

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg mogamulizumabot tartalmaz 5 ml-ben, injekciós üvegenként, ami 4 mg/ml-nek felel meg.

A mogamulizumabot kínai hörcsög petefészeksejtekben állítják elő, rekombináns DNS technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A POTELIGEO olyan mycosis fungoidesben (MF) vagy Sézary-szindrómában (SS) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik legalább egy előző szisztémás terápiában részesültek.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie, és egészségügyi szakembernek kell alkalmaznia, olyan környezetben, ahol az újraélesztéshez szükséges feltételek rendelkezésre állnak.

#### Adagolás

A mogamulizumab javasolt adagja 1 mg/kg, amelyet legalább 60 perces intravénás infúzióban kell beadni. A dózist hetente kell beadni, az első 28 napos ciklusban az 1., 8., 15. és 22. napon, majd a következő 28 napos ciklusokban kéthetente, az 1. és a 15. napon a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A POTELIGEO-t a tervezett naptól számított 2 napon belül kell beadni. Ha több mint 2 nap telt el a dózis kihagyása óta, a következő dózist a lehető legrövidebb időn belül be kell adni, ami után az adagolást az újra ütemezett napok alapján kell folytatni.

Az első POTELIGEO infúzió előtt lázcsillapító és antihisztamin premedikáció javasolt. Ha az infúzióval összefüggő reakció fordul elő, a későbbi POTELIGEO infúzió előtt is premedikációt kell alkalmazni.

#### Dózismódosítás

#### *Dermatológiai reakciók*

A mogamulizumabbal kezelt betegeknél bőrkiütések (gyógyszer okozta kiütés) jelentkeztek, amelyek közül néhány súlyos és/vagy komoly volt.

- 2. vagy 3. fokozatú (középsúlyos vagy súlyos) bőrkiütés (gyógyszerrel összefüggő) jelentkezése esetén a mogamulizumab-kezelést abba kell hagyni, és a bőrkiütés megfelelő módon kell kezelni, amíg 1. fokozatúra (enyhe) vagy enyhébbre csökken, amikortól a mogamulizumab-kezelés folytatható.
- A POTELIGEO-kezelést végleg abba kell hagyni életveszélyes (4. fokozatú) kiütés esetén (lásd

4.4 pont).

#### *Infúzióval összefüggő reakció*

- A POTELIGEO infúziót ideiglenesen meg kell szakítani enyhe - súlyos (1-3. fokozatú), infúzióval összefüggő reakciók esetén, és a tüneteket kezelni kell. Az infúzió sebességét legalább 50%-kal kell csökkenteni, majd az infúziót a tünetek enyhítése után kell folytatni. Ha a reakció újból előfordul, fontolóra kell venni az infúzió abbahagyását (lásd 4.4 pont).
- A POTELIGEO-kezelést végleg abba kell hagyni életveszélyes (4. fokozatú) kiütés esetén (lásd 4.4 pont).

#### Különleges betegcsoportok

##### *Gyermekek és serdülők*

A POTELIGEO biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

##### *Idősek*

Idős betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

##### *Vesekárosodás*

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján az enyhe - súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A POTELIGEO-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### Az alkalmazás módja

A POTELIGEO intravénásan alkalmazandó. Kizárólag intravénás infúzióban szabad beadni, legalább 60 perc időtartam alatt. Az infúzióval összefüggő reakció esetén lásd a fenti ajánlásokat.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

#### Dermatológiai reakciók

A mogamulizumabbal kezelt betegeknél bőrkiütések (gyógyszer okozta kiütés) jelentkeztek, amelyek közül néhány súlyos és/vagy komoly volt.

Amikor a mogamulizumabot az MF-től vagy SS-től eltérő T-sejtes lymphomában szenvedő betegeknél alkalmazták, a betegek kevesebb mint 1%-a súlyos bőrreakcióról, többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS) és toxikus epidermális nekrolízisről (TEN) számolt be a klinikai vizsgálatok ideje alatt, akárcsak a forgalomba hozatalt követő időszakban. Néhány esetben ez halálos kimenetelű volt. A betegeknél gondosan monitorozni kell a SJS-re vagy TEN-re utaló panaszokat és tüneteket.

Amennyiben előfordulnak, a POTELIGEO-kezelést meg kell szakítani, és mindaddig nem szabad folytatni, amíg az SJS-t vagy TEN-t sikerült kizárni, és a bőrreakció 1. fokozatúra vagy enyhébbre csökken. Ha SJS/TEN alakul ki, megfelelő gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. Az adag módosításával kapcsolatos információkat lásd a 4.2 pontban.

### Infúzióval összefüggő reakciók

A mogamulizumabmal kezelt betegeknél infúzióval összefüggő reakciókat (IR) figyeltek meg. Az IR-ek általában enyhék vagy középsúlyosak voltak, bár néhány esetben súlyos (3. fokozatú) reakcióról is beszámoltak. Az IR-ek többsége az első infúzió ideje alatt vagy röviddel azt követően (az alkalmazástól számított 24 órán belül) fordultak elő, és az előfordulási gyakoriságuk a későbbi kezelések során csökkent.

Az infúzió beadása közben és azt követően a betegek állapotát szorosan monitorozni kell. Ha anaphylaxiás reakció alakul ki, a mogamulizumab adagolását azonnal és végleg be kell fejezni, illetve megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni.

Amennyiben az infúzió beadásával összefüggő reakció jelentkezik, az infúzió adagolását meg kell szakítani, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. A tünetek megszűnését követően az infúziót alacsonyabb sebességgel újra lehet indítani. A premedikációval és az adag módosításával kapcsolatos tudnivalókat lásd a 4.2 pontban.

### Fertőzések

A mogamulizumabmal kezelt, MF-ben vagy SS-ben szenvedő betegeknél a súlyos fertőzés és/vagy vírusreaktiváció fokozott kockázatát figyelték meg. A mogamulizumab és a szisztémás immunmoduláns gyógyszerek vagy az MF vagy SS kezelésére jóváhagyott egyéb terápiák kombinált alkalmazását nem vizsgálták, ezért ezek nem javasoltak, különösen figyelembe véve a súlyos fertőzések kockázatát a mogamulizumabmal kezelt betegeknél.

