

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

POTELIGEO 4 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține mogamulizumab 20 mg în 5 ml, corespunzător cu 4 mg/ml.

Mogamulizumab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție incoloră, limpede până la ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

POTELIGEO este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie instituit și supervizat de medici cu experiență în tratamentul cancerului și trebuie administrat numai de profesioniști din domeniul sănătății, într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare.

Doze

Doza recomandată este mogamulizumab 1 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă, cu durata de cel puțin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau la apariția unei toxicități inacceptabile.

POTELIGEO trebuie administrat în decurs de 2 zile față de ziua programată. Dacă doza este omisă mai mult de 2 zile, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil, după care trebuie să se reia schema de tratament cu administrarea dozelor în funcție de noile zile programate.

Pentru prima perfuzie cu POTELIGEO se recomandă premedicație cu un antipiretic și un antihistaminic. Dacă apare o reacție la perfuzie, se administrează premedicația pentru perfuziile ulterioare cu POTELIGEO.

Modificarea dozei

Reacții dermatologice

Pacienții cărora li se administrează mogamulizumab au prezentat erupții cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele au fost severe și/sau grave.

- În cazul unei erupții cutanate tranzitorii (asociate cu medicamentul) cu gradul de severitate 2 sau 3 (moderată sau severă), tratamentul cu mogamulizumab trebuie întrerupt, iar erupția cutanată trebuie tratată corespunzător până când se ameliorează până la gradul 1 sau mai puțin (severitate ușoară), moment în care poate fi reluat tratamentul cu mogamulizumab.

- Administrarea POTELIGEO trebuie să fie oprită definitiv în cazul unei erupții cutanate care pune viața în pericol (de gradul 4) (vezi pct. 4.4).

Reacții asociate cu perfuzia

- Perfuzia cu POTELIGEO trebuie întreruptă temporar în cazul reacțiilor ușoare până la moderate (gradele 1-3) asociate cu perfuzia, iar simptomele trebuie tratate. Viteza perfuziei trebuie redusă cu cel puțin 50 % atunci când se reia perfuzia după remisiunea simptomelor. Dacă reacția apare din nou, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei (vezi pct. 4.4).
- Administrarea POTELIGEO trebuie oprită definitiv în cazul unei reacții asociate cu perfuzia care pune viața în pericol (de gradul 4) (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea POTELIGEO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. POTELIGEO nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

POTELIGEO este pentru administrare intravenoasă. Trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă, cu durată de cel puțin 60 de minute. A se vedea recomandările de mai sus în caz de reacții asociate cu perfuzia.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții dermatologice

Pacienții cărora li se administrează mogamulizumab au prezentat erupții cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele au fost severe și/sau grave.

Atunci când mogamulizumab a fost administrat unor pacienți cu alte limfoame cu celule T decât MF sau SS, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), la mai puțin de 1 % dintre pacienți în timpul studiilor clinice, și de asemenea au fost raportate în perioada de după punerea pe piață; în unele dintre aceste cazuri s-a raportat decesul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea simptomelor sau a semnelor care sugerează SSJ sau NET. Dacă apar aceste semne sau simptome, administrarea POTELIGEO trebuie întreruptă, iar tratamentul nu trebuie reluat decât dacă se exclude SSJ sau NET, iar reacția cutanată

tranzitorie se remite până la gradul 1 sau mai puțin. Dacă apare SSJ/NET, trebuie să se administreze terapia medicamentoasă adecvată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind modificarea dozei.

Reacții asociate cu perfuzia

La pacienții tratați cu mogamulizumab au fost observate reacții acute asociate cu perfuzia. Reacțiile asociate cu perfuzia au fost preponderent de gravitate ușoară până la moderată, cu toate că au existat puține raportări de reacții severe (gradul 3). Cele mai multe reacții asociate cu perfuzia apar în timpul primei perfuzii sau la scurt timp după aceasta (toate în interval de 24 de ore de la administrare), iar incidența scade pe parcursul tratamentelor ulterioare.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul perfuziei și după aceasta. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea mogamulizumabului trebuie să fie oprită imediat și definitiv, și trebuie să se administreze terapia medicamentoasă corespunzătoare.

Dacă apare o reacție asociată cu perfuzia, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri corespunzătoare de management medical.

Perfuzia poate fi reluată la viteză mai mică după remisiunea simptomelor. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind premedicația și modificarea dozei.

Infecții

Subiecții cu MF sau SS tratați cu mogamulizumab sunt expuși unui risc crescut de infecții grave și/sau reactivare virală. Asocierea dintre mogamulizumab și medicamente imunomodulatoare sistemice sau alte terapii aprobate pentru MF sau SS nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată, în special ținând cont de riscul de infecții severe al pacienților tratați cu mogamulizumab. Steroizii topici sau corticosteroizii sistemici în doze mici pot fi utilizați în timpul tratamentului cu mogamulizumab; cu toate acestea, riscul de infecții grave și/sau reactivare virală poate fi mai înalt în cazul administrării concomitente cu imunosupresoare sistemice. Pacienții trebuie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor de infecție și trebuie tratați prompt.

Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B înainte de instituirea tratamentului cu mogamulizumab. Pentru pacienți cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția curentă/anterioară cu virusul hepatitei B, se recomandă consultarea cu un medic specializat în tratamentul hepatitei B, pentru recomandări privind măsurile corespunzătoare de prevenție a reactivării hepatitei B.

Complicațiile transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) după mogamulizumab

Au fost raportate complicații, inclusiv boală grefă-contra-gazdă (GCG) gravă, la pacienții cu alte limfoame cu celule T decât MF sau SS cărora li s-a efectuat TCSH alogen după tratamentul cu mogamulizumab.

