KYOWA KIRIN

POTELIGEO 4 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

POTELIGEO 4 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Mogamulizumab in 5 ml Konzentrat. Dies entspricht 4 mg/ml.

Mogamulizumab wird mittels DNA-Rekombinationstechnik aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszente farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

POTELIGEO ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs eingeleitet und überwacht werden und sollte nur von medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld durchgeführt werden, in dem Reanimationsgeräte zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Mogamulizumab als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten. Die Anwendung erfolgt wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten 28-tägigen Zyklus. Anschließend erfolgen die Infusionen alle zwei Wochen an den Tagen 1 und 15 jedes nachfolgenden 28-tägigen Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.

POTELIGEO sollte innerhalb von 2 Tagen nach einem geplanten Termin verabreicht werden. Wird eine Dosis um mehr als 2 Tage versäumt, sollte die nächste Dosis so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte der Dosierungsplan fortgesetzt werden, wobei die Dosen an den neu angesetzten Terminen zu verabreichen sind.

Für die erste POTELIGEO-Infusion wird eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und Antihistaminikum empfohlen. Wenn eine Infusionsreaktion auftritt, ist die Prämedikation auch bei den nachfolgenden POTELIGEO-Infusionen zu verabreichen.

Änderung der Dosis

Dermatologische Reaktionen
Bei Patienten, die Mogamulizumab erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag aufgetreten, von denen einige schwer und/oder schwerwiegend waren.

- Im Fall eines (arzneimittelassoziierten) Ausschlags mit Schweregrad 2 oder 3 (mäßig oder schwer) muss die Behandlung mit Mogamulizumab unterbrochen werden. Der Ausschlag sollte angemessen behandelt werden, bis er sich zu Grad 1 oder weniger verbessert (leichter Schweregrad); zu diesem Zeitpunkt kann die Mogamulizumab-Behandlung wieder aufgenommen werden.
- Bei Auftreten eines lebensbedrohlichen Hautausschlags (Grad 4) muss POTELIGEO dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsbedingte Reaktionen

- Die Infusion von POTELIGEO sollte bei leichten bis schweren (Grad 1 – 3) infusionsbedingten Reaktionen vorübergehend unterbrochen werden und Symptome sollten behandelt werden. Wenn die Infusion nach Abklingen der Symptome wieder aufgenommen wird, sollte die Infusionsrate um mindestens 50 % verringert werden. Tritt die Reaktion wiederholt auf, sollte ein Abbruch der Infusion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Auftreten einer lebensbedrohlichen infusionsbedingten Reaktion (Grad 4) muss POTELIGEO dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von POTELIGEO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Auf Grundlage der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leber
Auf Grundlage der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Beeinträchtigung der Leber empfohlen. POTELIGEO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber geprüft (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

POTELIGEO ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es darf nur als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten verabreicht werden. Siehe obige Empfehlungen für den Fall des Auftretens von infusionsbedingten Reaktionen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Dermatologische Reaktionen

Bei Patienten, die Mogamulizumab erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag aufgetreten, von denen einige schwer und/oder schwerwiegend waren.

Wenn Mogamulizumab an Patienten mit anderen T-Zell-Lymphomen als MF oder SS verabreicht wurde, sind bei weniger als 1 % der Patienten während der klinischen Studien und auch nach der Markteinführung schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet worden, darunter einige Fälle mit tödlichem Ausgang. Die Patienten sollten engmaschig auf Symptome oder Anzeichen überwacht werden, die auf SJS oder TEN hindeuten. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Verabreichung von POTELIGEO unterbrochen und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden, es sei denn, dass SJS oder TEN ausgeschlossen werden können und die Hautreaktion bis auf Grad 1 oder weniger zurückgegangen ist. Bei Auftreten von SJS/TEN ist eine angemessene medizinische Therapie erforderlich. Hinweise zur Änderung der Dosis, siehe Abschnitt 4.2.

Infusionsbedingte Reaktionen

Akute infusionsbedingte Reaktionen (IR) wurden bei Patienten beobachtet, die mit Mogamulizumab behandelt wurden. Die IR waren zumeist mild oder mäßig ausgeprägt, es gab jedoch einige Berichte über schwere Reaktionen (Grad 3). Die IR treten zumeist während oder kurz nach der ersten Infusion auf (alle innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung), wobei die Inzidenz im Verlauf der nachfolgenden Behandlungen abnimmt.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, ist die Anwendung von Mogamulizumab sofort und dauerhaft einzustellen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

Wenn eine IR auftritt, sollte die Infusion unterbrochen und eine angemessene medizinische Versorgung eingeleitet werden.
Die Infusion kann nach dem Rückgang der Symptome mit geringerer Infusionsrate wieder aufgenommen werden. Hinweise zur Prämedikation und Änderung der Dosis, siehe Abschnitt 4.2.