A lokális szteroidok vagy az alacsony dózisú szisztémás kortikoszteroidok alkalmazhatók a mogamulizumab-kezelés ideje alatt, de a súlyos fertőzés és/vagy vírusreaktiváció kockázata magasabb lehet szisztémás immunszuppresszív készítményekkel való egyidejű alkalmazás esetén. A betegeknél figyelni kell a fertőzés okozta jelekre és tünetekre, és azokat azonnal kezelni kell.

A mogamulizumab-kezelés megkezdése előtt a betegeknél hepatitis B-fertőzést kimutató vizsgálatot kell végezni. Az aktuális/korábbi hepatitis B-fertőzés pozitív vizsgálati eredményét mutató betegeknél ajánlott konzultálni a hepatitis B kezelésében jártas orvossal a hepatitis B reaktiváció megakadályozására irányuló intézkedésekről.

### Allogén hemopoieticus őssejt-transzplantáció (*hematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) szövődményei a mogamulizumab-kezelés után

Az MF-től vagy SS-től eltérő T-sejtes lymphómában szenvedő betegeknél, akik allogén HSCT-ben részesültek a mogamulizumab után, szövődmények, többek között súlyos *graft-versus-host* betegségéről (*graft versus host disease, GVHD*) számoltak be.

A transzplantációs szövődmények magasabb kockázatáról számoltak be, ha a mogamulizumabot röviddel (kb. 50 nappal) a HSCT után alkalmazták. A betegeknél gondosan ellenőrizni kell a transzplantációs szövődményekre utaló korai jeleket.

A mogamulizumab-kezelés biztonságosságát autológ vagy allogén HSCT után nem vizsgálták.

### Tumorlízis-szindróma

A mogamulizumabmal kezelt betegeknél tumorlízis-szindrómát (*tumour lysis syndrome, TLS*) figyeltek meg. A TLS leggyakrabban a kezelés első hónapjában fordult elő. Gyorsan proliferáló daganatban szenvedő betegeknél és nagy tumortömeg esetén áll fenn a tumorlízis-szindróma kockázata. A betegeknél megfelelő laboratóriumi és klinikai vizsgálatokkal szorosan követni kell az elektrolitstátuszt, a hidráltást és a veseműködést, és a legjobb klinikai gyakorlatnak megfelelő kezelést és ellátást kell alkalmazni. A TLS kezelése a következőket foglalhatja magába: intenzív hidrálás, az elektrolitzavarok kezelése, anti-hyperuricaemiás terápia, támogató kezelés.

### Szívbetegségek

Egy MF/SS-ben szenvedő, mogamulizumabmal kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálatban egyetlen esetben számoltak be akut szívinfarktusról. A klinikai vizsgálatban résztvevő, egyéb T-sejtes

lymphomában szenvedő betegeknel stressz-cardiomyopathiáról (egy eset) és akut szívinfarktusról (egy eset) számoltak be. A betegek kórtörténetében több kockázati tényező is szerepelt. A szívbetegséggel összefüggő kockázati tényezőkkel élő betegeket ellenőrizni kell, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

#### Nagy sejtes transzformáció

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre azokra a betegekre vonatkozóan, akiknél nagy sejtes transzformáció áll fenn.

#### Egyéb

A mogamulizumab nem adható be subcutan vagy intramuscularisan, illetve gyors intravénás injekcióban és intravénás bólusban sem.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell használniuk a POTELIGEO-kezelés ideje alatt és legalább 6 hónapig a kezelés után.

#### Terhesség

Nincsenek adatok a mogamulizumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Bár a mogamulizumab átjut a placentáris barrieren a cynomolgus majmokban (jávai makákó), a magzatoknál megfigyelt farmakológiai hatástól eltekintve az állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A mogamulizumab alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a mogamulizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismeretes, hogy a humán IgG-k a szülés utáni első néhány napban kiválasztódnak az anyatejbe, majd koncentrációjuk röviddel ezután alacsony szintre csökken. Következésképpen a szoptatott gyermekekre vonatkozó kockázat nem zárható ki ebben a rövid időszakban. Ezt követően a POTELIGEO alkalmazása megfontolható, de csakis klinikailag indokolt esetben.

#### Termékenység

A mogamulizumab emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek klinikai adatok. Nem végeztek speciális vizsgálatokat állatokon a mogamulizumab termékenységre gyakorolt hatásának tanulmányozására. A cynomolgus majmokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a hím és a nőtény reprodukív szervekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A mogamulizumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mogamulizumab alkalmazását követően fáradtság léphet fel (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások közé tartoztak a pneumonia, a láz, az infúzióval összefüggő reakciók és a cellulitis.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartoztak az infúzióval összefüggő reakciók és a bőrkiütés (gyógyszer okozta kiütés). Ezek többsége nem volt súlyos, illetve 1. és 2. súlyossági fokozatú volt.

A súlyos mellékhatások közé tartozott a 4. fokozatú légzési elégtelenség (1,1%) és az 5. fokozatú reakciónak tekintett polymyositis és sepsis (mindkettő 0,5%).

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Ezek a reakciók szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### **1. táblázat: A POTELIGEO-val kezelt betegeknél előforduló mellékhatások (N=184)**

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori	Hypothyreosis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Székrekedés, hasmenés, hányinger, stomatitis
	Gyakori	Hányás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság, perifériás ödéma, láz
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Heveny hepatitis, hepatitis
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Fertőzések <sup>a</sup>
	Gyakori	Felső légúti fertőzés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nagyon gyakori	Infúzióval összefüggő reakció
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (GPT), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (GOT), emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, csökkent lymphocytaszám
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Tumorfázis-szindróma
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Gyógyszer okozta kiütés (beleértve a bőrkiütést is)

<sup>a</sup>Folliculitis, cellulitis, candidiasis, pneumonia, sepsis, bőrfertőzés, külső hallójárat-gyulladás, herpes zoster, staphylococcus bőrfertőzés, húgyúti fertőzés, herpes simplex és cytomegalovírus

#### Kiemelt mellékhatások leírása

##### *Dermatológia reakciók*

A POTELIGEO-val kezelt betegeknél bőrkiütések (gyógyszer okozta kiütés) jelentkeztek, amelyek közül néhány súlyos és/vagy komoly volt. A kezeléssel összefüggő dermatológiai reakciók többsége 1. vagy 2. fokozatú volt, míg  $\geq 3$ . fokozatú gyógyszerkiütés a betegek 4,3%-ánál fordult elő. Ami a gyógyszerkiütéseket és a bőrkiütéseket illeti, semmilyen tendencia nem volt megfigyelhető a reakció latencia ideje tekintetében. Mind korai, mind késői mellékhatások előfordultak.