A fost raportat un risc mai înalt de complicații dacă mogamulizumab este administrat cu puțin timp (într-un interval de aproximativ 50 de zile) înainte de TCSH. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție pentru depistarea precoce a complicațiilor asociate cu transplantul.

Siguranța tratamentului cu mogamulizumab după TCSH autolog sau alogen nu a fost studiată.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat mogamulizumab. SLT a fost observat cel mai frecvent în timpul primei luni de tratament. Pacienții cu tumori cu proliferare rapidă și încărcătură tumorală crescută sunt expuși riscului de SLT. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, prin teste de laborator și teste clinice adecvate pentru statusul echilibrului electrolitic, hidratații și funcției renale, în special în prima lună de tratament și trebuie abordați terapeutic în conformitate cu cele mai bune practici medicale. Abordarea terapeutică a SLT poate include hidratarea agresivă, corectarea dezechilibrului electrolitic, terapie anti-hiperuricemică și măsuri suportive.

Tulburări cardiace

Un caz de infarct miocardic acut a fost observat la un pacient din cadrul unui studiu clinic cu MF/SS cărui i se administra mogamulizumab. La pacienții din studiile clinice cu alte limfoame cu celule T au fost raportate cardiomiopatie de efort (un caz) și infarct miocardic acut (un caz). Antecedentele medicale ale subiecților includeau diverși factori de risc. Pacienții care au factori de risc asociați cu boala cardiacă trebuie monitorizați și trebuie luate măsuri de precauție corespunzătoare.

Transformarea celulelor mari

Sunt disponibile date limitate referitoare la pacienții cu transformare a celulelor mari.

Altele

Mogamulizumab nu trebuie administrat subcutanat sau intramuscular, prin administrare intravenoasă rapidă sau în bolus intravenos.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu POTELIGEO și cel puțin 6 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea mogamulizumabului la femeile gravide. Cu toate că mogamulizumab traversează bariera placentară la maimuțele cynomolgus, în afară de efectul farmacologic evidențiat la fetoși, studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea mogamulizumabului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mogamulizumab se excretă în laptele uman. Se cunoaște că imunoglobulinele IgG umane se excretă în lapte în primele zile după naștere, după care excreția scade curând până la concentrații reduse; prin urmare, nu se poate exclude un risc pentru sugari în această scurtă perioadă. Ulterior, POTELIGEO poate fi utilizat în timpul alăptării, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectul mogamulizumabului asupra fertilității la om. Nu au fost efectuate studii specifice la animale pentru evaluarea efectului mogamulizumabului asupra fertilității. Nu au fost observate efecte adverse asupra aparatului reproducător la masculi și femele de maimuță cynomolgus în studiile de toxicitate la doze repetate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mogamulizumab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea fatigabilitate după administrarea de mogamulizumab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost pneumonie, pirexie, reacție asociată cu perfuzia și celulită.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost reacția asociată cu perfuzia și erupția cutanată tranzitorie (erupția cutanată tranzitorie asociată cu medicamentul); majoritatea acestor reacții nu au fost grave și s-au încadrat în gradele 1 și 2.

Reacțiile adverse severe au inclus insuficiență respiratorie de gradul 4 (1,1 %), iar reacțiile de gradul 5 au fost polimiozită și sepsis (0,5 % fiecare).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență, definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament identificate cu POTELIGEO

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie
Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidism
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Constipație, diaree, greață, stomatită
	Frecvente	Vărsături
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, edem periferic, pirexie
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatită acută, hepatită
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ^a
	Frecvente	Infecție de tract respirator superior
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente	Reacție asociată cu perfuzia
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere a numărului de limfocite
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Cefalee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție asociată cu medicamentul (inclusiv erupție cutanată tranzitorie)
	Cu frecvență necunoscută	Granulom ^b

^a Foliculită, Celulită, Candidoză, Pneumonie, Sepsis, Infecție cutanată, Otită externă, Herpes zoster, Infecție cutanată cu stafilococ, Infecție de tract urinar, Herpes simplex și citomegalovirus.

^b Incluzând cazuri de granulom al pielii (scalp, zona periauriculară și trunchi) și osului (stern, craniu, coloană vertebrală, coaste și pelvis).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții dermatologice

Pacienții cărora li se administrează POTELIGEO au prezentat erupții cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele au fost severe și/sau grave. Majoritatea reacțiilor dermatologice asociate cu tratamentul au fost de gradul 1 sau 2, iar erupțiile cutanate asociate cu medicamentul de grad ≥ 3 au apărut la 4,3 % dintre pacienți. Nu a fost identificată nicio tendință privind durata până la debutul evenimentului în cazul erupțiilor și al erupțiilor cutanate asociate cu medicamentul; evenimentele s-au produs atât cu debut precoce, cât și cu debut tardiv.

Reacții asociate cu perfuzia

Reacțiile asociate cu perfuzia au fost observate la 33 % dintre pacienții tratați cu POTELIGEO. Majoritatea reacțiilor asociate cu perfuzia și cu tratamentul au fost de gradul 1 sau 2 și au avut loc

în timpul primei perfuzii sau la scurt timp după aceasta. La 4 % dintre pacienți au apărut reacții severe (gradul 3).

Incidența reacțiilor asociate cu perfuzia a fost cea mai mare după prima perfuzie (28,8 % dintre subiecți), și s-a redus la $\leq 3,8$ % dintre subiecți după două sau mai multe perfuzii.

Perfuziile au fost întrerupte la aproximativ 6 % dintre pacienți, iar majoritatea întreruperilor (aproximativ 90 %) au apărut în timpul primului ciclu de tratament cu mogamulizumab.

