljenje z mogamulizumabom ali vorinostatom. V vsaki skupini je bilo 186 bolnikov. V prvem 28-dnevnom krogu zdravljenja so bolniki dobivali infuzije mogamulizumaba v odmerku 1 mg/kg enkrat na teden (1., 8., 15. in 22. dan) in v nadaljnjih 28-dnevnikih krogih zdravljenja 1. in 15. dan. Vorinostat so dobivali v začetnem odmerku 400 mg peroralno, enkrat na dan, v 28-dnevnikih krogih zdravljenja z začetkom odmerjanja na 1. dan kroga. Bolnikom v skupini z vorinostatom, pri katerih je bolezen napredovala ali so se pojavili nesprejemljivi toksični učinki, je bilo dovoljeno preiti na zdravljenje z mogamulizumabom. Po podatkih, zbranih do decembra 2016, so se bolniki, ki so zamenjali zdravilo, zdravili z mogamulizumabom največ 46 mesecev. Zdravljenje z mogamulizumabom je trajalo do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Iz preskušanja so bili izključeni bolniki z aktivnimi avtoimunimi boleznimi, metastazami v osrednjem živčevju, boleznimi, ki jih je treba zdraviti s sistemskimi kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivi, aktivno okužbo, ki jo je treba zdraviti, vključno s HIV, ali hepatitisom B ali C. Izključeni so bili tudi bolniki s telesno zmogljivostjo ECOG $\geq$ 2. Ob izhodišču študije je 38 % bolnikov imelo stadij bolezni IB-II, 10 % stadij III in 52 % stadij IV. Ta študija je vključevala bolnike ne glede na izhodiščno raven izraženosti CCR4 pri kožni biopsiji.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) na podlagi ocene raziskovalca z uporabo globalnih sestavljenih meril odziva, v katerih so upoštevani vsi telesni predeli, ki jih bolezen lahko prizadene (koža, kri, bezgavke in drobovje). Odziv kože in krvi so ovrednotili vsake 4 tedne. Odziv bezgavk in drobovja so ovrednotili po 4 tednih, nato vsakih 8 tednov v prvem letu in pozneje vsakih 16 tednov.

Vsi bolniki v skupinah z mogamulizumabom oziroma vorinostatom so imeli histološko potrjeno diagnozo fungoidne mikoze (FM) (56,5 %; 53,2 %) ali Sézaryjevega sindroma (SS) (43,5 %; 46,8 %) in so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje. Najpogostejše vrste predhodnega sistema zdravljenja, ki so jih uporabljali preskušanci v Evropi, so bile beksaroten (70 %), interferon (59 %), metotreksat (49 %), zunajtelesna fotofereza (ECP) (31 %) in gemcitabin/režimi zdravljenja z gemcitabinom (28 %).

Mediano trajanje izpostavljenosti mogamulizumabu je bilo 5,6 meseca (razpon: od < 1 do 45,3 meseca). 56 % bolnikov je prejelo najmanj 6 krogov zdravljenja z mogamulizumabom in 25 % bolnikov je prejelo najmanj 12 krogov zdravljenja z mogamulizumabom.

Ob presejanju je bila mediana starost bolnikov 64 let (razpon od 25 do 101 leta), 49,5 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več in 58,1 % je bilo moških.

Izraženost CCR4 je bila naknadno ocenjena na biopsijskih kožnih vzorcih, pridobljenih pred zdravljenjem (fiksiranih v formalinu in vdelanih v parafin), z uporabo imunohistokemije. V skupini z