##### *Infúzióval összefüggő reakciók*

Infúzióval összefüggő reakciók a POTELIGEO-val kezelt betegek 33%-ánál fordultak elő. Az infúzióval összefüggő reakciók többsége 1. vagy 2. fokozatú volt, és az első infúzió ideje alatt vagy röviddel azután fordult elő. Súlyos (3. fokozatú) reakciókat a betegek 4%-a tapasztalt.

Az infúzióval összefüggő reakciók incidenciája az első infúzió után volt a legmagasabb (a betegek 28,8%-a), ami a betegek  $\leq 3,8\%$ -ára csökken kettő vagy több infúziót követően.

Az infúzió megszakítására a betegek mintegy 6%-ánál volt szükség. A megszakítások többsége (kb. 90%-a) a mogamulizumab-kezelés első ciklusában fordult elő.

A 0761-010 klinikai vizsgálatban a betegek kevesebb mint 1%-a hagyta abba a kezelést az infúzióval összefüggő reakciók miatt.

#### *Súlyos fertőzések*

Az MF-ben vagy SS-ben szenvedő betegeknél nagyobb a súlyos fertőzés kockázata a bőr integritásának megszakadása miatt, amelyet a bőrbetegség okoz, illetve az extracutan betegség immunszuppresszív hatásai miatt. A mogamulizumab-kezelés fokozhatja ezt a kockázatot. Súlyos fertőzések (beleértve a sepsist, a pneumóniát és a bőrfertőzéseket is) a mogamulizumabbal kezelt betegek 14,3%-ánál fordultak elő. Az első dózis után fellépő reakció látencia ideje jelentős eltéréseket mutat. A betegek többsége felépült a fertőzésből. A 0761-010 klinikai vizsgálatban 2 halálos kimenetelű légzési elégtelenség esetéről számoltak be súlyos pneumóniában szenvedő betegeknél, amely a mogamulizumab-kezelés megkezdésétől számított több mint 9 hónap után fordult elő.

#### *Immunogenitás*

A POTELIGEO T-sejtes leukaemia-lymphomában vagy cutan T-sejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegeknél történő alkalmazásának klinikai vizsgálata során a POTELIGEO infúzióját követően a betegek körülbelül 14%-ánál (313 értékelhető betegből 44) volt pozitív a kezelés következtében kialakult mogamulizumab-ellenes antitest teszteredménye. Nem találtak olyan beteget, akinél pozitív neutralizálóantitest-válasz alakult volna ki.

#### *Az utolsó dózis utáni biztonságosság*

A 0761-010 klinikai vizsgálatban a mogamulizumabbal kezelt 320 beteg közül 21 (6,6%) legalább egy súlyos mellékhatást tapasztalt, amely az utolsó dózis alkalmazásától számított 90 napon belül fordult elő.

Ezek közül a több mint egy beteg által jelentett súlyos mellékhatások a Fertőző betegségek és parazitafertőzések (7 beteg [2,2%]), az Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók (5 beteg [1,6%]), a Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek (4 beteg [1,3%]), A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei (3 beteg [0,9%]), a Máj- és epebetegségek, illetve tünetek (2 beteg [0,6%]), illetve a Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények (2 beteg [0,6%]) szervrendszeri kategóriákban kerültek kódolásra. A többi szervrendszeri kategória esetében súlyos mellékhatást egy betegnél jelentettek (0,3%).

Az utolsó mogamulizumab dózist követő 90 napban megfigyelt biztonságossági profil hasonló a vizsgálati kezelés időszakában megfigyelthez.

#### *Idősek*

Az idős betegek ( $\geq 65$  éves) biztonságossági profilja általában hasonló volt a felnőtt betegekéhez, kivéve a dermatológiai reakciókat és az infúzióval összefüggő reakciókat, amelyek gyakrabban fordultak elő az idősebb betegeknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nincsenek a mogamulizumab túlادagolására vonatkozó adatok. Túlادagolás esetén a beteget (és a vitális jeleit) szoros megfigyelés alatt kell tartani (legalább 1 órán keresztül), és megfelelő tüneti

kezelést kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes és immunmoduláns készítmények, monoklonális antitestek  
ATC kód: L01FX09

#### Hatásmechanizmus

A mogamulizumab defukozilált, humanizált IgG1 kappa immunglobulin, amely szelektíven kötődik a CCR4-hez, egy G-fehérjéhez kapcsolt receptor a CC kemokinek esetében. Ez a lymphocytáknak a különböző szervekhez (beleértve a bőrt is) történő mozgásában játszik szerepet, ami a célsejtek depléciójához vezet. A CCR4 néhány rákos sejt felszínén expresszálódik, beleértve a T-sejtes daganatokat is, mint például az MF és SS, amelyekben a CCR4-expresszió a betegség velejárója.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A mogamulizumab hatásossága a mycosis fungoidesben (MF) vagy Sézary-szindrómában (SS) szenvedő betegek kezelésében egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt klinikai vizsgálatban (0761-010) került megállapításra, amelyben 372 felnőtt vett részt, akiket 1:1-hez arányban mogamulizumab vagy vorinostat-kezelésre randomizáltak. Mindegyik csoportba 186 beteg került. A mogamulizumab infúziót 1 mg/kg dózisban, az első 28 napos ciklusban hetente egyszer (1., 8., 15. és 22. napon), majd a későbbi 28 napos ciklusokban az 1. és a 15. napon kell beadni. A vorinostatot 400 mg orális kezdő dózisban kell alkalmazni, naponta egyszer, a 28 napos ciklusok 1. napjával kezdve. A vorinostattal kezelt, progrediáló vagy elfogadhatatlan toxicitással küzdő betegeknek megengedték, hogy áttérjenek a mogamulizumab-terápiára. Az említett kezelésre áttérő betegek legfeljebb 46 hónapig kaptak mogamulizumab-kezelést 2016. decembere és az adatgyűjtés lezárásának napja között. A mogamulizumab-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás előfordulásáig folytatták. A vizsgálatból kizárták az aktív autoimmun betegségben, központi idegrendszeri metastasisban, illetve olyan betegségben szenvedőket, akiknek szisztémás kortikoszteroidokra vagy egyéb immunuszuppresszív gyógyszerekre volt szükségük, illetve a kezelést igénylő aktív fertőzésben szenvedőket, ideértve a HIV-et vagy a B vagy C hepatitist is. Szintén kizárták azokat a betegeket, akik ECOG teljesítménystátusza  $\geq 2$  volt. A vizsgálat kiindulási időpontjában a betegek 38%-a IB/II. stádiumú betegségben, 10%-a III. stádiumú betegségben, illetve 52%-a IV. stádiumú betegségben szenvedett. A vizsgálatba a bőrbioopsziában megfigyelt CCR4-expresszió kiindulási szintjétől függetlenül beválasztották a betegeket.

Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) volt, amelyet a vizsgáló mért fel globális összetett válaszkritérium alapján, amely minden potenciális érintett betegség kompartmentet (bőr, vér, nyirokcsomók és zsigerek) figyelembe vettek. A bőrön és a vérben megfigyelt válaszreakciók értékelésére négyhetente került sor. A nyirokcsomók és a zsigerek tekintetében megfigyelt reakciókat a 4. héten, az első évben 8 hetente, majd ezt követően 16 hetente értékelték.

Minden betegnél szövettanilag igazolt mycosis fungoidest (MF) (a mogamulizumab-csoportban 56,5%, illetve a vorinostat-csoportban 53,2%) vagy Sézary-szindrómát (SS) diagnosztizáltak (a mogamulizumab-csoportban 43,5%, illetve a vorinostat-csoportban 46,8%), és előzőleg legalább egy szisztémás kezelésben részesültek. Az előzőleg alkalmazott szisztémás terápiák közül az európai betegeknél leggyakrabban a bexarotent (70%), az interferont (59%), a metotrexátot (49%), az extracorporalis fotoferezist (ECP) (31%), illetve a gemcitabin/gemcitabin tartalmú kezelési protokollokat (28%) alkalmazták.

A mogamulizumab-expozíció medián időtartama 5,6 hónap volt (tartomány: <1–45,3 hónap). A betegek 56%-a kapott mogamulizumabot legalább 6 cikluson át, míg 25%-uk kapott legalább 12 cikluson át.



A betegek medián életkora 64 év volt a szűrés időpontjában (tartomány: 25–101 év). 49,5%-uk 65 éves vagy idősebb volt, és 58,1%-uk volt férfi.

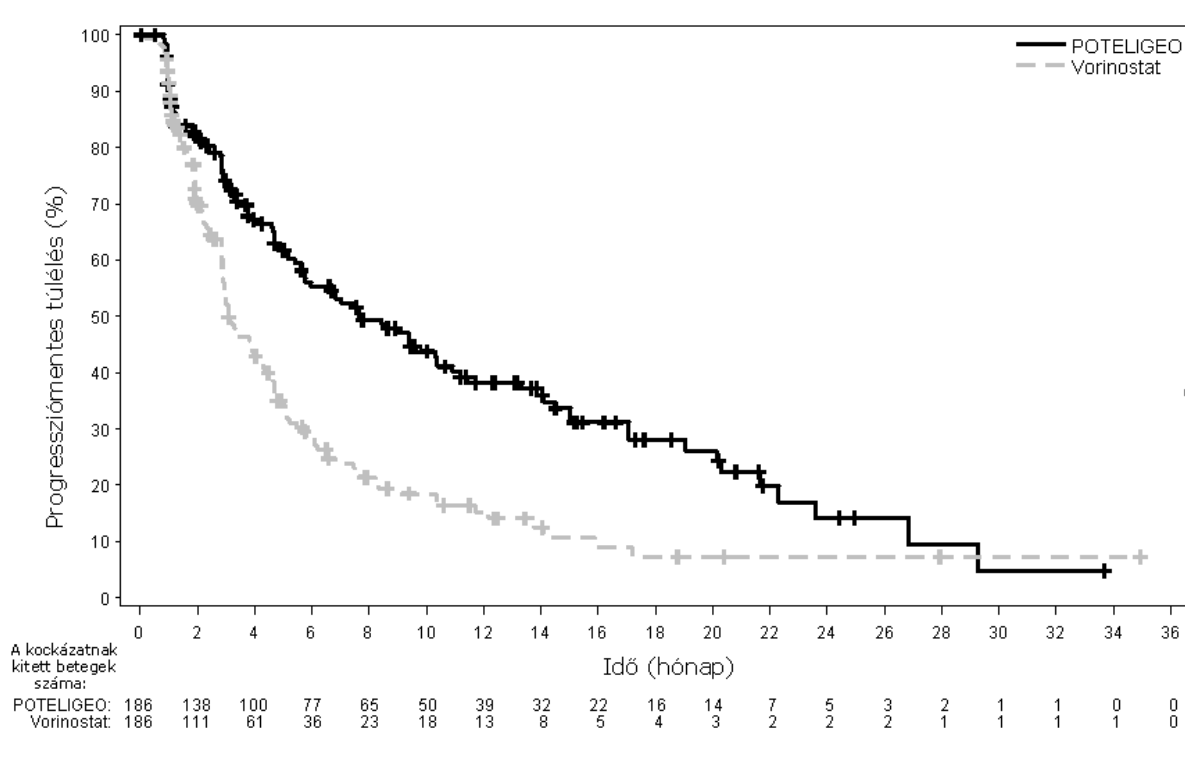
A CCR4-expressziójának értékelése retrospektív módon történt a kezelés előtti bőrbiopsián (formalinnal fixált, paraffinba ágyazott minta) immunhisztokémiával. A mogamulizumab-csoportban a kiindulási CCR4-expresszió értéke a betegek 75%-ánál (N=140) állt rendelkezésre. A CCR4-et a lymphocyták  $\geq 1\%$ -án azonosították a betegek 100%-ánál, míg 96%-uknál (134/140) a cutan lymphocyták  $\geq 10\%$ -án mutatták ki a CCR4-et.

A vorinostat-kezelésre randomizált betegek közül 136 beteg (73,1%) tért át mogamulizumab-kezelésre a vizsgálat ideje alatt. A mogamulizumabra való áttérés okai közé tartoztak a betegség progressziója (109 beteg) és a kezeléssel szemben kialakult intolerancia (27 beteg). Az említett kezelésre áttérő betegeknél alkalmazott mogamulizumab infúziók száma 1 és 94 között mozgott (legfeljebb 46 hónapos kezeléssel) 2016. decembere és az adatgyűjtés lezárásának napja között.