Mai puțin de 1 % dintre pacienții tratați în Studiul clinic 0761-010 au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor asociate cu perfuzia.

Infecții grave

Pacienții cu MF sau SS sunt expuși unui risc crescut de infecții grave, din cauza perturbării integrității dermului, cauzată de boala cutanată, precum și din cauza efectelor imunosupresive ale bolii extracutane, iar tratamentul cu mogamulizumab poate crește acest risc. Infecțiile grave, inclusiv sepsis, pneumonie și infecții ale pielii, au apărut la 14,3 % dintre subiecții cărora li s-a administrat mogamulizumab. Timpul până la debutul evenimentului după prima doză a variat considerabil. Majoritatea pacienților s-au recuperat după infecție. În studiul clinic (0761-010), au fost raportate 2 cazuri de insuficiență respiratorie cu rezultat letal la pacienții cu pneumonie severă, care au apărut la mai mult de 9 luni după începerea tratamentului cu mogamulizumab.

Imunogenitate

În studiile clinice privind utilizarea POTELIGEO la pacienții cu leucemie/limfom cu celule T adulte sau limfom cutanat cu celule T, după perfuzia cu POTELIGEO aproximativ 14 % dintre pacienți (44 din 313 de pacienți evaluabili) au avut rezultat pozitiv la testul de depistare a anticorpilor anti-mogamulizumab, apăruti ca urmare a tratamentului. Nu au fost identificați pacienți cu răspuns pozitiv în ceea ce privește anticorpii neutralizanti.

Siguranța după administrarea ultimei doze

Din cei 320 de subiecți expuși la mogamulizumab în Studiul clinic 0761-010, 21 (6,6 %) au prezentat cel puțin o reacție adversă gravă la medicament (RAGM), care a avut loc în interval de 90 de zile de la data ultimei administrări a medicamentului de studiu.

Dintre acestea, RAGM care au fost raportate la mai mult de un pacient au fost clasificate pe aparate, sisteme și organe în categoria Infecții și infestări [7 (2,2 %) pacienți], Tulburări generale și la nivelul locului de administrare [5 (1,6 %) pacienți], Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale [4 (1,3 %) pacienți], Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv [3 (0,9 %) pacienți], Tulburări hepatobiliare [2 (0,6 %) pacienți], și Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate [2 (0,6 %) pacienți]. Pentru toate celelalte aparate, sisteme și organe au fost raportate RAGM la un pacient (0,3 %).

Profilul de siguranță observat în cele 90 de zile ulterioare administrării ultimei doze de mogamulizumab corespunde cu profilul de siguranță observat în timpul perioadei de tratament din cadrul studiului.

Vârstnici

Profilul de siguranță la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) a fost în general în concordanță cu profilul pacienților adulți, cu excepția reacțiilor dermatologice și a reacțiilor asociate cu perfuzia, care au fost observate mai frecvent la subiecții mai în vârstă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu mogamulizumab. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, inclusiv cu monitorizarea semnelor vitale (timp de cel puțin 1 oră) și se va institui tratamentul de susținere dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FX09

Mecanism de acțiune

Mogamulizumab este o imunoglobulină IgG1 kappa defucozilată, umanizată, care se leagă în mod selectiv de CCR4, un receptor cuplat cu proteina G al chemokinelor CC, implicat în traficul limfocitar spre diverse organe, inclusiv la nivelul pielii, cauzând depleția celulelor țintă. CCR4 este exprimat la suprafața anumitor celule canceroase, inclusiv la suprafața celulelor T malignizate, cum este cazul MF și al SS, în care expresia CCR4 este inerentă.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea mogamulizumabului în tratamentul pacienților cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) a fost stabilită într-un studiu clinic de fază 3, multicentric, deschis (0761-010) la 372 de pacienți adulți, randomizați în raport de 1:1 pentru administrare fie de mogamulizumab, fie de vorinostat. În fiecare grup de tratament au fost înrolați 186 de pacienți. Perfuzia cu mogamulizumab a fost administrată în doză de 1 mg/kg, o dată pe săptămână, în primul ciclu de 28 de zile (în zilele 1, 8, 15 și 22), și în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior. Vorinostat a fost administrat oral, în doză inițială de 400 mg, o dată pe zi, începând din ziua 1, în cicluri de 28 de zile. Pacienții tratați cu vorinostat care au prezentat progresia bolii sau toxicități inacceptabile au putut să treacă în grupul de terapie cu mogamulizumab. Pacienții transferați utilizaseră terapie cu mogamulizumab timp de maximum 46 de luni la termenul-limită pentru colectarea datelor, decembrie 2016. Tratamentul cu mogamulizumab a continuat până la progresia bolii sau la toxicitatea inacceptabilă. Din studiu au fost excluși pacienții cu boli autoimune active, cu metastaze la nivelul sistemului nervos central și cu afecțiuni medicale care necesitau administrarea de corticosteroizi sistemici sau alte medicamente imunosupresoare sau cei cu infecție activă care necesita terapie, inclusiv HIV sau hepatita B sau C. De asemenea, au fost excluși pacienții cu status de performanță ≥ 2 . La intrarea în studiu, 38 % aveau boală în stadiul IB-II, 10 % aveau boală în stadiul III, 52 % aveau boală în stadiul IV. În acest studiu au fost incluși pacienți indiferent de nivelul de expresie a CCR4 în biopsia cutanată la intrarea în studiu.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), bazată pe evaluarea investigatorului, utilizând un criteriu de răspuns compus global, care a ținut cont de toate compartimentele posibil afectate de boală (piele, sânge, ganglioni limfatici și organe interne).

