

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 20 mg mogamulizumaba (*mogamulizumab*) 5 ml, kas atbilst 4 mg/ml.

Mogamulizumabs tiek ražots Ķīnas kāmjā olšūnās, izmantojot rekombināto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

POTELIGEO ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir fungoīdā mikoze (*Mycosis fungoides*; MF) vai Sezari sindroms (SS) un kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku terapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi vēža ārstēšanā, un šīs zāles drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti vidē, kurā ir pieejams reanimācijas aprīkojums.

Devas

Ieteicamā deva ir 1 mg/kg mogamulizumaba, ievadot intravenozas infūzijas veidā vismaz 60 minūšu laikā. Zāles jāievada vienu reizi nedēļā pirmā 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā, kam seko infūzijas ik pēc divām nedēļām katra turpmākā 28 dienu cikla 1. un 15. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

POTELIGEO jāievada 2 dienu laikā no plānotās devas ievadīšanas dienas. Ja deva tiek izlaista vairāk nekā 2 dienas, nākamā deva jāievada, cik drīz vien iespējams, un pēc tam jāatsāk dozēšanas grafiks, lietojot dotās devas jaunajās grafika dienās.

Pirmajai POTELIGEO infūzijai ieteicama premedikācija ar pretvairā un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas reakcija uz infūziju, veiciet premedikāciju arī turpmākajām POTELIGEO infūzijām.

Devas izmaiņas

Ādas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem mogamulizumabu, ir bijuši zāļu izraisīti izsitumi (zāļu izsitumi), kas dažos gadījumos bija smagi un/vai nopietni.

- 2. vai 3. pakāpes (zāļu izraisītu) izsitumu gadījumā (vidēji smagi vai smagi) ārstēšana ar mogamulizumabu jāpārtrauc, un izsitumi atbilstoši jāārstē, līdz ir uzlabošanās līdz 1. vai mazākai pakāpei (viegli), kad ārstēšanu ar mogamulizumabu var atsākt.
- Dzīvībai bīstamu (4. pakāpe) izsitumu gadījumā ārstēšanu ar POTELIGEO pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

- Viegļu līdz smagu (1.–3. pakāpes) ar infūziju saistītu reakciju gadījumā ārstēšana ar POTELIGEO uz laiku jāpārtrauc un jāārstē simptomi. Atsākot infūziju pēc simptomu izzušanas, infūzijas ātrums jāsamazina par vismaz 50%. Ja reakcija atkārtojas, jāapsver infūzijas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Dzīvībai bīstamu (4. pakāpe) ar infūziju saistītu reakciju gadījumā ārstēšana ar POTELIGEO pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

POTELIGEO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, devas pielāgošana pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. POTELIGEO nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

POTELIGEO paredzēts intravenozai lietošanai. Tas jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā vismaz 60 minūšu laikā. Ar infūziju saistītu reakciju gadījumā skatīt iepriekš sniegtos norādījumus.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ādas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem mogamulizumabu, ir bijuši zāļu izraisīti izsitumi (zāļu izsitumi), kas dažos gadījumos bija smagi un/vai nopietni.

Ievadot mogamulizumabu pacientiem ar T-šūnu limfomu, kas nebija MF vai SS, klīnisko pētījumu laikā un arī pēcreģistrācijas periodā mazāk nekā 1% pacientu ziņots par smagām ādas reakcijām, to skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisko epidermas nekrolīzi (TEN); dažos no šiem gadījumiem ziņots par letālu iznākumu. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas simptomi vai pazīmes, kas liecina par SJS vai TEN. Ja šādi simptomi rodas, POTELIGEO lietošana jāpārtrauc un terapiju nedrīkst atsākt, kamēr netiek izslēgts SJS vai TEN, un ādas reakcija nav samazinājusies līdz 1. vai mazākai pakāpei. Ja rodas SJS/TEN, jānozīmē atbilstoša terapija. Informāciju par devas izmaiņām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar mogamulizumabu, novērotas akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas

(ISR). Smaguma ziņā ISR bija pārsvarā vieglas vai vidēji smagas, lai gan saņemti daži ziņojumi par smagām (3. pakāpes) reakcijām. Lielākā daļa ISR radās pirmās infūzijas laikā vai drīz pēc tam (visas 24 stundu laikā pēc ievadīšanas), un turpmākās ārstēšanas laikā to sastopamība samazinājās.

Pacienti rūpīgi jākontrolē infūzijas laikā un pēc infūzijas. Ja rodas anafilaktiska reakcija, mogamulizumaba lietošana nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša terapija.

Ja rodas ISR, infūzija jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniskā aprūpe. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt lēnākā ātrumā. Informāciju par premedikāciju un devas izmaiņām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Infekcijas

Pacientiem ar MF vai SS, kuri tiek ārstēti ar mogamulizumabu, ir paaugstināts smagu infekciju un/vai vīrusu reaktivācijas risks. Mogamulizumaba kombinācija ar sistēmiskām imūnmodulējošām zālēm vai citām licencētām MF vai SS terapijām nav pētīta, un tādēļ tā nav ieteicama, it īpaši ņemot vērā smagu infekciju risku pacientiem, kuri ārstēti ar mogamulizumabu. Ārstēšanas ar mogamulizumabu laikā var lietot lokālos steroidus vai sistēmiskus kortikosteroīdus mazās devās; tomēr vienlaicīga lietošana ar sistēmiskiem imūnsupresīviem līdzekļiem var paaugstināt smagu infekciju un/vai vīrusu reaktivācijas risku. Pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāārstē.

Pirms ārstēšanas ar mogamulizumabu uzsākšanas ir jāpārbauda, vai pacientiem nav B hepatīta infekcija. Par pacientiem, kuriem tests uzrāda pozitīvu pašreizējo/iepriekšējo B hepatīta infekciju, ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir zināšanas par B hepatīta ārstēšanu, lai saņemtu informāciju par atbilstošiem pasākumiem pret B hepatīta reaktivāciju.

Alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT) komplikācijas pēc mogamulizumaba lietošanas

Pacientiem ar T-šūnu limfomu, kas nav MF vai SS, kuri saņēmuši alogēnu HSCT pēc mogamulizumaba lietošanas, ir ziņots par komplikācijām, to skaitā smagu transplantāta reakciju pret saimnieku (*graft versus host disease*, GVHD).

Ja mogamulizumabs tiek ievadīts īsā laika periodā (apmēram 50 dienas) pirms HSCT, ziņots par augstāku transplantācijas komplikāciju risku. Pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai laikus pamanītu ar transplantāciju saistītu komplikāciju pazīmes.

Ārstēšanas ar mogamulizumabu drošums pēc autologas vai alogēnas HSCT nav pētīts.

Tumora līzes sindroms

Pacientiem, kuri saņēma mogamulizumabu, novērots tumora līzes sindroms (*tumour lysis syndrome*, TLS). TLS visbiežāk tika novērots pirmajā ārstēšanas mēnesī. Pacientiem ar strauji proliferējošu audzēju un augstu audzēja slodzi pastāv TLS risks. Pacienti rūpīgi jākontrolē, veicot atbilstošus elektrolītu stāvokļa, hidratācijas un nieru darbības laboratoriskos un klīniskos testus, it īpaši pirmajā ārstēšanas mēnesī, un jāārstē saskaņā ar labāko medicīnisko praksi. TLS ārstēšana var ietvert agresīvu hidratāciju, elektrolītu noviržu korekciju, antihiperurikēmijas terapiju un atbalstošu aprūpi.

Sirds darbības traucējumi

Klīniskajā pētījumā vienam pacientam ar MF/SS, kurš saņēma mogamulizumabu, novērots akūts miokarda infarkta gadījums. Klīniskā pētījuma pacientiem ar citām T-šūnu limfomām ziņots par stresa kardiomiopātiju (viens gadījums) un akūtu miokarda infarktu (viens gadījums). Pacientiem bija slimības vēsture, kas ietvēra dažādus riska faktorus. Pacienti, kuriem ir ar sirds slimību saistīti riska faktori, jākontrolē un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Lielo šūnu transformācija (*large cell transformation*, LCT)

Pieejamie dati par pacientiem ar LCT ir ierobežoti.

Citi

Mogamulizumabu nedrīkst ievadīt subkutāni vai intramuskulāri, intravenozas trieciendevas vai

intravenozas bolus devas veidā.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija katrā devā, būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar POTELIGEO laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par mogamulizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Lai gan mogamulizumabs šķērso placentāro barjeru *cynomolgous* pērtiķiem, izņemot farmakoloģisko ietekmi uz augļiem, pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no mogamulizumaba lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mogamulizumabs izdalās cilvēka pienā. Ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās mātes pienā pirmajās dienās pēc dzimšanas, kas drīz pēc tam samazinās līdz zemām koncentrācijām; tādēļ šajā īsajā laikā nevar izslēgt risku bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Pēc tam POTELIGEO var lietot bērna barošanas ar krūti laikā, ja tas ir klīniski nepieciešams.

Fertilitāte

Klīniskie dati par mogamulizumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Īpaši pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu mogamulizumaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos *cynomolgous* pērtiķiem netika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mogamulizumabs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc mogamulizumaba lietošanas var rasties nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija pneimonija, pireksija, ar infūziju saistīta reakcija un celulīts.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija ar infūziju saistītas reakcijas un izsitumi (zāļu izsitumi); lielākā daļa no šīm reakcijām nebija nopietnas un tām bija 1. vai 2. pakāpe.

Smagas nevēlamās blakusparādības ietvēra 4. pakāpes elpošanas mazspēju (1,1%), un 5. pakāpes reakcijas bija polimiozīts un sepse (katra 0,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijām, kuras definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma POTELIGEO (N=184)

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, neitropēnija, leikopēnija, trombocitopēnija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotireoze
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Aizcietējums, caureja, slikta dūša, stomatīts
	Bieži	Vemšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, perifēra tūska, pireksija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Akūts hepatīts, hepatīts
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Infekcijas ^a
	Bieži	Augšējo elpceļu infekcija
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ļoti bieži	Ar infūziju saistīta reakcija
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, samazināts limfocītu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Tumora līzes sindroms
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Zāļu izsitumi (to skaitā izsitumi uz ādas)

^a Folikulīts, celulīts, kandidoze, pneimonija, sepse, ādas infekcija, *otitis externa*, *Herpes zoster*, stafilokoku ādas infekcija, urīnceļu infekcija, *Herpes simplex* un citomegalovīruss.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ādas reakcijas

Pacientiem, kuri saņēma POTELIGEO, bija zāļu izraisīti izsitumi (zāļu izsitumi), kas dažos gadījumos bija smagi un/vai nopietni. Vairums ar ārstēšanu saistīto ādas reakciju bija 1. vai 2. pakāpes reakcijas, un ≥ 3 . pakāpes zāļu izraisīti izsitumi radās 4,3% pacientu. Zāļu izraisītiem izsitumiem un izsitumiem latentuma tendence līdz notikuma sākumam netika noteikta; bija sastopami gan agrīni, gan vēlīni notikumi.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas tika novērotas 33% pacientu, kuri ārstēti ar POTELIGEO. Vairums ar ārstēšanu saistīto reakciju bija 1. vai 2. pakāpes reakcijas un radās pirmās infūzijas laikā vai īsi pēc tam. 4% pacientu bija smagas (3. pakāpes) reakcijas.

Ar infūziju saistītu reakciju sastopamība bija lielāka pēc pirmās infūzijas (28,8% pacientu), samazinoties līdz $\leq 3,8\%$ pacientu pēc divām vai vairāk infūzijām.