A 6., 12., 18. és 24. hónappal a randomizált kezelés megkezdése után az életben lévő és a betegség progresszióját nem mutató betegek százalékos aránya magasabb volt a mogamulizumab-csoportban (55,3%, 38,3%, 28,0%, illetve 14,1%), mint a vorinostat-csoportban (28,8%, 15,3%, 7,2%, illetve 7,2%). A medián PFS a mogamulizumab-csoportban 7,70 hónap (95%-os CI: 5,67–10,33), míg a vorinostat-csoportban 3,10 hónap (95%-os CI: 2,87–4,07) volt, aminek eredményeként a kockázati arány 0,53 volt (95%-os CI: 0,41–0,69),  $p < 0,0001$  (kétoldalú, stratifikált lograng-próba).

A PFS Kaplan–Meier-féle görbéit az 1. ábra szemlélteti.

### 1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje a vizsgáló értékelése alapján (ITT populáció)



A legfontosabb másodlagos végpontok a következők voltak: teljes válaszarány (*overall response rate*, ORR), ORR az áttérés után, a válaszreakció időtartama (*duration of response*, DOR), a Skindex-29 tünetek és funkciók skálán (*Skindex-29 Symptoms and Functional Scales*) a kiindulási értékektől való eltérések, a daganatellenes kezelés általános doménjének funkcionális értékelésének (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G), a fizikai és funkcionális jólét doménjének értékelésének kiinduláshoz viszonyított változása volt.

A teljes válasz jelentése az egyes kompartmentek esetében kapott mutatószámokból álló összetett

pontszám formájában történt. Ahhoz, hogy igazoltnak tekintsék, a választ két egymást követő (az első évben legalább 8 hét különbséggel, illetve ezt követően 16 hét különbséggel) általános értékelés során kellett megfigyelni. Egy adott kompartment esetében a betegeket abban az esetben vették figyelembe az elemzésben, ha a betegség a kiinduláskor is jelen volt az adott kompartmentben, vagy ha a kiindulás után sor került a válasz értékelésére az adott kompartment esetében.

A 2. táblázat az ORR-t, a DOR-t, illetve a kompartmentek szerinti válaszokat foglalja össze. A vizsgálat az ORR és a kompartmentek szerinti válaszok statisztikailag jelentős javulását mutatták ki a vér, a bőr és a nyirokcsomók tekintetében a vorinostathoz képest. A zsigerekben megfigyelt válasz nem volt értékelhető a zsigeri érintettséggel jellemezhető betegeknél kapott hatásossági adatok korlátozott mennyisége miatt. Az adatok hiánya miatt a mogamulizumab előny/kockázat profilja egyelőre nem állapítható meg a zsigeri érintettséggel jellemezhető betegeknél.

**2. táblázat: A randomizált kezelés időszakában megfigyelt válaszok a 0761-010 klinikai vizsgálatban (beválogatás szerint)**

	<b>Mogamulizumab N=186</b>	<b>Vorinostat N=186</b>
<b>Teljes válaszarány (igazolt CR+ PR, %)</b>	28,0	4,8
95%-os CI	(21,6–35,0)	(2,2–9,0)
p-érték <sup>a</sup>	<,0001	
<b>A válasz időtartama (hónap)</b>		
Medián (95%-os CI)	14,1(9,4–19,2)	9,13 (4,7– -)
<b>Válasz kompartment szerint</b>		
<b>Vér</b>	n=124	n=125
Válaszány (igazolt CR+ PR,%)	66,9	18,4
95%-os CI	(57,9–75,1)	(12,0–26,3)
p-érték <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Bőr</b>	n=186	n=186
Teljes válaszarány (igazolt CR+PR,%)	41,9	15,6
95%-os CI	(34,8–49,4)	(10,7–21,6)
p-érték <sup>a</sup>	<,0001	
<b>Nyirokcsomók</b>	n=136	n=133
Teljes válaszarány (igazolt CR+PR,%)	15,4	3,8
95%-os CI	(9,8–22,6)	(1,2–8,6)
p-érték <sup>a</sup>	0,0008	
<b>Zsigerek</b>	n=6	n=4
Teljes válaszarány (igazolt CR+PR,%)	0	0
95%-os CI	(0,0–45,9)	(0,0–60,2)

Megjegyzés: Az általános válaszarány a globális összetett válasz pontszámra alapul.

<sup>a</sup>: A p-érték megállapítása a Cochran–Mantel–Haenszel teszt segítségével történt a betegség típusára, a betegség stádiumára és a régióra korrigálva.

CI = konfidencia-intervallum (*confidence interval*); CR=teljes remisszió (*complete response*); PR=részleges remisszió (*partial response*)

A mogamulizumab-kezelés 8 igazolt teljes remisszióhoz (az összes kompartment érintettségének teljes megszűnése) vezetett, szemben a vorinostat-kezeléssel, ahol 0 betegnél fordult ez elő: a 8 beteg közül 4 eredetileg a mogamulizumab-csoportba került, míg 4 beteg a vizsgálat során tért át a mogamulizumab-kezelésre. Az említett kezelésre áttérő 136 beteg közül 41-nél (30,1%) részleges vagy teljes remissziót sikerült elérni a mogamulizumabbal.

Kevés hatásossági adat áll rendelkezésre azoknál a betegeknél, akiknél a bőrben a CCR4 alacsony expressziója volt megfigyelhető. A 0761-010 klinikai vizsgálatban a 290 értékelhető betegből 10 rendelkezett <10%-os CCR4-expresszióval, akik közül 6 beteget a mogamulizumab-csoportba randomizáltak, míg 4 beteg a vorinostat-csoportba került, majd később áttért a mogamulizumab-kezelésre. Ennél a 10 alacsony (<10%) CCR4-expressziót mutató betegnél nem igazoltak válaszreakciókat. Kompartmentszintű válaszreakciót a 10 mogamulizumabbal kezelt, értékelhető beteg közül háromnál figyeltek meg a randomizált vagy a keresztezett fázisban.