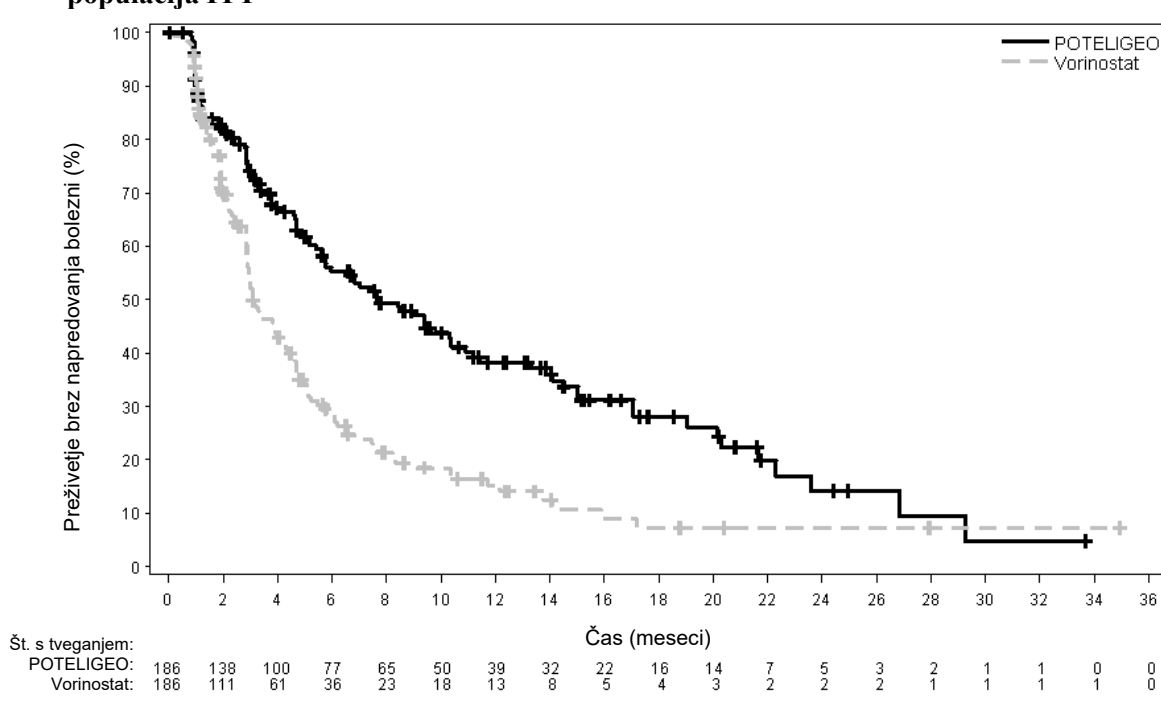
mogamulizumabom so bile izhodiščne ravni izraženosti CCR4 na voljo pri 75 % bolnikov (N = 140). Pri 100 % so odkrili CCR4 v ≥ 1 % limfocitov in pri 96 % (134/140) bolnikov so odkrili CCR4 v ≥ 10 % limfocitov v koži.

Med bolniki, ki so bili naključno razvrščeni v skupino z vorinostatom, je med študijo 136 bolnikov (73,1 %) prešlo na mogamulizumab. Razloga za prehod na mogamulizumab sta bila napredovanje bolezni (109 bolnikov) in nezmožnost prenašanja zdravljenja (27 bolnikov). Po podatkih, zbranih do decembra 2016, so bolniki, ki so zamenjali zdravilo, prejeli od 1 do 94 infuzij mogamulizumaba (do 46 mesecev zdravljenja).

6, 12, 18 in 24 mesecev po začetku randomiziranega zdravljenja je bil odstotek bolnikov, ki so preživeli brez napredovanja bolezni, večji v skupini z mogamulizumabom (55,3 %, 38,3 %, 28,0 % in 14,1 %) v primerjavi z vorinostatom (28,8 %, 15,3 %, 7,2 % in 7,2 %). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo v skupini z mogamulizumabom 7,70 meseca (95-odstotni IZ: 5,67; 10,33) in v skupini z vorinostatom 3,10 meseca (95-odstotni IZ: 2,87; 4,07) s posledičnim razmerjem tveganja 0,53 (95-odstotni IZ: 0,41; 0,69), $p < 0,0001$ (dvostranski, stratificirani test log rank).

Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni je prikazana na sliki 1.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca – populacija ITT



Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili skupna stopnja odziva (SSO), SSO po zamenjavi zdravila, trajanje odziva (TO) ter spremembe od izhodišča v simptomih in na funkcionalni lestvici Skindex-29 ter v splošni funkcionalni oceni zdravljenja raka (FACT-G) z domenama telesnega in funkcionalnega stanja.

Skupni odziv je bil poročan kot sestavljen rezultat po merilih za vsak telesni predel in odziv je moral biti za potrditev dokazan pri dveh zaporednih splošnih ocenah bolezni (s presledkom najmanj 8 tednov v prvem letu in pozneje 16 tednov). Bolniki so bili vključeni v analizo za določen telesni predel, če so ob izhodišču imeli bolezen na tem predelu ali če so imeli po izhodišču kakršno koli oceno odziva na tem predelu.

V preglednici 2 so povzeti SSO, TO in odziv po telesnih predelih. Študija je pokazala statistično pomembne izboljšave v SSO in odzivu po telesnih predelih za kri, kožo in bezgavke v primerjavi z vorinostatom. Odziva drobovja ni bilo mogoče oceniti zaradi omejenih podatkov o učinkovitosti pri

bolnikih s prizadetim drobovjem. Razmerje med koristmi in tveganji mogamulizumaba pri bolnikih s prizadetim drobovjem je trenutno nejasno zaradi pomanjkanja podatkov.

Preglednica 2: odziv med randomiziranim obdobjem zdravljenja v kliničnem preskušanju 0761-010 (namen zdravljenja)

	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Skupna stopnja odziva (potrjen PO + DO, %)	28,0	4,8
95-odstotni IZ	(21,6; 35,0)	(2,2; 9,0)
Vrednost P ^a	< 0,0001	
Trajanje odziva (mesece)		
Mediana (95-odstotni IZ)	14,1 (9,4; 19,2)	9,13 (4,7; –)
Odziv po telesnih predelih		
Kri	n = 124	n = 125
Stopnja odziva (potrjen PO + DO, %)	66,9	18,4
95-odstotni IZ	(57,9; 75,1)	(12,0; 26,3)
Vrednost P ^a	< 0,0001	
Koža	n = 186	n = 186
Skupna stopnja odziva (potrjen PO + DO, %)	41,9	15,6
95-odstotni IZ	(34,8; 49,4)	(10,7; 21,6)
Vrednost P ^a	< 0,0001	
Bezgavke	n = 136	n = 133
Skupna stopnja odziva (potrjen CR + PR, %)	15,4	3,8
95-odstotni IZ	(9,8; 22,6)	(1,2; 8,6)
Vrednost P ^a	0,0008	
Drobovje	n = 6	n = 4
Skupna stopnja odziva (potrjen CR + PR, %)	0	0
95-odstotni IZ	(0,0; 45,9)	(0,0; 60,2)

Opomba: Skupna stopnja odziva temelji na globalnem sestavljenem odzivu.

^a: Vrednost P je bila pridobljena s testom Cochran-Mantel-Haenszel, prilagojenim za tip bolezni, stadij bolezni in območje.

IZ = interval zaupanja; PO = popoln odziv; DO = delni odziv.

Zdravljenje z mogamulizumabom je doseglo 8 potrjenih popolnih odzivov (popolna ozdravitev vseh prizadetih predelov) v primerjavi z 0 bolniki v skupini z vorinostatom: 4 od teh 8 bolnikov so bili že na začetku razvrščeni v skupino z mogamulizumabom, 4 pa so med študijo prešli na mogamulizumab. 41 od 136 bolnikov, ki so zamenjali zdravilo (30,1 %), je imelo delen ali popoln odziv na zdravljenje z mogamulizumabom.