Răspunsul la nivelul pielii și sângelui a fost evaluat o dată la 4 săptămâni. Răspunsul la nivelul ganglionilor limfatici și al organelor interne a fost evaluat o dată la 4 săptămâni, iar apoi o dată la 8 săptămâni în primul an și o dată la 16 săptămâni ulterior.

Toți pacienții au avut un diagnostic de micozis fungoid (MF) confirmat histologic, 56,5 %, 53,2 %, sau sindrom Sézary (SS), 43,5 %, 46,8 %, în grupul tratat cu mogamulizumab, respectiv cu vorinostat, și tuturor pacienților li se administrase anterior cel puțin o terapie sistemică. Cele mai frecvente terapii sistemice utilizate anterior de subiecții din Europa au fost bexaroten (70 %), interferon (59 %), metotrexat (49 %), fotofereză extracorporală (ECP) (31 %) și gemcitabină/scheme cu gemcitabină (28 %).

Durata mediană a expunerii la mogamulizumab a fost de 5,6 luni (interval: între < 1 și 45,3 luni). La 56 % dintre pacienți le-a fost administrat mogamulizumab timp de cel puțin 6 cicluri, iar la 25 % dintre pacienți le-a fost administrat mogamulizumab timp de cel puțin 12 cicluri.

Pacienții au avut vârsta mediană de 64 de ani la data selecției (interval: între 25 și 101 ani), 49,5 % au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 58,1 % au fost bărbați.

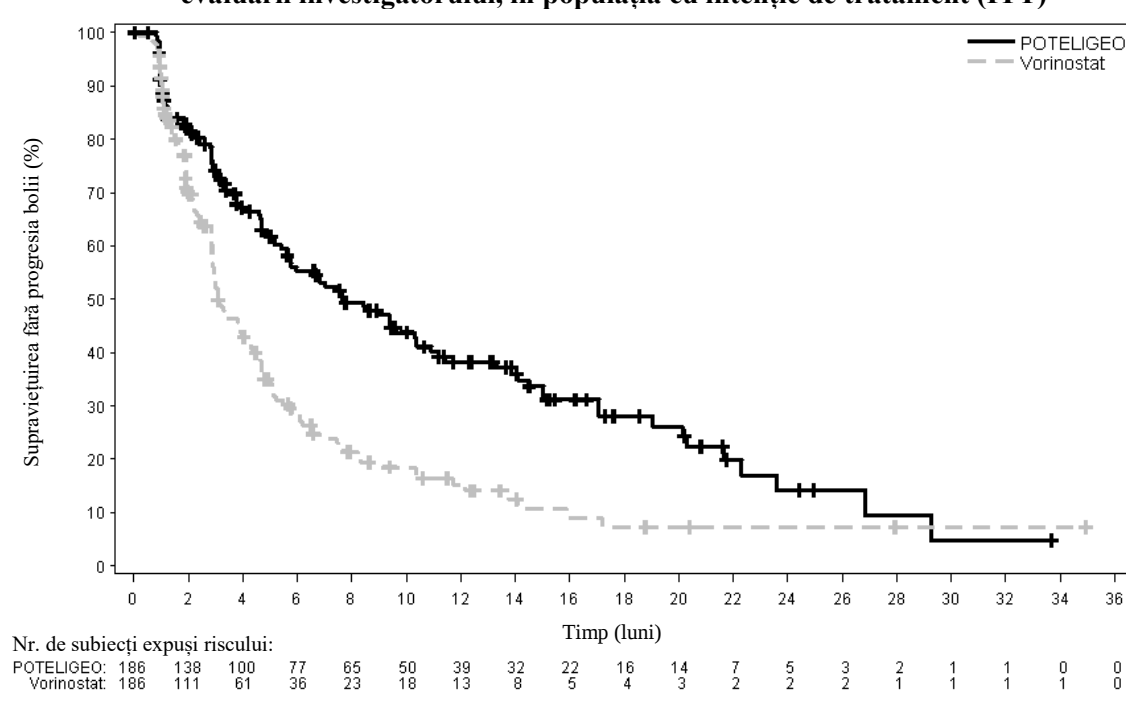
Expresia CCR4 a fost evaluată retrospectiv pe biopsii cutanate prelevate înainte de tratament (fixate în formol, cu includere în parafină), prin metode imunohistochimice. În grupul de tratament cu mogamulizumab, valorile expresiei CCR4 la intrarea în studiu au fost disponibile pentru 75 % dintre pacienți (N = 140). CCR4 a fost detectată la ≥ 1 % dintre limfocite la 100 % dintre pacienți, iar pentru 96 % (134/140), CCR4 a fost detectată la ≥ 10 % din limfocitele din piele.

Dintre pacienții randomizați în grupul de tratament cu vorinostat, 136 de pacienți (73,1 %) au trecut în grupul de tratament cu mogamulizumab în timpul studiului. Motivele trecerii la terapia cu mogamulizumab au fost progresia bolii (109 pacienți) și intoleranța la tratament (27 de pacienți). Numărul de perfuzii cu mogamulizumab administrate pacienților transferați s-a încadrat între 1 și 94 (până la 46 de luni de tratament) până la termenul-limită pentru colectarea datelor, decembrie 2016.

La 6, 12, 18 și 24 de luni după începerea tratamentului randomizat, procentajul de subiecți în viață fără progresia bolii a fost mai mare în grupul de tratament cu mogamulizumab (55,3 %, 38,3 %, 28,0 %, respectiv 14,1 %), în comparație cu grupul de tratament cu vorinostat (28,8 %, 15,3 %, 7,2 %, respectiv 7,2 %). SFP mediană în grupul de tratament cu mogamulizumab a fost de 7,70 luni (Î 95 %: 5,67, 10,33) și de 3,10 luni (Î 95 %: 2,87, 4,07) în grupul de tratament cu vorinostat, cu un raport al cotelor rezultat de 0,53 (Î 95 %: 0,41, 0,69), $p < 0,0001$ (test log rank stratificat bilateral).