Infūzijas tika pārtrauktas aptuveni 6% pacientu, no kurām lielākā daļa (aptuveni 90%) tika pārtrauktas ārstēšanas ar mogamulizumabu pirmā cikla laikā.

Klīniskajā pētījumā 0761-010 mazāk nekā 1% pacientu pārtrauca ārstēšanu ar infūziju saistītu reakciju dēļ.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem ar MF vai SS ir paaugstināts nopietnu infekciju risks, kas saistīts ar dermālās integritātes izjaukšanu ādas slimību dēļ, kā arī ar ādu nesaistītu slimību imūnsupresīvo iedarbību, un ārstēšana ar mogamulizumabu var paaugstināt šo risku. Nopietnas infekcijas, to skaitā sepsi, pneimoniju un ādas infekcijas, novēroja 14,3% pacientu, kuri saņēma mogamulizumabu. Latentuma laiks līdz notikuma

sākumam pēc pirmās devas ievērojami atšķirās. Lielākā daļa pacientu atveseļojās no infekcijas. Klīniskajā pētījumā (0761-010) bija 2 ziņojumi par elpošanas mazspēju ar letālu iznākumu pacientiem ar smagu pneimoniju, kas radās vairāk nekā 9 mēnešus pēc ārstēšanas ar mogamulizumabu uzsākšanas.

Imūngenitāte

POTELIGEO lietošanas pacientiem ar pieaugušo T šūnu leikozi-limfomu vai ādas T-šūnu limfomu klīnisko pētījumu laikā pēc POTELIGEO infūzijas apmēram 14% pacientu (44 no 313 vērtējamiem pacientiem) bija ārstēšanas izraisīts pozitīvs anti-mogamulizumaba antivielu tests. Pacientu ar pozitīvu neitralizējošo antivielu atbildes reakciju nebija.

Drošums pēc pēdējās devas

No klīniskajā pētījumā 0761-010 iesaistītajiem 320 pacientiem, kuri bija pakļauti mogamulizumaba iedarbībai, 21 (6,6%) bija vismaz viena nopietna nevēlama zāļu blakusparādība (*serious adverse drug reaction*, SADR), kas radās 90 dienu laikā pēc pēdējās pētāmo zāļu ievadīšanas.

No šīm SADR, kas tika ziņotas vienam vai vairāk pacientiem, tika kodētas OSK sadaļās „Infekcijas un infestācijas (7 [2,2%] pacientu), „Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā (5 [1,6%] pacientu), „Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības” (4 [1,3%] pacientu), „Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi” (3 [0,9%] pacientu), „Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi” (2 [0,6%] pacientu) un „Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas” (2 [0,6%] pacientu). Saistībā ar visām atlikušajām OSK SADR tika ziņotas vienam pacientam (0,3%).

Drošuma profils, kas tika novērots 90 dienu laikā pēc pēdējās mogamulizumaba lietošanas dienas, atbilst drošuma profilam, kas tika novērots pētījumā ārstēšanas laikā.

Gados vecāki pacienti

Gados vecāku pacientu (≥ 65 gadi) drošuma profils vispārīgi atbilda pieaugušo pacientu drošuma profilam, izņemot ādas reakcijas un ar infūziju saistītas reakcijas, kas vecākiem pacientiem tika novērotas biežāk.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par mogamulizumaba pārdozēšanu nav. Pārdozēšanas gadījumā pacients, tajā skaitā viņa organisma stāvokļa galvenie rādītāji, rūpīgi jākontrolē (vismaz 1 stundu) un, ja nepieciešams, jānozīmē balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulātori, monoklonālas antivielas
ATĶ kods: L01FX09

Darbības mehānisms

Mogamulizumabs ir defukozilēts humanizēts IgG1 kappa imūnglobulīns, kas selektīvi saistās ar CCR4, G-proteīnu saistītu receptoru CC hemokīniem, kas iesaistīti limfocītu transportēšanā uz dažādiem orgāniem, ieskaitot ādu, kā rezultātā samazinās mērķa šūnu skaits. CCR4 ir ekspresēts uz dažu vēža šūnu virsmām, ieskaitot T-šūnu ļaundabīgos audzējus, piemēram, MF un SS, kuru gadījumā

ir raksturīga CCR4 ekspresija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Mogamulizumaba efektivitāte pacientu ar fungoīdo mikozi (MF) vai Sezarī sindromu (SS) ārstēšanā tika noteikta 3. fāzes, daudzcentru, atklātā klīniskajā pētījumā (0761-010) 372 pieaugušiem pacientiem, kuri tika randomizēti attiecībā 1:1 ārstēšanai ar mogamulizumabu vai vorinostatu. Katrā grupā iekļāva 186 pacientus. Mogamulizumaba infūziju ievadīja 1 mg/kg devā vienu reizi nedēļā pirmā 28 dienu cikla laikā (1., 8., 15. un 22. dienā) un nākamajos 28 dienu ciklos 1. un 15. dienā. Vorinostats lietoja sākuma devā 400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā, sākot ar 28 dienu ciklu 1. dienu. Vorinostata grupas pacientiem, kuriem bija slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte, tika atļauts pāriet uz mogamulizumaba terapiju. Saskaņā ar 2016. gada decembra datiem grupu mainījušie pacienti saņēma ārstēšanu ar mogamulizumabu līdz 46 mēnešiem. Ārstēšana ar mogamulizumabu turpinājās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvām autoimūnām slimībām, metastāzēm centrālajā nervu sistēmā un medicīniskajiem stāvokļiem, kuru ārstēšanai bija nepieciešami sistēmiskie kortikosteroīdi vai citi imūnsupresīvi līdzekļi, vai pacienti ar aktīvu infekciju, tai skaitā HIV vai B vai C hepatītu, kurai bija nepieciešama terapija. Tika izslēgti arī pacienti ar ECOG funkcionālo stāvokli ≥ 2 . Pētījuma sākotnējā stāvoklī 38% bija IB-II slimības stadija, 10% III stadija, 52% IV stadija. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti neatkarīgi no sākotnējā stāvoklī noteiktā CCR4 ekspresijas līmeņa ādas biopsijā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu, izmantojot globālos saliktos atbildes reakcijas kritērijus, kuros ņemti vērā visi potenciāli skartie slimības segmenti (āda, asinis, limfmezgli un iekšējie orgāni). Atbildes reakcija ādā un asinīs tika novērtēta ik pēc 4 nedēļām. Atbildes reakcija limfmezglos un iekšējos orgānos tika novērtēta pēc 4 nedēļām, pēc tam ik pēc 8 nedēļām pirmajā gadā un pēc tam ik pēc 16 nedēļām.