Az IB/II. stádiumú betegségben szenvedő, mogamulizumabbal kezelt betegeknek 17,6%-os ORR-t igazoltak a vorinostat-kezeléssel elért 8,3%-hoz képest, és a kompartment szintű (vér, bőr, nyirokcsomó) válaszarányok meghaladták a vorinostattal kezelt betegeknek megfigyeltet (3. táblázat). Összességében az IB/II. stádiumú betegségben szenvedő, mogamulizumabbal kezelt betegeknek a progressziómentes túlélés medián ideje 4,7 hónap volt a vorinostattal kezelt betegeknek mért 3,9 hónaphoz képest (4. táblázat). Figyelembe véve a válaszreakciót mutató betegek korlátozott számát és az adatok nem kellő teljességét, nem vonhatók le következtetések a válaszreakció időtartamát illetően.

Az IB/II. stádiumú betegségben szenvedő betegeknek a kompartment szintű válaszig eltelt idő körülbelül 3 hónap volt, amely hasonló volt az ITT populációban általában megfigyelt, válaszig eltelt időhöz (körülbelül 3 hónap). Ha a kompartment szintű válasz vagy a teljes válasz nem figyelhető meg 3 hónap kezelés után, fontolóra kell venni a kezelés abbahagyását.

**3. táblázat: Általános és kompartment szintű válaszarány a betegség korai stádiumaiban**

	Mogamulizumab	Vorinostat	Kockázati különbség (M vs. V)
<b>Betegség stádiuma: IB/II</b>	<b>N=68</b>	<b>N=72</b>	
<b>Teljes válaszarány (ORR), n (%)</b>	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
<b>Kompartment:</b>			
<b>Vér (n)</b>	17	23	
Válaszány (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95%-os CI <sup>a</sup>	(23,0–72,2)	(5,0–38,8)	(-2,2–57,1)
<b>Bőr (n)</b>	68	72	
Válaszány (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95%-os CI <sup>a</sup>	(17,7–40,1)	(11,1–38,8)	(-8,3–24,9)
<b>Nyirokcsomók (n)</b>	41	40	
Válaszány (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95%-os CI <sup>a</sup>	(2,7–23,1)	(0,1–13,2)	(-14,3–28,6)

M=mogamulizumab. V=vorinostat

**4. táblázat: Progressziómentes túlélés (PFS) kezelési csoport és betegségstadium szerint (randomizált kezelési időszak)**

	Mogamulizumab	Vorinostat	p-érték
<b>PFS, hónap</b>			
ITT populáció	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=beválogatás szerinti

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a mogamulizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a bőr T-sejtes lymphoma (CTCL) kezelése esetén (az MF és az SS a CTCL altípusai). A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A mogamulizumab farmakokinetikai tulajdonságait T-sejtes leukaemia-lymphomában és CTCL-ben szenvedő felnőtt betegeknek értékelték 0,01 mg/ttkg és 1 mg/ttkg közötti dózistartományban, melynek során a mogamulizumabot többszöri dózisban hetente vagy kéthetente adták be, többek között a javasolt 1,0 mg/ttkg-os dózisban és adagolási renddel (az első 28 napos ciklusban az 1., 8., 15. és 22. napon, majd a további 28 napos ciklusokban az 1. és 15. napon). A populációs farmakokinetikai analízisben 444 beteget vettek figyelembe, akik mogamulizumab-kezelést kaptak hat klinikai vizsgálatban. A mogamulizumab-expozíció dózisarányosan nőtt a 0,1–1,0 mg/ttkg dózistartományban.

### Felszívódás

A mogamulizumabot intravénásan adják be, így a biohasznosulása azonnali és teljes.

### Eloszlás

A populációs farmakokinetikai analízis szerint a központi kompartment eloszlási térfogatának ( $V_c$ ) mértani középértéke [variációs együttható % (*coefficient of variation*, CV%)] 3,571 (20,1%) volt.

### Biotranszformáció

A mogamulizumab metabolikus útvonalát nem jellemezték. A mogamulizumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-ekkel azonos módon várhatóan kis peptidekké és aminosavakká bomlik le.

### Elimináció

Egy populációs farmakokinetikai analízis szerint a clearance (CL) mértani középértéke [variációs együttható % (CV%)] 12,0 ml/óra (83,7%), míg az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) mértani középértéke 17 nap volt (65,5%).

### Linearitás és akkumuláció

A mogamulizumab a 0,01–1 mg/ttkg-os dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat. Egy populációs farmakokinetikai analízis szerint a mogamulizumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációját 12 hét ismételt adagolás után érték el, amikor a javasolt adagolási rend szerint alkalmazták, és a szisztémás akkumuláció 1,7-szeres volt. Egy power-analízisben egyértelmű dózisarányosságtól való eltérés nem volt kimutatható.

### Vesekárosodás

Enyhe (kreatinin clearance [CrCL]: 60–89, n = 157), közepesen súlyos (CrCL: 30–59, n=80) vagy súlyos vesekárosodásban (CrCL: 30 ml alatt, n=2) szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a vesekárosodás mogamulizumab clearance-ére gyakorolt hatását. Az enyhe - súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a mogamulizumab clearance-ében a normál vesefunkciójú betegekhez képest.

### Májkárosodás

Enyhe (az összbilirubinszint a normálérték felső határánál alacsonyabb vagy azzal egyenlő, és a GOT meghaladja a normál tartomány felső határértékét, vagy az összbilirubin 1-1,5-szer alacsonyabb, mint a normál tartomány felső határértéke, és a GOT bármilyen érték, n= 80) vagy közepesen súlyos (az összbilirubin 1,5–3-szor nagyobb, mint a normál tartomány felső határértéke, és a GOT bármilyen érték, n=3) májkárosodásban szenvedő betegeknél a májkárosodás mogamulizumab clearance-ére gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai elemzés során vizsgálták. A mogamulizumab clearance-ét tekintve nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek és a normál májfunkciójú betegek között. A mogamulizumabot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (a normál tartomány felső határérték 3-szorosát meghaladó összbilirubin és bármilyen GOT érték).

### Egyéb különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a különböző kovariánsok hatását a mogamulizumab farmakokinetikájára. Az alábbi tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatásuk a mogamulizumab clearance-ére: életkor (22–101 éves tartomány), nem, etnikai hovatartozás (japántól eltérő, más etnikai csoportokra vonatkozóan csupán korlátozott adatok állnak rendelkezésre), vesekárosodás, enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás, betegség altípus (mycosis fungoides [MF] vagy Sézary-szindróma [SS]), a CCR4-expresszió mértéke vagy ECOG státusz, bár meg kell jegyezni, hogy azokat a betegeket, akiknek az ECOG pontszáma  $\geq 2$ , kizárták a klinikai vizsgálatokból.

### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

#### Hatásosság

Az expozíció-válaszreakció elemzések azt igazolták, hogy a mogamulizumab hatásossága nem függött össze a mogamulizumab expozíciójával a pivotális vizsgálatban. A hatásosság, amit a vizsgáló által értékelt PFS javulásával mértek, nem mutatott összefüggést a mogamulizumab növekvő expozíciójával.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A mogamulizumabbal nem végeztek karcinogenitási vagy genotoxicitási vizsgálatokat. Nem végeztek speciális vizsgálatokat a termékenységre kifejtett lehetséges hatások értékelésére.

A szexuálisan érett majmokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a hím és a nőtény reprodukciós szervekre gyakorolt, a mogamulizumabbal összefüggő toxikus hatásokat 26 héten keresztül.

Egy állatokon végzett reprodukciós és fejlődéstudicitási vizsgálatban a vemhes cynomolgus majmokon az organogenezis kezdete és a szülés között alkalmazott mogamulizumab potenciális embrionális-magzati letalitást, teratogenitást vagy magzati növekedési retardációt nem mutatott. Általában az IgG molekulákról ismert, hogy átjutnak a placentáris barrieren, és a magzati plazmában is találtak felhalmozódott mogamulizumabot. A mogamulizumab farmakológiai hatása megfigyelhető volt a magzatoknál, ami a CCR4-expresszáló lymphocyták csökkenésében tükröződött.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát  
Glicin  
Poliszorbát 80  
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)  
Sósav (a pH beállításához)  
Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. A mogamulizumabot nem szabad egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel együtt infundálni.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

#### Bontatlan injekciós üveg

3 év.

#### Felbontást követően

A POTEFIGEO nem tartalmaz tartósítószert. Felbontás után a gyógyszert azonnal fel kell hígítani, és infúzióban be kell adni (lásd 6.6 pont).

#### Az infúzió elkészítése után

Kimutatták, hogy a kémiai és a fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (25 °C-on), szobai megvilágításmellett 24 órán át marad fenn.

Ezek az időbeli korlátozások magukba foglalják az infúziós oldat infúziós zsákban történő tárolását, valamint az infúzió beadásának időtartamát is. Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni.

Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, az eltartási idő és a tárolási körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha az oldat készítése validált és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C – 8 °C).

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml oldat egy gumidugóval, egy alumínium kupakkal és egy polipropilén lepattintható védőlappal lezárt, 10 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg).

1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

### Elkészítés

- Beadás előtt meg kell nézni a gyógyszert, hogy nem látható-e benne elszíneződés vagy részecskék. A POTELIGEO átlátszó-enyhén opálos, színtelen oldat. Ne használja fel az injekciós üveget, ha a folyadék homályos, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz!
- Számolja ki az infúzió elkészítéséhez szükséges POTELIGEO mennyiségét az 1 mg/kg-os adaghoz a beteg testtömege alapján (lásd 4.2 pont). Aseptikus körülmények között szívja fel a fecskendőbe a szükséges POTELIGEO mennyiséget, majd fecskendezze át az injekcióhoz használható, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. Az oldat felkeveréséhez többször kíméletesen fel kell fordítani. Nem szabad rázni. A hígított oldat végleges koncentrációjának 0,1-3,0 mg/ml között kell lennie.
- Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalommal használható fel! Az injekciós üveg fel nem használt részét a helyi előírások szerint dobja ki.

### Alkalmazás

- A hígított oldat kompatibilis polivinil-kloriddal (PVC) és poliolefinnel (PO) bevont infúziós zsákokkal.
- A POTELIGEO nem keverhető, illetve nem adható infúzió formájában más gyógyszerekkel.
- A POTELIGEO kizárólag intravénásan alkalmazható, és nem adható subcutan vagy intramuscularis módon, gyors intravénás injekcióban vagy intravénás bólusban.
- Az infúziót legalább 60 perc alatt, egy steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő kapacitású, 0,22 mikron (vagy ezzel egyenértékű) pórusméretű, beépített filterrel ellátott intravénás szerelék segítségével kell beadni.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1335/001

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/

## **MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. szeptember 01

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**



## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
mogamulizumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 4 mg mogamulizumabot tartalmaz milliliterenként.  
20 mg mogamulizumabot tartalmaz 5 ml-ben, injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsav monohidrát, glicin, poliszorbát 80, nátrium hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz. További információkat a betegtájékoztató tartalmaz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
20 mg/5 ml  
1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Hígítás után intravénás alkalmazásra.  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Nem szabad rázni.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C-8 °C).

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1335/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
mogamulizumab  
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

20 mg/5 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓ**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### POTELIGEO 4 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz mogamulizumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a POTELIGEO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a POTELIGEO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a POTELIGEO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a POTELIGEO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a POTELIGEO és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A POTELIGEO a mogamulizumab hatóanyagot tartalmaz, amely a monoklonális antitesteknek nevezett gyógyszerek csoportjához tartozik. A mogamulizumab azokat a daganatos sejteket célozza meg, amelyeket később az immunrendszer (a szervezet védőrendszere) elpusztít.

Ez a gyógyszer a mikózis fungoidesben és Sézary-szindrómában, vagyis a bőr T-sejtes limfómának nevezett ráktípusban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható. A gyógyszer olyan betegek kezelésére alkalmas, akiket korábban legalább egyszer kezeltek már egy másik gyógyszerrel, akár szájon át, akár injekció formájában adva.

#### **2. Tudnivalók a POTELIGEO alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a POTELIGEO-t:**

- ha allergiás a mogamulizumabra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére (lásd 6. pont).

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

##### **A POTELIGEO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:**

- ha bármikor súlyos bőrreakciót tapasztalt ezzel a gyógyszerrel.
- ha infúzióval összefüggő reakciót tapasztalt ezzel a gyógyszerrel (az infúzióval összefüggő reakció lehetséges tüneteit a 4. pont sorolja fel).
- ha humán immundeficiencia vírus (HIV), herpes, illetve citomegalovírus (CMV) által okozott fertőzésben, B vagy C hepatitis-fertőzésben vagy egyéb folyamatban lévő fertőzésben szenved.
- ha saját sejtjeivel vagy donortól származó sejtekkel végzett őssejt-transzplantáción esett át vagy ezt tervezi.
- ha egy előző kezelés következtében tumorlízis-szindrómában szenved (a rákos sejtek elpusztításával járó szövődmény).
- ha szívbeteg.