Curba Kaplan-Meier a SFP este prezentată în Figura 1.

Figura 1: Graficul curbei Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresia bolii, conform evaluării investigatorului, în populația cu intenție de tratament (ITT)



Principalele criterii de evaluare finale secundare au fost rata de răspuns globală (RRG), RRG după trecerea dintr-un grup de tratament în celălalt, durata răspunsului (DR) și modificările față de intrarea în studiu ale scorurilor pentru scala simptomatică și funcțională Skindex-29 (Skindex-29 Symptoms and Functional Scales) și evaluarea funcțională a terapiei în cancer – general [Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)], în ceea ce privește capacitatea fizică și funcțională.

Răspunsul global a fost raportat sub forma unui scor compus cu măsurători în fiecare compartiment, iar pentru a fi confirmat, răspunsul a trebuit să fie demonstrat la două evaluări globale succesive ale bolii (efectuate la interval de cel puțin 8 săptămâni în primul an și la interval de 16 săptămâni ulterior). Pacienții au fost incluși în analiza pentru un compartiment specific dacă la intrarea în studiu au prezentat boala în compartimentul respectiv, sau dacă după intrarea în studiu li s-a efectuat o evaluare a răspunsului în compartimentul respectiv.

În Tabelul 2 sunt rezumate RRG și DR, precum și răspunsul în funcție de compartiment. Studiul a demonstrat îmbunătățiri cu semnificație statistică ale RRG și ale răspunsului pe compartimente la nivelul sângelui, al pielii și al ganglionilor limfatici, în comparație cu vorinostat. Răspunsul la nivelul organelor interne nu a putut fi evaluat din cauza datelor limitate privind eficacitatea la subiecții cu implicare a organelor interne; în prezent, raportul beneficiu-risc al mogamulizumabului la subiecții cu implicare a organelor interne este nedeterminat, din cauza absenței datelor.

Tabelul 2: Răspunsul în timpul perioadei de tratament randomizat din studiul clinic 0761-010 (intenție de tratament)

	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Rata de răspuns globală (RC confirmat + RP, %)	28,0	4,8
ÎI 95 %	(21,6, 35,0)	(2,2, 9,0)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Durata răspunsului (luni)		
Mediana (ÎI 95 %)	14,1 (9,4, 19,2)	9,13 (4,7,-)
Răspunsul în funcție de compartiment		
Sânge	n = 124	n = 125
Rata de răspuns (RC confirmat + RP, %)	66,9	18,4
ÎI 95 %	(57,9, 75,1)	(12,0, 26,3)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Piele	n = 186	n = 186
Rata de răspuns globală (RC confirmat + RP, %)	41,9	15,6
ÎI 95 %	(34,8, 49,4)	(10,7, 21,6)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Ganglionii limfatici	n = 136	n = 133
Rata de răspuns globală (RC confirmat + RP, %)	15,4	3,8
ÎI 95 %	(9,8, 22,6)	(1,2, 8,6)
Valoarea p ^a	0,0008	
Organele interne	n = 6	n = 4
Rata de răspuns globală (RC confirmat + RP, %)	0	0
ÎI 95 %	(0,0, 45,9)	(0,0, 60,2)

Notă: Rata de răspuns globală se bazează pe scorul de Răspuns compus global.

^a: Valoarea p a fost obținută din testul Cochran-Mantel-Haenszel, cu ajustare pentru tipul de boală, stadiul bolii și regiune.

ÎI = interval de încredere; RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial.

Tratamentul cu mogamulizumab a avut ca rezultat 8 răspunsuri complete confirmate (eliminarea completă a malignităților din toate compartimentele afectate) în comparație cu 0 pacienți din grupul tratat cu vorinostat: 4 dintre acești 8 pacienți fuseseră randomizați inițial la mogamulizumab, iar 4 s-au transferat în grupul de tratament cu mogamulizumab în timpul studiului. Patruzeci și unu din cei 136 de pacienți transferați (30,1 %) au prezentat un răspuns, fie răspuns parțial, fie răspuns complet la terapia cu mogamulizumab.

Există date limitate privind eficacitatea la pacienții cu nivel scăzut (< 10 %) de expresie a CCR4 la nivelul pielii. În Studiul clinic 0761-010 au fost 10/290 de pacienți evaluabili cu nivel de expresie a CCR4 < 10 %, dintre care 6 au fost randomizați în grupul de tratament cu mogamulizumab, iar 4 au fost randomizați în grupul de tratament cu vorinostat și, ulterior, au trecut în grupul de tratament cu mogamulizumab. Nu au fost observate răspunsuri confirmate la acești 10 subiecți cu nivel scăzut (< 10 %) de expresie a CCR4. Răspunsuri la nivel de compartiment au fost observate la 3 din

10 subiecți evaluabili tratați cu mogamulizumab în faza randomizată sau în faza de transfer de la un grup la altul.

Pacienții în stadiul IB/II tratați cu mogamulizumab au avut rata de răspuns globală confirmată de 17,6 % față de 8,3 % pentru vorinostat, și rate de răspuns la nivel de compartiment (sânge, piele, ganglioni limfatici) mai mari decât în cazul pacienților tratați cu vorinostat (Tabelul 3). La nivel global, perioada mediană de supraviețuire fără progresia bolii pentru subiecții cu boală în stadiul IB/II tratați cu mogamulizumab a fost de 4,7 luni, față de 3,9 luni în cazul pacienților tratați cu vorinostat (Tabelul 4). La pacienții cu boală în stadiul IB/II, dat fiind numărul limitat de subiecți cu răspuns și imaturitatea datelor, nu se poate formula o concluzie cu privire la durata răspunsului.