Infektionen

Bei Patienten mit MF oder SS, die mit Mogamulizumab behandelt wurden, besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektion (siehe Abschnitt 4.8) und/oder Virusreaktivierung. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls umgehend behandelt werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Mogamulizumab sollten die Patienten auf Hepatitis-B-Infektion getestet werden. Für Patienten mit positiven Tests auf aktuelle/frühere Hepatitis-B-Infektion wird empfohlen, einen Facharzt mit Kenntnissen in der Behandlung von Hepatitis B zu konsultieren, der in Bezug auf geeignete Maßnahmen gegen eine Hepatitis-B-Reaktivierung beraten kann.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSCT) nach Mogamulizumab-Gabe

Komplikationen einschließlich schwerer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) wurden bei Patienten mit anderen T-Zell-Lymphomen als MF oder SS berichtet, die nach der Gabe von Mogamulizumab eine allogene HSCT erhielten.

Den Berichten zufolge besteht ein höheres Risiko für Transplantationskomplikationen, wenn Mogamulizumab innerhalb eines kurzen Zeitraums (etwa 50 Tage) vor der HSCT verabreicht wird. Die Patienten müssen engmaschig auf frühe Hinweise auf transplantationsbedingte Komplikationen beobachtet werden.

Die Sicherheit der Behandlung mit Mogamulizumab nach autologer oder allogener HSCT wurde nicht geprüft.

Tumorlyse-Syndrom

Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) wurde bei Mogamulizumab-Patienten beobachtet. Am häufigsten wurde TLS im ersten Monat der Behandlung beobachtet. Patienten mit rasch proliferierendem Tumor und hoher Tumorlast sind von TLS bedroht. Bei den Patienten sollten Elektrolytstatus, Hydration und Nierenfunktion, insbesondere im ersten Behandlungsmonat, durch geeignete Labor- und klinische Tests engmaschig überwacht und nach bester medizinischer Praxis behandelt werden. Die Behandlung des TLS kann aggressive Hydrierung, die Korrektur von Elektrolytabweichungen, eine antihyperurikämisch wirksame Therapie und unterstützende Maßnahmen beinhalten.

Herzerkrankungen

Ein Fall von akutem Myokardinfarkt wurde in einer klinischen Studie bei einem Patienten mit MF/SS beobachtet, der Mogamulizumab erhalten hatte. In den klinischen Studien gab es bei Patienten mit anderen T-Zell-Lymphomen Berichte über Stress-Kardiomyopathie (1 Fall) und akuten Myokardinfarkt (1 Fall). Die Patienten hatten eine Krankengeschichte mit verschiedenen Risikofaktoren. Patienten mit Risikofaktoren im Zusammenhang mit Herzerkrankungen sollten überwacht werden, und es sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Großzell-Transformation (LCT)

Es gibt nur begrenzte Daten über Patienten mit LCT.

Sonstiges

Mogamulizumab darf nicht subkutan oder intramuskulär, als schnelle intravenöse Infusion oder als intravenöser Bolus verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 in jeder Durchstechflasche, entsprechend 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit POTELIGEO und nach der Behandlung mindestens 6 Monate lang eine wirksame Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Mogamulizumab bei Schwangeren vor. Obwohl Mogamulizumab bei Cynomolgus-Affen die Plazentaschranke passiert, ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise, abgesehen von den pharmakologischen Effekten bei Feten, auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Mogamulizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mogamulizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass IgG-Antikörper beim Menschen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen absinken. Daher kann in diesem kurzen Zeitraum ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Danach könnte POTELIGEO bei klinischer Notwendigkeit während der Stillzeit eingesetzt werden.

Fertilität

Klinische Daten zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen liegen für Mogamulizumab nicht vor. Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Mogamulizumab auf die Fertilität durchgeführt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mogamulizumab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Mogamulizumab kann Ermüdung/Fatigue auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie, Fieber, infusionsbedingte Reaktion und Zellulitis.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktionen und Ausschlag (Medikamentenausschlag), zumeist nicht schwerwiegend, mit dem Schweregrad 1 oder 2.