Visiem pacientiem bija histoloģiski apstiprināta fungoīdā mikoze (MF) diagnoze, 56,5% un 53,2% vai Sezarī sindroma (SS) diagnoze, 43,5% un 46,8% attiecīgi mogamulizumaba un vorinostata grupā, un bija saņemta vismaz viena iepriekšēja sistēmiska terapija. Visbiežākās iepriekšējās sistēmiskās terapijas, ko lietoja pacienti Eiropā, bija beksarotīns (70%), interferons (59%), metotreksāts (49%), ekstrakorporālā fotoferēze (*extracorporeal photopheresis*, ECP) (31%) un gemcītabīns/gemcītabīna terapijas shēma (28%).

Mogamulizumaba iedarbības ilguma mediāna bija 5,6 mēneši (diapazons: <1 līdz 45,3 mēneši). 56% pacientu saņēma mogamulizumabu vismaz 6 ciklus, un 25% pacientu saņēma mogamulizumabu vismaz 12 ciklus.

Skrīninga laikā pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (no 25 līdz 101 gadam), 49,5% bija 65 gadus veci vai vecāki, un 58,1% bija vīrieši.

CCR4 ekspresija tika novērtēta retrospektīvi ādas biopsijās pirms ārstēšanas (formālīnā fiksēti un parafīnā ievietoti paraugi), izmantojot imūnhistoķīmiju. Mogamulizumaba grupā CCR4 ekspresijas līmeņi sākotnējā stāvoklī bija pieejami 75% pacientu (N = 140). CCR4 tika konstatēts $\geq 1\%$ limfocītu 100% pacientu, un 96% (134/140) CCR4 tika konstatēts $\geq 10\%$ ādas limfocītu.

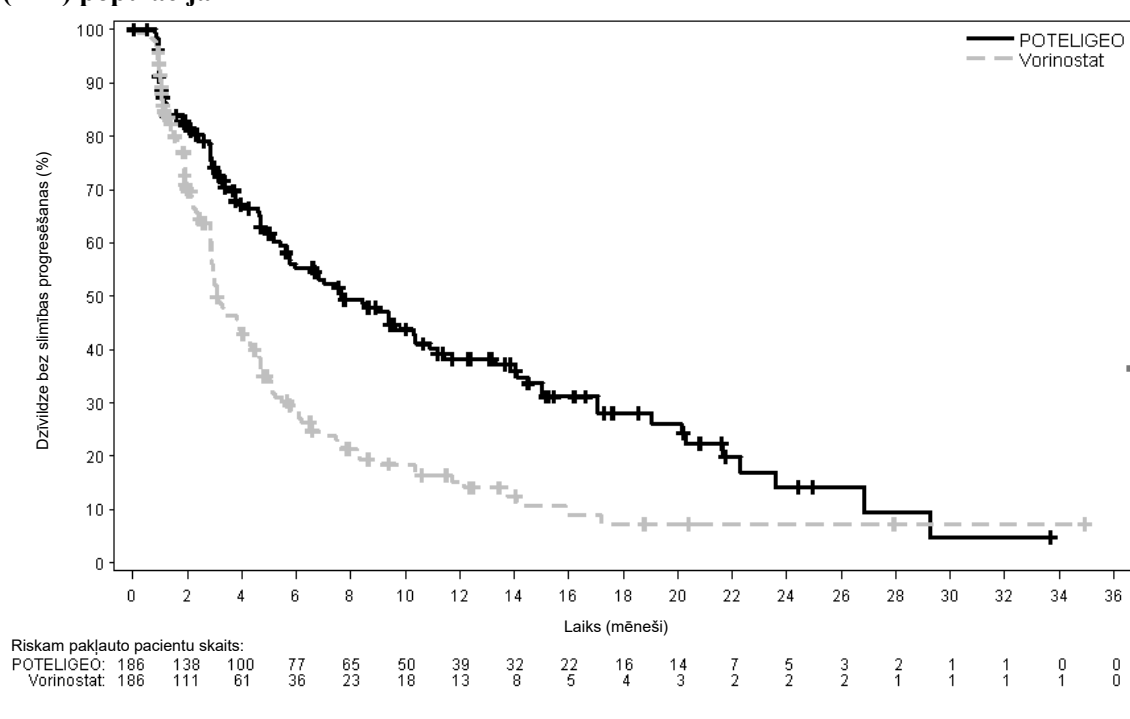
No pacientiem, kuri tika randomizēti vorinostata grupā, 136 pacienti (73,1%) pētījuma laikā pārgāja uz mogamulizumaba grupu. Pāriešanas uz mogamulizumaba grupu iemesli bija slimības progresēšana (109 pacienti) un ārstēšanas nepanesība (27 pacienti). Saskaņā ar 2016. gada decembra datiem mogamulizumaba infūziju skaits, kas tika ievadītas grupas mainījušiem pacientiem, svārstījās no 1 līdz 94 (līdz 46 ārstēšanas mēnešiem).