Timpul până la răspunsul la nivel de compartiment la pacienții în stadiul IB/II a fost de aproximativ 3 luni, ceea ce concordă cu timpul până la răspuns în populația cu intenție de tratament globală (aproximativ 3 luni). Dacă după 3 luni de tratament nu se observă un răspuns la nivel de compartiment sau un răspuns global, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Tabelul 3: Rata de răspuns la nivel global și pe compartimente în stadiile incipiente ale bolii

	Mogamulizumab	Vorinostat	Diferența de risc (M. față de V.)
Stadiul bolii IB/II	N = 68	N = 72	
Rata de răspuns globală (RRG), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Compartiment:			
Sânge (n)	17	23	
Rata de răspuns (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
IÎ 95 % ^a	(23,0, 72,2)	(5,0, 38,8)	(-2,2, 57,1)
Piele (n)	68	72	
Rata de răspuns (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
IÎ 95 % ^a	(17,7, 40,1)	(11,1, 38,8)	(-8,3, 24,9)
Ganglioni (n)	41	40	
Rata de răspuns (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
IÎ 95 % ^a	(2,7, 23,1)	(0,1, 13,2)	(-14,3, 28,6)

M = mogamulizumab. V = vorinostat

Tabelul 4: Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) pe grupuri de tratament și stadiul bolii (perioada de tratament randomizat)

	Mogamulizumab	Vorinostat	Valoarea p
SFP în luni			
Populația 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 = intent to treat (populația cu intenție de tratament)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu mogamulizumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în limfomul cutanat cu celule T (CTCL) (MF și SS sunt subtipuri de CTCL). Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) mogamulizumabului a fost evaluată la pacienți adulți cu leucemie/limfom cu celule T (ATL) și CTCL în intervalul de doze cuprins între 0,01 și 1 mg/kg, cu administrare de doze repetate de mogamulizumab o dată pe săptămână sau o dată la 2 săptămâni și a inclus doza recomandată de 1,0 mg/kg și schema recomandată (zilele 1, 8, 15 și 22 ale primului ciclu de 28 de zile și zilele 1 și 15 ale ciclurilor ulterioare de 28 de zile). Analiza farmacocineticii populaționale a inclus 444 de pacienți cărora li s-a administrat mogamulizumab în cadrul a șase studii clinice. Expunerea la mogamulizumab a crescut proporțional cu doza, în intervalul de doze cuprins între 0,1 și 1,0 mg/kg.

Absorbție

Mogamulizumab se administrează pe cale intravenoasă și, prin urmare, biodisponibilitatea sa este imediată și completă.

Distributie

Pe baza unei analize a farmacocineticii populaționale, media geometrică [procentajul coeficientului de variație (CV%)] a volumului central de distribuție (V_c) a fost de 3,57 l (20,1 %).

Metabolizare

Calea de metabolizare a mogamulizumabului nu a fost caracterizată. Se preconizează că mogamulizumabul se descompune în peptide mici și aminoacizi pe căile catabolice, în același mod ca IgG endogenă.

Eliminare

Pe baza unei analize a farmacocineticii populaționale, media geometrică [procentajul coeficientului de variație (CV%)] a clearance-ului (Cl) este de 12,0 ml/oră (83,7 %) iar media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 17 zile (65,5 %).

Liniaritate și acumulare

Mogamulizumabul are o farmacocinetică liniară la doze din intervalul de doze cuprins între 0,01 mg/kg și 1 mg/kg. Pe baza unei analize a farmacocineticii populaționale, concentrațiile la starea de echilibru ale mogamulizumabului au fost atinse după 12 săptămâni de administrare repetată, atunci când a fost administrat utilizând schema recomandată, iar acumularea sistemică a fost de 1,7 ori. La analiza modelului de putere nu s-au evidențiat abateri de la proporționalitatea dozei.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra clearance-ului mogamulizumabului a fost evaluat într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) între 60 și 89; $n = 157$], moderată (Cl_{Cr} între 30 și 59; $n = 80$), sau severă (Cl_{Cr} sub 30 ml/min; $n = 2$). Nu s-au constatat diferențe cu semnificație clinică în ceea ce privește clearance-ul mogamulizumabului la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă față de pacienții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului mogamulizumabului a fost evaluat într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară [valoarea bilirubinemiei totale (BT) mai mică sau egală cu limita superioară a valorilor normale (LSN) și valoarea AST mai mare ca LSN, sau valoarea BT mai mică de 1-1,5 x LSN și orice valoare a AST; $n = 80$] sau insuficiență hepatică moderată (valoarea BT mai mare de 1,5-3 x LSN și orice valoare a AST; $n = 3$). Nu s-au constatat diferențe cu semnificație clinică în ceea ce privește clearance-ul mogamulizumabului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, față de pacienții cu funcție hepatică normală. Mogamulizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică gravă (valoarea BT mai mare de 3 x LSN și orice valoare a AST).