**Azonnal szóljon az infúziót beadó személynek, illetve azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a POTELIGEO infúzió ideje alatt vagy után mellékhatást tapasztal.**

**Azonnal szóljon a kezelőorvosának, ha a 4. részben felsorolt súlyos mellékhatások egyikét tapasztalja a POTELIGEO-kezelés megkezdése után.**

#### **Egyéb gyógyszerek és a POTELIGEO**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

#### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

#### **Terhesség és szoptatás**

A POTELIGEO-nak a terhesség vagy szoptatás ideje alatti alkalmazásának hatásai egyelőre nem ismertek. A gyógyszer hatásmechanizmusa miatt káros lehet a gyermekére nézve, ha azt a terhesség vagy a szoptatás ideje alatt alkalmazzák.

Ha Ön teherbe eshet, a kezelés ideje alatt és befejezése után legalább hat hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell használnia.

Ha Ön szoptat, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szabad-e szoptatnia a POTELIGEO-kezelés ideje alatt vagy után.

Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha terhes vagy szoptat, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve ha terhességet tervez.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a POTELIGEO befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor a gyógyszer néhány személynél fáradtságot okozhat, ezért ezen tevékenységek végzése közben mindaddig elővigyázatosság szükséges, amíg nem biztos abban, hogy a gyógyszer nem hat Önre hátrányosan.

#### **A POTELIGEO nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a POTELIGEO-t?**

Az Önnek beadandó POTELIGEO adagot a kezelőorvosának kell kiszámítania az Ön testtömege alapján. A javasolt adag 1 mg POTELIGEO testtömeg-kilogrammonként.

A POTELIGEO-t vénába adják be (intravénás infúzióban) legalább 60 perc alatt. Kezdetben az infúziót hetente egyszer adják be, majd az első 5 adag beadása után már csak minden második héten egyszer. A kezelést folyamatosan kell kapnia, hacsak nem alakulnak ki Önnél súlyos mellékhatások, vagy a T-sejtes bőr limfóma rosszabbodni nem kezd.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Súlyos mellékhatások**

**Azonnal szöjjon a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, vagy kérjen orvosi ellátást, ha a POTELIGEO-kezelés megkezdése után az alábbi jeleket és tüneteket tapasztalja:**

**Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):**

- hidegrázás, hányinger vagy hányás, fejfájás, sípoló légzés, viszketés, bőrpír, bőrkiütés, szédülés vagy gyengeség, légzési nehézség és láz. Ezek infúzióval összefüggő reakcióra utalhatnak. Ha ez megtörténik, előfordulhat, hogy az infúziót le kell állítani, és Önnek további kezelésre lehet szüksége. A tünetek megszűnése után a POTELIGEO alkalmazása a szokott módon, de lassabban folytatható. A kezelőorvosa leállíthatja a POTELIGEO-kezelést, ha az Ön reakciója súlyos.
- fertőzésre utaló jelek, így például láz, izzadás vagy hidegrázás, influenzaszerű tünetek, torokfájás vagy nyelési nehézség, köhögés, légszomj, hasi fájdalom, hányinger vagy hányás, hasmenés, nagyon rossz közérzet.
- bőrkiütés (amely súlyossá is válhat) vagy szájüregi fekély. Néhány olyan betegnél, akik más típusú rákos betegség kezelésére kapták a POTELIGEO-t, bőrfájdalom/égő érzés, viszketés, a bőr felhólyagosodása/hámlása, a szájon, az ajkakon vagy a nemi szerveken kialakuló fekély fordult elő, melyek egy súlyos bőrreakció, például Stevens–Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális nekrolízis (amely 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érintett) esetleges jelei lehetnek.

**Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- láz, hidegrázás, hányinger, hányás, zavartság, légszomj, görcsrohamok, szabálytalan szívverés, sötét vagy zavaros vizelet, szokatlan fáradtság és/vagy izom- vagy ízületi fájdalom. A rákos sejtek elpusztítása és a szervezet erre adott reakciója nagyon ritkán tumorlízis-szindrómának nevezett problémához vezethet.
- mellkasi fájdalom, légszomj, gyors vagy lassú szívverés, izzadás, szédülés, hányinger vagy hányás, gyengeség, ájulásközeli érzés, rossz közérzet. Bár valószínűleg nem ez a gyógyszer okozza, ezek a jelek szívbetegségre utalhatnak.

**Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:**

- ha őssejt-transzplantáción kell átesnie, előfordulhat, hogy ezt követően nehezen kezelhető szövődmények lépnek fel (graft-versus-host betegség). Lehetséges tünetek: bőrkiütések vagy a bőr felhólyagosodása, nem szűnő hányinger vagy hasmenés, hasfájás vagy hányás, ízületi fájdalom vagy ízületi merevség, száraz vagy irritált szemek vagy homályos látás, szájüregi fekélyek, irritáció vagy fájdalom, nem szűnő köhögés vagy légzési nehézség, a nemi szervek érzékenysége, sárgaság, sötét vizelet, bármilyen vizenyő.

**Egyéb mellékhatások**

Ha Önnél bármilyen egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ezek a következők lehetnek:

**Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):**

- Kimerültség (fáradtság)
- Székrekedés
- Láb- vagy bokaduzzanat
- Fejfájás

**Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- A vörösvértestek számának csökkenése (anémia)
- Csökkent vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- Csökkent fehérvérsejtszám (neutropénia és leukopénia) vagy limfocitaszám
- Vérvizsgálatnál kimutatott, emelkedett májenzimszintek
- A pajzsmirigy alulműködése

**Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Májgyulladás (hepatitis)

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a POTELIGEO-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Elkészített/hígított oldat: Azonnal használja fel, vagy tárolja a hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) és 24 órán belül használja fel.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bomlásra utaló jeleket, így például részecskéket vagy elszíneződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a POTELIGEO?**

- Egy injekciós üveg 20 mg mogamulizumabot tartalmaz 5 ml koncentrátumban, ami 4 mg/ml-nek felel meg.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát, glicin, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pontot („A POTELIGEO nátriumot tartalmaz”).

### **Milyen a POTELIGEO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A POTELIGEO tiszta, színtelen oldat. A csomagolás egy injekciós üveget tartalmaz, amelyben 5 ml, oldatos infúzió készítéséhez való koncentrátum van.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

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

### **Gyártó**

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.