Podatki o učinkovitosti pri bolnikih z nizko (< 10 %) izraženostjo CCR4 v koži so omejeni. V kliničnem preskušanju 0761-010 je bilo 10/290 ocenljivih bolnikov z izraženostjo CCR4 < 10 %, od katerih jih je bilo 6 že ob izhodišču razvrščenih v skupino z mogamulizumabom, 4 pa v skupino z vorinostatom in so nato prešli na mogamulizumab. Pri teh 10 preiskovancih z nizko (< 10 %) izraženostjo CCR4 ni bilo potrjenih odzivov. Odzive na posameznih telesnih predelih so opazili pri 3 od 10 ocenljivih bolnikov, zdravljenih z mogamulizumabom v randomizirani fazi ali fazi prehoda.

Bolniki v stadiju IB/II, ki so bili zdravljeni z mogamulizumabom, so imeli potrjeno SSO 17,6 % v primerjavi z 8,3 % pri bolnikih, zdravljenih z vorinostatom, in višje stopnje odziva po telesnih predelih (kri, koža, bezgavke) kot bolniki, zdravljeni z vorinostatom (preglednica 3). Na splošno je bilo mediano obdobje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih v stadiju IB/II, zdravljenih z mogamulizumabom, 4,7 meseca v primerjavi s 3,9 meseca pri bolnikih, zdravljenih z vorinostatom (preglednica 4). Pri bolnikih z boleznijo stadija IB/II ni mogoče sklepati o trajanju odziva glede na omejeno število odzivnih oseb in nezrelost podatkov.

Čas do odziva na ravni telesnega predela pri bolnikih s stadijem IB/II je bil približno 3 mesece, kar se ujema s časom do odziva pri celotni populaciji ITT (približno 3 mesece). Če po 3 mesecih zdravljenja ni opaziti odziva na ravni telesnega predela ali skupnega odziva, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Preglednica 3: splošna stopnja odziva in stopnja odziva po telesnih predelih v zgodnjih stadijih bolezni

	Mogamulizumab	Vorinostat	Razlika v tveganju (M v prim. z V)
Stadij bolezni IB/II	N = 68	N = 72	
Splošna stopnja odziva (SSO), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Telesni predel:			
Kri (n)	17	23	
Stopnja odziva (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95-odstotni IZ ^a	(23,0; 72,2)	(5,0; 38,8)	(-2,2; 57,1)
Koža (n)	68	72	
Stopnja odziva (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95-odstotni IZ ^a	(17,7; 40,1)	(11,1; 38,8)	(-8,3; 24,9)
Bezgavke (n)	41	40	
Stopnja odziva (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95-odstotni IZ ^a	(2,7; 23,1)	(0,1; 13,2)	(-14,3; 28,6)

M = mogamulizumab, V = vorinostat

Preglednica 4: Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) glede na zdravljeno skupino in stadij bolezni (randomizirano obdobje zdravljenja)

	Mogamulizumab	Vorinostat	Vrednost P
PFS, meseci			
Populacija ITT	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 = z namenom zdravljenja (intent to treat)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z mogamulizumabom za vse podskupine pediatrične populacije s kožnim T-celičnim limfomom (CTCL) (FM in SS sta podtipa CTCL). Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko (FK) mogamulizumaba so ocenili pri odraslih bolnikih s T-celično levkemijo/limfomom (ATL) in CTCL z večkratnimi odmerki v razponu od 0,01 do 1 mg/kg in odmerjanjem vsak teden ali vsaka 2 tedna na podlagi priporočenega odmerka 1,0 mg/kg in režima odmerjanja (1., 8., 15. in 22. dan v prvem 28-dnevnom krogu ter 1. in 15. dan v nadaljnjih 28-dnevnikih). Analiza populacijske FK je vključevala 444 bolnikov, ki so prejeli mogamulizumab v 6 kliničnih preskušanjih. Izpostavljenost mogamulizumabu se je večala sorazmerno z odmerkom v razponu od 0,1 do 1,0 mg/kg.