Alte grupe speciale de pacienți

Efectele diferitelor covariabile asupra farmacocineticii mogamulizumabului au fost evaluate în analize ale farmacocineticii populaționale. Următorii factori nu au avut niciun efect clinic important asupra clearance-ului mogamulizumabului: vârsta (interval: între 22 și 101 ani), sexul, etnia (cu excepția celei japoneze, în alte populații etnice sunt disponibile date limitate), insuficiența renală, insuficiența hepatică ușoară sau moderată, subtipul de boală [micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS)], gradul de expresie a CCR4 sau statutul ECOG, cu toate că trebuie reținut faptul că pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Eficacitate

Analiza răspunsului la expunere a indicat că eficacitatea nu a fost corelată cu expunerea la mogamulizumab în studiul-pivot. Eficacitatea, măsurată prin îmbunătățirea SFP pe baza evaluării investigatorului, nu a fost asociată cu creșterea expunerii la mogamulizumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate sau genotoxicitate cu mogamulizumab. Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea posibilelor efecte asupra fertilității.

Nu au fost observate efecte toxice asociate cu mogamulizumabul asupra aparatului reproducător la masculi și femele, la maimuțe mature sexual, în studiile de toxicologie la doze repetate cu durata de până la 26 de săptămâni.

Într-un studiu de toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării la animale, administrarea de mogamulizumab la maimuțele cynomolgus gestante de la începutul organogenezei și până la parturiție nu a indicat niciun potențial de efecte letale embriofetale, de teratogenitate sau de întârziere a dezvoltării fetale. În general, se cunoaște că moleculele IgG traversează bariera placentară și au fost detectate concentrații de mogamulizumab în plasma fetală. A fost observată activitatea farmacologică a mogamulizumabului la fetuși, după cum s-a constatat din scăderea numărului de limfocite cu expresie a CCR4.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Glicină
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Mogamulizumab nu trebuie administrat concomitent prin perfuzie în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

3 ani.

După deschidere

POTELIGEO nu conține conservant. După deschidere, medicamentul trebuie diluat și perfuzat imediat (vezi pct 6.6).

După prepararea perfuziei

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei (la 25 °C) la lumina ambientală a camerei.

Aceste limite de timp includ păstrarea soluției perfuzabile în punga de perfuzie pe întreaga durată a perfuziei. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în total 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu condiția ca diluarea să se fi efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml de soluție în flacon de 10 ml din sticlă (de tip I), cu dop de cauciuc, sigiliu din aluminiu și capsă detașabilă din polipropilenă.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Preparare

- Inspectați vizual medicamentul pentru a depista eventualele particule și modificări de culoare înainte de administrare. POTELIGEO este o soluție incoloră, limpede până la ușor opalescentă. Eliminați flaconul dacă se observă turbiditate, modificări de culoare sau particule.
- Calculați volumul de POTELIGEO necesar pentru a prepara soluția perfuzabilă la doza de 1 mg/kg, în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi pct. 4.2). Folosind o tehnică aseptică, extrageți volumul necesar de POTELIGEO în seringă și transferați-l într-o pungă de perfuzie care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Amestecați soluția diluată, răsturnând ușor punga. A nu se agita. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 0,1 mg/ml și 3,0 mg/ml.
- Fiecare flacon este exclusiv pentru o singură utilizare. Eliminați toată cantitatea neutilizată din flacon în conformitate cu cerințele locale.

Administrare

- Soluția diluată este compatibilă cu pungi de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau poliolefină (PO).
- Nu amestecați POTELIGEO cu alte medicamente și nu îl administrați în perfuzie împreună cu alte medicamente.
- POTELIGEO este numai pentru utilizare intravenoasă și nu trebuie administrat subcutanat, intramuscular, în bolus sau prin administrare intravenoasă rapidă.
- Administrați soluția perfuzabilă timp de cel puțin 60 de minute, printr-o linie intravenoasă prevăzută cu filtru încorporat de 0,22 microni (sau echivalent) steril, cu afinitate scăzută pentru proteine.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1335/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 01 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

POTELIGEO 4 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
mogamulizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține mogamulizumab 4 mg.
Fiecare flacon de 5 ml conține mogamulizumab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat, glicină, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
20 mg/5 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1335/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

POTELIGEO 4 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
mogamulizumab
Administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru o singură utilizare.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

POTELIGEO 4 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă mogamulizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este POTELIGEO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați POTELIGEO
3. Cum se administrează POTELIGEO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează POTELIGEO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este POTELIGEO și pentru ce se utilizează

POTELIGEO conține substanța activă mogamulizumab, care aparține unei clase de medicamente numite anticorpi monoclonali. Mogamulizumab țintește celulele canceroase, care sunt distruse apoi de sistemul imunitar (sistemul de apărare al corpului).

Acest medicament este utilizat pentru tratarea adulților cu micozis fungoid și sindrom Sézary, care sunt tipuri de cancer numite limfoame cutanate cu celule T. Medicamentul este destinat administrării la pacienți care au utilizat cel puțin un medicament administrat pe cale orală sau injectabilă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați POTELIGEO

Nu utilizați POTELIGEO

- dacă sunteți alergic la mogamulizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați POTELIGEO, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată o reacție severă la nivelul pielii asociată cu acest medicament.
- ați avut vreodată o reacție la perfuzie asociată cu acest medicament (simptomele posibile ale reacției la perfuzie sunt enumerate la pct. 4).
- aveți o infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), herpes, citomegalovirus (CMV) sau cu virusurile hepatitei B sau C sau alte infecții active în prezent.
- vi s-a efectuat sau urmează să vi se efectueze un transplant de celule stem, fie ale dumneavoastră proprii, fie provenite de la un donator.
- ați avut sindrom de liză tumorală (o complicație care implică distrugerea celulelor canceroase) după un tratament anterior.
- aveți probleme cu inima.

Spuneți persoanei care vă administrează perfuzia sau cereți imediat asistență medicală dacă prezentați o reacție în timpul perfuziei cu POTELIGEO sau după perfuzie.