6, 12, 18 un 24 mēnešus pēc randomizētās ārstēšanas uzsākšanas dzīvo pacientu bez slimības progresēšanas procentuālais īpatsvars bija lielāks mogamulizumaba grupā (55,3%, 38,3%, 28,0% un attiecīgi 14,1%), salīdzinot ar vorinostatu (28,8%, 15,3%, 7,2% un attiecīgi 7,2%). PFS mediāna mogamulizumaba grupā bija 7,70 mēneši (95% TI: 5,67; 10,33) un 3,10 mēneši vorinostata grupā

(95% TI: 2,87; 4,07) ar attiecīgu riska attiecību 0,53 (95% TI: 0,41; 0,69), $p < 0,0001$ (divpusējs, stratificēts *log rank tests*).

Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) līkne PFS redzama 1. attēlā.

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc pētnieka novērtējuma Kaplāna-Meijera līkne (ITT) populācijā



Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija kopējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate, ORR*), ORR pēc grupu maiņas, atbildes reakcijas ilgums (*duration of response, DOR*) un Skindex-29 simptomu un funkcionālo skalu izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, kā arī FACT-G Vēža terapijas vispārīgā funkcionālā novērtējuma (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G*) skalas fiziskās un funkcionālās labklājības domēna izmaiņas no sākotnējā stāvokļa.

Kopējā atbildes reakcija tika ziņota kā salikts rādītājs no mērījumiem katrā segmentā, un atbildes reakcija bija jāpierāda divos secīgos kopējos slimības novērtējumos (vismaz 8 nedēļu intervālā pirmajā gadā un 16 nedēļu intervālā pēc tam), lai to apstiprinātu. Pacienti tika iekļauti konkrēta segmenta analizē, ja viņiem bija slimības šajā segmentā sākotnējā stāvoklī vai arī attiecīgajam segmentam bija atbildes reakcijas novērtējums pēc sākotnējā stāvokļa.

2. tabulā apkopotas ORR un DOR, kā arī atbildes reakcija katrā segmentā. Pētījumā pierādīja statistiski nozīmīgu ORR un atbildes reakcijas katrā segmenta uzlabošanos asinīs, ādā un limfmezglos, salīdzinot ar vorinostat. Iekšējo orgānu atbildes reakciju nevarēja novērtēt ierobežotu efektivitātes datu dēļ pētāmām personām ar iekšējo orgānu iesaistīšanos; mogamulizumaba ieguvuma un riska attiecība pētāmām personām ar iekšējo orgānu iesaistīšanos pašlaik nav noteikta datu trūkuma dēļ.

2. tabula. Atbildes reakcija randomizētās ārstēšanas periodā klīniskajā pētījumā 0761-010 (ārstēšanai paredzētie)

	Mogamulizumabs N=186	Vorinostats N=186
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (apstiprināta CR + PR, %)	28,0	4,8
95% TI	(21,6; 35,0)	(2,2; 9,0)
P-vērtība ^a	<0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)		
Mediāna (95% TI)	14,1 (9,4; 19,2)	9,13 (4,7;-)
Atbildes reakcija katrā segmentā		
Asinis	n=124	n=125
Atbildes reakcijas rādītājs (apstiprināta CR + PR, %)	66,9	18,4
95% TI	(57,9; 75,1)	(12,0; 26,3)
P-vērtība ^a	<0,0001	
Āda	n=186	n=186
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (apstiprināta CR + PR, %)	41,9	15,6
95% TI	(34,8; 49,4)	(10,7; 21,6)
P-vērtība ^a	<0,0001	
Limfmezgli	n=136	n=133
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (apstiprināta CR + PR, %)	15,4	3,8
95% TI	(9,8; 22,6)	(1,2; 8,6)
P-vērtība ^a	0,0008	
Iekšējie orgāni	n=6	n=4
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (apstiprināta CR + PR, %)	0	0
95% TI	(0,0; 45,9)	(0,0; 60,2)

Piezīme: kopējais atbildes reakcijas rādītājs pamatojas uz globālo salikās atbildes reakcijas (*Global Composite Response*) rezultātu.

^a: P-vērtība tika iegūta no Kohrana-Mantela-Henzela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testu, kas koriģēts pēc slimības veida, slimības stadijas un reģiona.

TI=ticamības intervāls; CR=pilnīga atbildes reakcija; PR=daļēja atbildes reakcija.

Ārstēšana ar mogamulizumabu izraisīja 8 apstiprinātas pilnīgas atbildes reakcijas (visu skarto segmentu pilnīga attīrīšanās), salīdzinot ar 0 pacientiem vorinostata grupā: 4 no šiem 8 pacientiem sākotnēji tika randomizēti mogamulizumaba grupā, un 4 pētījuma laikā pārgāja uz mogamulizumaba grupu. Četrdesmit vienam no 136 grupu mainījušiem pacientiem (30,1%), lietojot mogamulizumabu, bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija.

Efektivitātes dati pacientiem ar zemu (<10%) CCR4 ekspresiju ādā ir ierobežoti. Klīniskajā pētījumā 0761-010 bija 10/290 novērtējami pacienti ar CCR4 ekspresiju <10%, no kuriem 6 tika randomizēti mogamulizumaba grupā, bet 4 vorinostata grupā un pēc tam pārgāja uz mogamulizumaba grupu. Šiem 10 pacientiem ar zemu (<10%) CCR4 ekspresiju netika novērotas apstiprinātas atbildes reakcijas. Segmentu atbildes reakcijas tika novērotas 3 no 10 novērtējamajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar mogamulizumabu randomizētajā vai pārejas fāzē.