Absorpcija

Mogamulizumab se daje po intravenski poti, zato je njegova biološka uporabnost takojšnja in popolna.

Porazdelitev

Na podlagi analize populacijske FK je bila geometrična sredina [% koeficienta variacije (CV%)] osrednjega volumna porazdelitve (V_c) 3,57 l (20,1 %).

Biotransformacija

Presnovna pot mogamulizumaba ni ugotovljena. Pričakuje se, da bo mogamulizumab razpadel na manjše peptide in aminokisline po katabolnih poteh tako kot endogeni IgG.

Izločanje

Na podlagi analize populacijske FK je geometrična sredina (% koeficient variacije [CV%]) očistka (CL) 12,0 ml/h (83,7 %), geometrična sredina razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) pa 17 dni (65,5 %).

Linearnost in kopičenje

Mogamulizumab kaže linearno FK v razponu odmerkov od 0,01 mg/kg do 1 mg/kg. Na podlagi analize populacijske FK so bile koncentracije mogamulizumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene po 12 tednih ponavljajočega se odmerjanja, če se je uporabljal priporočeni režim odmerjanja, sistemsko kopičenje pa je bilo 1,7-kratno. Pri analizi modela moči ni bilo opaziti nikakršnega odstopanja od sorazmernosti z odmerkom.

Okvara ledvic

Učinek okvare ledvic na očistek mogamulizumaba je bil ocenjen z analizo populacijske FK pri bolnikih z blago (kreatininski očistek [CrCL] med 60 in 89, $n = 157$), zmerno (CrCL med 59 in 30, $n = 80$) ali hudo okvaro ledvic (CrCL manj kot 30 ml/min., $n = 2$). Med bolniki z blago do hudo okvaro ledvic in bolniki z normalnim delovanjem ledvic ni bilo klinično pomembnih razlik v očistku mogamulizumaba.

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na očistek mogamulizumaba je bil ocenjen z analizo populacijske FK pri bolnikih z blago okvaro jeter (raven skupnega bilirubina [TB], nižja ali enaka kot zgornja meja normalne vrednosti [ULN] in vrednost AST, višja od ULN, ali vrednost TB, nižja od 1- do 1,5-kratne ULN, in kakršna koli vrednost AST, $n = 80$) ali zmerno okvaro jeter (vrednost TB, višja od 1,5- do 3-kratne ULN, in kakršna koli vrednost AST; $n = 3$). Med bolniki z blago do zmerno okvaro jeter in bolniki z normalnim delovanjem jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku mogamulizumaba. Mogamulizumaba niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (vrednost TB, višja od 3-kratne ULN, in kakršna koli vrednost AST).

Druge posebne skupine bolnikov

V analizah populacijske farmakokinetike so ocenili učinke različnih kovariatov na farmakokinetiko mogamulizumaba. Naslednji dejavniki niso imeli klinično pomembnega vpliva na CL mogamulizumaba: starost (razpon od 22 do 101 leta), spol, etnična pripadnost (razen Japoncev je za druge etnične skupine na voljo malo podatkov), okvara ledvic, blaga ali zmerna okvara jeter, podtip bolezni (fungoidna mikoza (FM) ali Sézaryjev sindrom (SS)), stopnja izraženosti CCR4 ali status ECOG, vendar je treba upoštevati, da so bili bolniki s telesno zmogljivostjo ECOG ≥ 2 izključeni iz kliničnih preskušanj.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost

Analiza izpostavljenost-odziv je pokazala, da učinkovitost ni bila v korelaciji z izpostavljenostjo mogamulizumabu v ključni študiji. Učinkovitost, merjena z izboljšanjem preživetja brez napredovanja bolezni na podlagi ocene raziskovalca, ni bila povezana s povečano izpostavljenostjo mogamulizumabu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti in genotoksičnosti mogamulizumaba niso izvedli. Specifičnih študij za oceno morebitnih učinkov na plodnost niso izvedli.