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate la pct. 4 după începerea tratamentului cu POTELIGEO.

POTELIGEO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Sarcina și alăptarea

Efectele POTELIGEO asupra sarcinii și alăptării nu sunt cunoscute. Din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului, îi poate face rău copilului dumneavoastră dacă vă este administrat în timpul sarcinii sau al alăptării.

Dacă puteți rămâne gravidă, va trebui să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin șase luni după administrarea acestui tratament.

Dacă alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți să alăptați în timpul tratamentului sau după tratamentul cu POTELIGEO.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este improbabil ca POTELIGEO să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, acest medicament poate cauza oboseală la unele persoane; prin urmare, aveți grijă deosebită atunci când conduceți vehicule și folosiți utilaje, până când sunteți sigur că acest medicament nu vă afectează.

POTELIGEO conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează POTELIGEO

Cantitatea de POTELIGEO care vi se va administra este calculată de medicul dumneavoastră în funcție de greutatea dumneavoastră. Doza recomandată este de 1 mg POTELIGEO per kilogram de greutate corporală.

POTELIGEO vă va fi administrat într-o venă (perfuzie intravenoasă) timp de cel puțin 60 de minute. Pentru început, perfuziile vă vor fi administrate o dată pe săptămână pentru primele 5 doze, iar apoi o dată la 2 săptămâni. Tratamentul trebuie continuat, cu excepția cazului în care prezentați reacții adverse grave sau limfomul cutanat cu celule T începe să se înrăutățească.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau cereți imediat asistență medicală dacă aveți oricare dintre următoarele semne și simptome după începerea tratamentului cu POTELIGEO:

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- frisoane, greață sau vărsături, durere de cap, respirație șuierătoare, mâncărimi, înroșire a feței, erupție trecătoare pe piele, amețală sau senzație de leșin, dificultăți la respirație și febră, care pot fi semnele unei reacții la perfuzie. Dacă se întâmplă acest lucru, poate fi necesară oprirea perfuziei și este posibil să aveți nevoie de tratament suplimentar. După dispariția simptomelor, în mod normal, poate continua administrarea POTELIGEO, dar la viteză mai mică. Medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu POTELIGEO dacă aveți o reacție severă.
- semne de infecție, care pot include febră, transpirație sau frisoane, simptome asemănătoare gripei, durere în gât sau dificultate la înghițire, tuse, senzație de lipsă de aer, durere de stomac, greață sau vărsături, diaree și stare generală de rău intensă.
- erupție trecătoare pe piele (care poate deveni severă) sau ulceratii la nivelul gurii. La unele persoane cărora li s-a administrat POTELIGEO pentru alte tipuri de cancere, au apărut durere/senzație de arsură la nivelul pielii, mâncărime, bășici pe piele/descumare a pielii, ulceratii în interiorul gurii sau la nivelul buzelor sau organelor genitale, care sunt semne posibile ale unei reacții severe a pielii, de exemplu sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (care au afectat până la 1 din 100 persoane).

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- febră, frisoane, greață, vărsături, confuzie, dificultăți la respirație, convulsii, bătăi neregulate ale inimii, urină de culoare închisă sau tulbure, oboseală neobișnuită și/sau dureri musculare sau articulare. Distrugerea celulelor canceroase și reacția organismului la aceasta pot conduce, ocazional, la o problemă numită sindrom de liză tumorală.
- durere în piept, dificultăți la respirație, bătăi ale inimii rapide sau lente, transpirație, amețală, greață sau vărsături, slăbiciune, senzație de leșin și stare generală de rău. Cu toate că este puțin probabil să fie cauzate de acest medicament, acestea pot fi semnele unei tulburări a inimii.

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- dacă vi se efectuează un transplant de celule stem, este posibil să dezvoltă ulterior complicații (boala grefă contra gazdă) care sunt dificil de gestionat. Simptomele pot include erupții pe piele sau formarea de bășici pe piele, greață sau diaree care nu trece, durere de stomac sau vărsături, durere sau rigiditate articulară, ochi uscați sau iritați sau vedere încețoșată, ulceratii, iritație sau durere la nivelul gurii, tuse care nu trece sau dificultăți la respirație, sensibilitate în zona genitală, icter (îngălbenire a pielii și ochilor), urină închisă la culoare și umflare de orice tip.

Alte reacții adverse

Dacă manifestați orice alte reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea pot include:

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Lipsă de energie (oboseală)
- Constipație
- Umflare a gambelor sau gleznelor
- Durere de cap

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Anemie (număr scăzut de celule roșii în sânge)
- Număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie)
- Număr scăzut de celule albe în sânge (neutropenie și leucopenie) sau număr scăzut de limfocite
- Analize de sânge care indică valori crescute ale enzimelor hepatice
- Tiroidă hipoactivă

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- Inflamație a ficatului (hepatită)

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- noduli mici la nivelul pielii, oaselor sau altor țesuturi care apar din cauza acumulării de celule imune ca un răspuns la inflamație (granulom)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează POTELIGEO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flaconul nedeschis: A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită/diluată: A se utiliza imediat sau a se păstra la frigider (2 °C – 8 °C) și a se utiliza în interval de 24 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne de deteriorare, de exemplu prezența particulelor sau modificări ale culorii.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține POTELIGEO**

- Fiecare flacon conține mogamulizumab 20 mg în 5 ml de concentrat, corespunzător cu 4 mg/ml.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat, glicină, polisorbato 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „POTELIGEO conține sodiu”.

Cum arată POTELIGEO și conținutul ambalajului

POTELIGEO este o soluție limpede, incoloră. Cutia conține un flacon de sticlă cu 5 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.