Pacientiem ar IB/II slimības stadiju, kuri ārstēti ar mogamulizumabu, bija apstiprināta ORR 17,6%, salīdzinot ar 8,3% vorinostata grupā, un atbildes reakcijas segmentu līmenī (asinis, āda, limfmezgli) bija augstāks nekā ar vorinostatu ārstētiem pacientiem (3. tabula). Kopumā dzīvildzes bez slimības progresēšanas perioda mediāna pacientiem ar IB/II slimības stadiju, kuri ārstēti ar mogamulizumabu, bija 4,7 mēneši, salīdzinot ar 3,9 mēnešiem ar vorinostatu ārstētiem pacientiem (4. tabula). Pacientiem ar IB/II slimības stadiju, ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu, kuriem bija atbildes reakcija, un datu nepilnīgumu, nevar izdarīt secinājumus par atbildes reakcijas ilgumu.

Laiks līdz atbildes reakcijai segmenta līmenī pacientiem ar IB/II stadiju bija aptuveni 3 mēneši, kas atbilst atbildes reakcijai kopējā ITT populācijā (aptuveni 3 mēneši). Ja pēc 3 mēnešu ārstēšanas

netika novērota segmenta līmeņa vai vispārējā atbildes reakcija, tika apsvērta ārstēšanas pārtraukšana.

3. tabula. Kopējā un segmentu līmeņa atbildes reakcija agrīnās slimības stadijās

	Mogamulizumabs	Vorinostats	Riska atšķirība (M vs. V)
Slimības stadija IB/II	N=68	N=72	
Kopējā atbildes reakcija (overall response rate, ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Segments:			
Asinis (n)	17	23	
Atbildes reakcijas rādītājs (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95% TI ^a	(23,0; 72,2)	(5,0; 38,8)	(-2,2; 57,1)
Āda (n)	68	72	
Atbildes reakcijas rādītājs (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95% TI ^a	(17,7; 40,1)	(11,1; 38,8)	(-8,3; 24,9)
Limfmezgli (n)	41	40	
Atbildes reakcijas rādītājs (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95% TI ^a	(2,7; 23,1)	(0,1; 13,2)	(-14,3; 28,6)

M=mogamulizumabs, V=vorinostats.

4. tabula. Dzīvildze bez slimības progresēšanas (Progression Free Survival, PFS) pēc ārstēšanas grupas un slimības stadijas (randomizētais ārstēšanas periods)

	Mogamulizumabs	Vorinostats	P vērtība
PFS, mēneši			
ITT populācija	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=ārstēšanai paredzētā.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus mogamulizumabam visās pediatriiskās populācijas ādas T-šūnu limfomas (*cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) apakšgrupās (MF un SS ir CTCL apakštipi). Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Mogamulizumaba farmakokinētika (FK) tika novērtēta pieaugušiem pacientiem ar T-šūnu leikozilimfomu (ATL) un CTCL devu diapazonā no 0,01 līdz 1 mg/kg, lietojot vairākas mogamulizumaba devas katru nedēļu vai ik pēc 2 nedēļām, un iekļāva ieteicamo 1,0 mg/kg devu un shēmu (pirmā 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. diena un turpmāko 28 dienu ciklu 1. un 15. diena). Populācijas FK analīze ietvēra 444 pacientus, kuri saņēma mogamulizumabu sešos klīniskajos pētījumos. Mogamulizumaba iedarbība palielinājās proporcionāli devai, lietojot devu diapazonā no 0,1 līdz 1,0 mg/kg.

Uzsūkšanās

Mogamulizumaba devas ievada intravenozā veidā, un tādēļ tas ir tūlītēji un pilnībā biopieejams.

Izklīde

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, ģeometriskais vidējais [% variāciju koeficients (CV%)] centrālais izklīdes tilpums (Vc) bija 3,57 l (20,1%).

Biotransformācija

Mogamulizumaba metabolisma ceļš nav raksturots. Sagaidāms, ka mogamulizumabs, tāpat kā endogēnais IgG, katabolisma ceļā noārdīsies līdz nelieliem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, ģeometriskais vidējais [% variāciju koeficients [CV%]] klīrenss (CL) ir 12,0 ml/h (83,7%), un ģeometriskais vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 17 dienas (65,5%).

Linearitāte un akumulācija

Mogamulizumabam ir lineāra FK devu robežās no 0,01 mg/kg līdz 1 mg/kg. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, mogamulizumaba stabila stāvokļa koncentrācijas tika sasniegtas pēc 12 atkārtotas dozēšanas nedēļām, ja tas tika ievadīts, lietojot ieteicamo shēmu, un sistēmiskā uzkrāšanās bija 1,7 reizes lielāka. Jaudas modeļa analīzē netika novērota novirze no devas proporcionalitātes.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz mogamulizumaba klīrensu tika novērtēta pēc populācijas FK analīzes pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCl] no 60 līdz 89, n=157), vidēji smagiem (CrCl no 59 līdz 30, n=80) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl mazāks par 30 ml/min, n=2). Klīniski nozīmīgas mogamulizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību neatklāja.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz mogamulizumaba klīrensu tika novērtēta populācijas FK analīzē pacientiem ar viegliem (kopējais bilirubīns [TB] mazāks vai vienāds ar normas augšējo robežu [NAR] un ASAT lielāks par NAR vai TB no mazāk kā 1 līdz 1,5 reizēm virs NAR un jebkuru ASAT; n= 80) vai vidēji smagiem (TB no 1,5 līdz 3 reizēm lielāks par NAR un jebkuru ASAT; n=3) aknu darbības traucējumiem. Klīniski nozīmīgas mogamulizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību neatklāja. Mogamulizumabs nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (TB vairāk nekā 3 reizes lielāks par NAR un jebkuru ASAT).