V toksikoloških študijah s ponavljajočimi se odmerki pri spolno zrelih opicah, ki so trajale do 26 tednov, niso opazili nobenih toksičnih učinkov, povezanih z mogamulizumabom, na reproduktivne organe samcev ali samic.

V študiji toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja in razvoj pri živalih dajanje mogamulizumaba brejim opicam pasme Macaca fascicularis od začetka organogeneze do skotitve ni pokazalo potenciala za smrtnost zarodka/plodu, teratogenost ali upočasnjeno rast plodu. Na splošno

je znano, da molekule IgG prehajajo skozi placentarno pregrado. V plazmi plodov so odkrili koncentracije mogamulizumaba. Pri plodovih so opazili tudi farmakološko aktivnost mogamulizumaba, razvidno iz zmanjšanja števila limfocitov z izraženostjo CCR4.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat
glicin
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za prilagoditev vrednosti pH)
klorovodikova kislina (za prilagoditev vrednosti pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Mogamulizumab se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili skozi isto intravensko linijo.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta.

Po odprtju
Zdravilo POTELIGEO ne vsebuje konzervansa. Po odprtju je treba zdravilo takoj razredčiti in infundirati (glejte poglavje 6.6).

Po pripravi raztopine za infundiranje
Dokazano je, da je raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če se hrani pri sobni temperaturi (25 °C) in na sobni svetlobi.
Ta časovna omejitev vključuje shranjevanje raztopine za infundiranje v infuzijski vrečki med infundiranjem. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.
Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.
Shranjevanje ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, pod pogojem, da je bila razredčitev opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml raztopine v 10-ml stekleni viali (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom, aluminijastim tesnilom in polipropilensko zaporko s snemljivim pokrovčkom.

Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava

- Pred uporabo raztopino preverite ter se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. POTELIGEO je bistra do rahlo opalescentna brezbarvna raztopina. Vialo zavrzite, če opazite motnost, obarvanost ali delce.
- Izračunajte količino zdravila POTELIGEO, ki je potrebna za pripravo raztopine za infundiranje za odmerek 1 mg/kg, glede na telesno maso bolnika (glejte poglavje 4.2). Z aseptično tehniko odvzemite želeno količino zdravila POTELIGEO v brizgo in jo prenesite v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml). Razredčeno raztopino premešajte z nežnim preobračanjem. Ne stresajte. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 0,1 mg/ml in 3,0 mg/ml.
- Vsaka viala je samo za enkratno uporabo. Morebitno neporabljeno vsebino vial je treba zavreči skladno z lokalnimi predpisi.

Dajanje zdravila

- Razredčena raztopina je združljiva z infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida (PVC) ali poliolefina (PO).
- Zdravilo POTELIGEO se ne sme mešati z drugimi zdravili ali dajati v infuziji skupaj z drugimi zdravili.
- Zdravilo POTELIGEO je namenjeno samo intravenski uporabi in se ne sme dajati subkutano, intramuskularno, kot bolusni odmerek ali s hitrim intravenskim injiciranjem.
- Raztopino za infundiranje je treba dajati najmanj 60 minut skozi intravensko linijo s sterilnim 0,22-mikronskim (ali enakovrednim) linijskim filtrom z nizko vezavo beljakovin.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1335/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 1.september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
mogamulizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 4 mg mogamulizumaba.
Ena 5-ml viala vsebuje 20 mg mogamulizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Citronska kislina monohidrat, glicin, polisorbit 80, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injekcije. Dodatne informacije so v priloženem navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
20 mg/5 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po razredčitvi.
Samo za enkratno uporabo.
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132 NP Hoofddorp

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1335/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

mogamulizumab

Za intravensko uporabo po razredčitvi.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje mogamulizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo POTELIGEO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo POTELIGEO
3. Kako se daje zdravilo POTELIGEO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila POTELIGEO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo POTELIGEO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo POTELIGEO vsebuje učinkovino mogamulizumab, ki spada v skupino zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa. Mogamulizumab ciljno deluje na rakave celice, ki jih nato uniči imunski sistem (naravna obramba telesa).

To zdravilo se uporablja za zdravljenje odraslih s fungoidno mikozo in Sézaryjevim sindromom, ki sta vrsti raka imenovanega »kožni T-celični limfom«. Zdravilo je namenjeno uporabi pri bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravilo peroralno (skozi usta) ali z injekcijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo POTELIGEO

Ne uporabljajte zdravila POTELIGEO

- če ste alergični na mogamulizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila POTELIGEO se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli hudo kožno reakcijo na to zdravilo;
- če ste kdaj imeli reakcijo na infuzijo tega zdravila (možni simptomi reakcije, povezane z infuzijo, so navedeni v poglavju 4);
- če imate virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), herpes, citomegalovirus (CMV), okužbo s hepatitisom B ali C ali drugo okužbo, ki se še ni pozdravila;
- če ste imeli ali načrtujete presaditev matičnih celic, bodisi z uporabo lastnih celic bodisi celic darovalca;
- če ste kdaj imeli sindrom tumorske lize (zaplet, povezan z uničenjem rakavih celic) po predhodnem zdravljenju;
- če imate težave s srcem.

Če med infuzijo zdravila POTELIGEO ali po njej doživite reakcijo, to povejte zdravstvenemu delavcu, ki vam je dal infuzijo, oziroma takoj poiščite zdravniško pomoč.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če se po začetku zdravljenja z zdravilom POTELIGEO pri vas pojavi katerikoli resen neželeni učinek, naveden v poglavju 4.

Druga zdravila in zdravilo POTELIGEO

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila POTELIGEO med nosečnostjo in dojenjem niso znani. Zaradi mehanizma delovanja lahko to zdravilo škoduje otroku, če ga uporabljate, ko ste noseči ali dojite.

Če pri vas obstaja možnost zanositve, boste morali med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če dojite, se morate s svojim zdravnikom pogovoriti o tem, ali smete dojit med zdravljenjem z zdravilom POTELIGEO ali po njem.

Če ste noseči ali dojite ali menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo verjetno je, da bo zdravilo POTELIGEO vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar lahko to zdravilo pri nekaterih ljudeh povzroča utrujenost, zato bodite posebno previdni pri vožnji in uporabi strojev, dokler niste prepričani, da pri vas nima takšnega učinka.

Zdravilo POTELIGEO vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Zdravilo POTELIGEO vsebuje polisorbata

To zdravilo vsebuje 1 mg polisorbata 80 v vsaki viali, kar je enako 0,2 mg/mL. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršne koli znane alergije.

3. Kako se daje zdravilo POTELIGEO

Količino zdravila POTELIGEO, ki jo boste prejeli, bo izračunal zdravnik glede na vašo telesno maso. Priporočeni odmerek je 1 mg zdravila POTELIGEO na vsak kilogram telesne mase.