Citas īpašas pacientu grupas

Populācijas FK analīzēs tika novērtēta dažādu kovarianču ietekme uz mogamulizumaba FK. Klīniski nozīmīgas ietekmes uz mogamulizumaba CL nebija šādiem faktoriem: vecums (diapazons: no 22 līdz 101 gadam), dzimums, etniskā piederība (izņemot japāņus, ierobežoti dati ir pieejami citās etniskās populācijās), nieru darbības traucējumi, viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, slimības apakštīps (fungoīdā mikoze (MF) vai Sezarī sindroms (SS)), CCR4 ekspresijas pakāpe vai ECOG statuss, lai gan jāņem vērā, ka pacienti ar ECOG FS ≥ 2 tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Efektivitāte

Iedarbības-atbildes reakcijas analīze liecināja, ka efektivitāte nekorelēja ar mogamulizumaba iedarbību galvenajā pētījumā. Efektivitāte, kas tika noteikta pēc PFS uzlabošanās, pamatojoties uz pētnieku novērtējumu, nebija saistīta ar palielinātu mogamulizumaba iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Mogamulizumaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes pētījumi nav veikti. Īpaši pētījumi, lai novērtētu iespējamo ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos līdz 26 nedēļām ar dzimumnobriedušiem pērtiņiem netika novērota mogamulizumaba toksiska ietekme uz tēviņu un mātišu reproduktīvajiem orgāniem.

Dzīvnieku reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumos mogamulizumaba lietošana grūsnām *cynomolgous* pērtiņu mātītēm no organoģenēzes sākuma līdz dzemdību periodam neuzrādīja potenciālu embrija-augļa letalitāti, teratogenitāti vai augļa attīstības aizkavēšanos. Ir zināms, ka IgG molekulas šķērso placentāro barjeru, un mogamulizumaba koncentrācijas tika noteiktas augļa plazmā. Mogamulizumaba farmakoloģiskā aktivitāte tika novērota augļiem, ko apliecina CCR4 ekspresējošu

limfocītu skaita samazināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts
Glicīns
Polisorbāts 80
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Mogamulizumabu nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaikus ar citām zālēm tajā pašā intravenozajā sistēmā.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atvēršanas

POTELIGEO nesatur konservantu. Pēc atvēršanas zāles nekavējoties jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pēc infūzijas sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundu periodā istabas temperatūrā (25°C) istabas gaismā.

Šie laika ierobežojumi ietver infūzijas šķīduma uzglabāšanu infūzijas maisā infūzijas laikā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties.

Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, atbildību par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas uzņemas lietotājs un šis laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ar nosacījumu, ka atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml šķīduma 10 ml stikla flakonā (I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un noplēšamu polipropilēna vāciņu.

1 flakona iepakojums.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana

- Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda zāles, vai tajās nav daļiņas un vai nav mainījusies krāsa. POTELIGEO ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains šķīdums. Ja novēro saduļķojumu, krāsas izmaiņas vai daļiņas, flakons ir jāiznīcina.
- Nepieciešamo POTELIGEO tilpumu, kas nepieciešams infūzijas šķīduma sagatavošanai 1 mg/kg devai, jāaprēķina pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aseptiski jāievelk nepieciešamais POTELIGEO tilpums šļircē un jāpārnes uz infūzijas maisu, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Atšķaidītais šķīdums ir jāsamaisa, viegli apvēršot. Nekratīt. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 0,1 mg/ml līdz 3,0 mg/ml.
- Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā atlikušo neizlietoto zāļu daļu jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

Ievadīšana

- Atšķaidītais šķīdums ir saderīgs ar polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīna (PO) infūzijas maisiem.
- Nesajaukt vai neievadīt POTELIGEO kā infūziju kopā ar citām zālēm.
- POTELIGEO paredzēts tikai intravenozai lietošanai, un to nedrīkst ievadīt subkutāni, intramuskulāri, bolus devas vai intravenozas trieciendevas veidā.
- Ievadīt infūzijas šķīdumu vismaz 60 minūšu laikā, izmantojot intravenozu sistēmu, kas satur sterilu, 0,22 mikronu (vai līdzvērtīgu) sistēmas filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1335/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 22. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 1. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
mogamulizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 4 mg mogamulizumaba.
Viens 5 ml flakons satur 20 mg mogamulizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citronskābes monohidrāts, glicīns, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, sāļsskābe, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
20 mg/5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132 NP Hoofddorp

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1335/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
mogamulizumab
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/5 ml

6. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

POTELIGEO 4 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai mogamulizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir POTELIGEO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms POTELIGEO lietošanas
3. Kā POTELIGEO tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt POTELIGEO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir POTELIGEO un kādam nolūkam to lieto

POTELIGEO satur aktīvo vielu mogamulizumabu, kas ietilpst tā saukto monoklonālo antivielu zāļu grupā. Mogamulizumabs uzbrūk ļaundabīgā audzēja šūnām, kuras pēc tam iznīcina imūnā sistēma (organisma aizsardzība).

Šīs zāles lieto, lai ārstētu pieaugušos ar fungoīdo mikozi (*mycosis fungoides*) un Sezari (*Sézary*) sindromu; tie ir ļaundabīgo audzēju veidi, ko sauc par ādas T-šūnu limfomām. Šīs zāles ir paredzētas lietošanai pacientiem, kuri ir saņēmuši vismaz vienas iekšķīgi lietotas vai injicējamās zāles.

2. Kas Jums jāzina pirms POTELIGEO lietošanas

Nelietojiet POTELIGEO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mogamulizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms POTELIGEO lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums jebkad ir bijusi smaga ādas reakcija, lietojot šīs zāles;
- Jums jebkad ir bijusi reakcija uz šo zāļu infūziju (iespējamie reakcijas uz infūziju simptomi ir uzskaitīti 4. punktā);
- Jums ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV), herpes vīrusa, citomegalovīrusa (CMV) vai B vai C hepatīta infekcija, vai citas aktīvas infekcijas;
- Jums ir veikta vai ir plānota cilmes šūnu transplantācija, izmantojot Jūsu vai donora šūnas;
- Jums pēc iepriekšējās ārstēšanas ir bijis audzēja sabrukšanas sindroms (komplikācija, kas ir saistīta ar ļaundabīgā audzēja šūnu sabrukšanu);
- Jums ir sirds slimības.

Izstāstiet personai, kura Jums ievada infūziju, vai nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jums pēc jebkuras POTELIGEO infūzijas vai tās laikā attīstās reakcija.

Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums pēc POTELIGEO terapijas uzsākšanas rodas jebkura no 4. punktā uzskaitītajām nopietnajām blakusparādībām.

Citas zāles un POTELIGEO

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

POTELIGEO iedarbība grūtniecības un barošanas ar krūti laikā nav zināma. Ņemot vērā šo zāļu darbības mehānismu, tās var kaitēt Jūsu bērnam, ja tās tiek ievadītas Jūsu grūtniecības laikā vai laikā, kad barojat bērnu ar krūti.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums būs jāizmanto efektīva kontracepcijas metode terapijas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc šīs terapijas saņemšanas.

Ja barojat bērnu ar krūti, Jums jāpārrunā ar ārstu, vai varat barot bērnu ar krūti ārstēšanas ar POTELIGEO laikā vai pēc tam.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka POTELIGEO ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr šīs zāles dažiem cilvēkiem var izraisīt nogurumu, tādēļ jāievēro īpaša piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, līdz pārliecināties, ka šīs zāles Jūs neietekmē.

POTELIGEO satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā POTELIGEO tiek ievadīts

POTELIGEO daudzumu, kuru saņemsiet, aprēķinās Jūsu ārsts, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu. Ieteicamā deva ir 1 mg POTELIGEO uz kg ķermeņa masas.

POTELIGEO Jums tiks ievadīts vēnā (intravenozas infūzijas veidā) 60 minūšu laikā. Uzsākot terapiju, pirmās 5 devas Jums ievadīs vienu reizi nedēļā, pēc tam ik pēc 2 nedēļām. Terapija ir jāturpina, izņemot, ja Jums rodas smagas blakusparādības vai ādas T-šūnu limfoma progresē.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Izstāstiet savam ārstam vai medmātai vai nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jums pēc POTELIGEO lietošanas sākuma ir kāda no šīm pazīmēm un simptomiem:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drebuļi, slikta dūša un vemšana, galvassāpes, sēkšana, nieze, pietvīkums, izsitumi, reibonis vai ģīboņa sajūta, apgrūtināta elpošana un drudzis, kas var būt reakcijas uz infūziju pazīmes. Ja tā notiek, infūzija iespējams būs jāpārtrauc, un Jums var būt nepieciešama papildu ārstēšana. Kad simptomi izzūdīs, POTELIGEO parasti var turpināt ievadīt, taču tas jā dara lēnāk. Ārsts var pārtraukt POTELIGEO terapiju, ja Jūsu reakcija ir smaga;
- infekcijas pazīmes, to skaitā drudzis, svīšana vai drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, sāpošs kakls vai apgrūtināta rīšana, klepus, elpas trūkums, sāpes vēderā, slikta dūša vai vemšana, caureja vai ļoti slikta pašsajūta;
- izsitumi uz ādas (kas var kļūt smagas pakāpes) vai jēlumi mutē. Dažiem cilvēkiem, kuriem POTELIGEO ievadīja citu vēža veidu ārstēšanai, radās sāpīga āda/dedzināšanas sajūta, nieze,

čūlas uz ādas/lobīšanās, čūlas mutē vai uz lūpām vai dzimumorgāniem, kas var būt smagas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes, pazīmes (kas skar ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana, apjukums, elpas trūkums, krampji, neregulāra sirdsdarbība, tumšs vai duļķains urīns, netipisks nogurums un/vai muskuļu vai locītavu sāpes. Ļaundabīgā audzēja šūnu sabrukšana un organisma reakcija uz to retos gadījumos var izraisīt tā saukto audzēja sabrukšanas sindromu;
- sāpes krūškurvī, elpas trūkums, ātra vai lēna sirdsdarbība, svīšana, reibonis, slikta dūša vai vemšana, vājums, gīboņa sajūta un slikta pašsajūta. Lai gan maz ticams, ka to ir izraisījušas šīs zāles, tās var būt sirds slimības pazīmes.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ja Jums tiks veikta cilmes šūnu transplantācija, iespējams, ka Jums pēc tam var attīstīties komplikācijas (transplantāta reakcijas pret saimnieku), kas ir grūti ārstējamas. Simptomi var ietvert izsitumus uz ādas un čūlas, sliktu dūšu vai caureju, kas nepāriet, sāpes vēderā un vemšanu, sāpes locītavās vai locītavu stīvumu, sausas vai kairinātas acis vai neskaidru redzi, čūlas mutē, kairinājumu vai sāpes, klepu, kas nepāriet, un apgrūtinātu elpošanu, jutīgus dzimumorgānus, dzelti (kļūšana dzeltenam), tumšu urīnu un jebkādu pietūkumu.

Citas blakusparādības

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir citas blakusparādības. Tās var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- enerģijas trūkums (nogurums);
- aizcietējums;
- pietūkušas kājas un potītes;
- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija un leukopēnija) vai samazināts limfocītu skaits;
- asins analīzēs paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aknu iekaisums (hepatīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt POTELIGEO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts flakons: uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotais/atšķaidītais šķīdums: lietot nekavējoties vai uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) un izlietot 24 stundu laikā.

Nelietot šīs zāles, ja pamanāt kvalitātes pasliktināšanās pazīmes, piemēram, daļiņas šķīdumā vai krāsas maiņu.

Neizmest zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko POTELIGEO satur

- Viens flakons satur 20 mg mogamulizumaba 5 ml koncentrāta, kas atbilst 4 mg/ml.
- Citas palīgvielas ir citronskābes monohidrāts, glicīns, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, sāļsskābe un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu „POTELIGEO satur nātriju”.

POTELIGEO ārējais izskats un iepakojums

POTELIGEO ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Iepakojumā ir stikla flakons, kas satur 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. mēnesis}>.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.