Zdravilo POTELIGEO boste prejeli v veno. Postopek se imenuje intravenska infuzija in bo trajal najmanj 60 minut. Na začetku boste prvih 5 odmerkov dobili enkrat na teden, pozneje pa boste dobivali infuzije enkrat na 2 tedna. Zdravljenje je treba nadaljevati, razen če se pojavijo resni neželeni učinki ali se kožni T-celični limfom poslabša.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro oziroma poiščite zdravniško pomoč, če se po začetku uporabe zdravila POTELIGEO pri vas pojavi kateri koli od naslednjih znakov in simptomov:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- mrazenje, siljenje na bruhanje ali bruhanje, glavobol, hropenje, srbenje, rdečica, izpuščaj, omotica ali občutek, da boste omedleli, oteženo dihanje in zvišana telesna temperatura, ki so lahko znaki reakcije na infuzijo. Če se to zgodi, bo morda treba ustaviti prejemanje tega zdravila in morda boste potrebovali dodatno zdravljenje. Ko simptomi izginejo, se lahko zdravilo POTELIGEO običajno uporablja še naprej, vendar ga je treba dajati počasneje. Zdravnik lahko ukine vaše zdravljenje z zdravilom POTELIGEO, če imate hudo reakcijo nanj;
- znaki okužbe, ki lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, znojenje ali mrazenje, gripi podobne simptome, vneto grlo ali težave pri požiranju, kašelj, zasoplost, bolečine v želodcu, siljenje na bruhanje ali bruhanje, drisko in zelo slabo počutje;
- kožni izpuščaj (ki lahko postane resen) ali bolečina v ustih. Pri nekaterih ljudeh, ki prejemajo zdravilo POTELIGEO za druge vrste raka, so se pojavili kožne bolečine/pekoči občutki, srbenje, mehurji na koži/luščenje, razjede v ustih ali na ustnicah oziroma spolovilu, ki so morda znaki hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (ki so se pojavili pri največ 1 od 100 bolnikov);

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- vodena driska, pogostejše odvajanja blata kot običajno, hude bolečine ali občutljivost v predelu trebuha, kar so možni znaki vnetja debelega črevesa (kolitisa).

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura, mrazenje, siljenje na bruhanje, bruhanje, zmedenost, zasoplost, epileptični napadi, neenakomeren srčni utrip, temen ali moten urin, nenavadna utrujenost in/ali bolečine v mišicah ali sklepih. Uničenje rakavih celic in reakcija telesa na to lahko v redkejših primerih povzroči težavo, ki se imenuje sindrom tumorske lize;
- bolečina v prsih, zasoplost, hiter ali počasen srčni utrip, znojenje, omotica, siljenje na bruhanje ali bruhanje, šibkost, občutek, da boste omedleli, in splošno slabo počutje. Čeprav je malo verjetno, da gre za učinek tega zdravila, so to lahko znaki bolezni srca;

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- če imate presaditev matičnih celic, se lahko razvijejo zapleti (bolezen presadka proti gostitelju), ki jih je težko obvladati. Simptomi lahko vključujejo kožni izpuščaj ali mehurje, siljenje na bruhanje ali drisko, ki ne izgine, bolečine v želodcu ali bruhanje, boleče ali toge sklepe, suhe ali razdražene oči ali zamagljen vid, rane v ustih, draženje ali bolečino, kašelj, ki ne izgine, ali oteženo dihanje, občutljivost spolnih organov, zlatenico (rumeno obarvana koža), temen urin in kakršnekoli otekline.

Drugi neželeni učinki

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- pomanjkanje energije (utrujenost),
- zaprtost,
- otečene noge ali gležnji,
- glavobol.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic),
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija),
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija in levkopenija) ali limfocitov,
- preiskave krvi, ki kažejo zvišane koncentracije jetrnih encimov,
- premalo aktivna ščitnica.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje jeter (hepatitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila POTELIGEO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprta viala: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana/razredčena raztopina: Uporabite jo takoj ali shranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) in uporabite v 24 urah.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite znake kvarjenja, kot sta prisotnost delcev ali obarvanost.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo POTELIGEO

- Ena viala vsebuje 20 mg mogamulizumaba v 5 ml koncentrata, kar ustreza 4 mg/ml.
- Pomožne snovi so citronska kislina monohidrat, glicin, polisorbat 80, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 »Zdravilo POTELIGEO vsebuje natrij«.

Izgled zdravila POTELIGEO in vsebina pakiranja

POTELIGEO je bistra brezbarvna raztopina. Pakiranje vsebuje stekleno vialo, ki vsebuje 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}><{mesec LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.