Schwere Nebenwirkungen waren respiratorische Insuffizienz des Schweregrades 4 (1,1 %), Nebenwirkungen des Schweregrades 5 waren Polymyositis und Sepsis (jeweils 0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Für die Häufigkeitsangaben gilt die folgende Konvention: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dermatologische Reaktionen

Bei Patienten, die POTELIGEO erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag aufgetreten, von denen einige schwer und/oder schwerwiegend waren. Die Mehrzahl der behandlungsassoziierten dermatologischen Reaktionen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Bei 4,3 % der Patienten trat ein Medikamentenausschlag des Schweregrades ≥ 3 auf. Hinsichtlich der Latenzzeit bis zum Auftreten eines Ereignisses konnte keine bestimmte Tendenz festgestellt werden: Es traten sowohl früh als auch spät einsetzende Ereignisse auf.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 33 % der mit POTELIGEO behandelten Patienten beobachtet. Die behandlungsassoziierten infusionsbedingten Reaktionen waren mehrheitlich vom Schweregrad 1 oder 2 und traten während oder kurz nach der ersten Infusion auf. Bei 4 % der Patienten traten schwere (Grad 3) Reaktionen auf.

Die Inzidenz von Infusionsreaktionen war nach der ersten Infusion am höchsten (28,8 % der Patienten) und ging nach zwei oder mehr Infusionen auf ≤ 3,8 % zurück.

Die bei etwa 6 % der Patienten vorgekommenen Infusionsunterbrechungen ereigneten sich zumeist (etwa 90 %) während des ersten Mogamulizumab-Behandlungszyklus.

Weniger als 1 % der in der klinischen Studie 0761-010 behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von infusionsbedingten Reaktionen ab.

Schwerwiegende Infektionen

Wegen der, durch die Hauterkrankung gestörten Hautintegrität und der immunsuppressiven Wirkungen extrakutaner Manifestationen, besteht bei Patienten mit MF oder SS ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektion, und die Behandlung mit Mogamulizumab kann dieses Risiko erhöhen. Bei 14,3 % der Patienten, die Mogamulizumab erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen einschließlich Sepsis, Pneumonie und Hautinfektionen beobachtet. Die Latenzzeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit POTELIGEO identifiziert wurden

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis
	Häufig	Erbrechen
	Häufig	Kolitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue, Ödem peripher, Fieber
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Akute Hepatitis, Hepatitis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen[a]
	Häufig	Infektion der oberen Atemwege
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktionen
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lymphozytenzahl erniedrigt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Medikamentenausschlag (einschließlich Hautausschlag)
	Nicht bekannt	Granulom[b]

[a] Follikulitis, Zellulitis, Candidose, Pneumonie, Sepsis, Hautinfektion, Otitis externa, Herpes zoster, Hautinfektion mit Staphylokokken, Harnwegsinfektion, Herpes simplex und Cytomegalie-Virus.

[b] Einschließlich Fälle von Granulomen der Haut (Kopfhaut, periaurikulärer Bereich und Rumpf) und der Knochen (Sternum, Schädel, Wirbelsäule, Rippen und Becken).

ersten Dosis variierte erheblich. Die Mehrzahl der Patienten erholte sich von der Infektion. In der klinischen Studie (0761-010) gab es 2 Berichte über respiratorische Insuffizienz mit tödlichem Ausgang bei Patienten mit schwerer Pneumonie, wobei die Ereignisse mehr als 9 Monate nach Beginn der Behandlung mit Mogamulizumab auftraten.

Immunogenität
In klinischen Studien zur Anwendung von POTELIGEO bei erwachsenen Patienten mit T-Zell-Leukämie-Lymphom oder kutanem T-Zell-Lymphom wurden nach POTELIGEO-Infusion ungefähr 14 % der Patienten (44 von 313 auswertbaren Patienten) positiv auf therapiebedingte Anti-Mogamulizumab-Antikörper getestet. Es wurden keine Patienten mit neutralisierenden Antikörpern identifiziert.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Kolitis war hauptsächlich durch wässrige Diarrhö, die in einigen Fällen exzessiv war, gekennzeichnet.

Sicherheit nach der letzten Dosis
Von den 320 Patienten mit Mogamulizumab-Exposition in der klinischen Studie 0761-010 hatten 21 (6,6 %) mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung (*serious adverse drug reaction*, SADR), die innerhalb von 90 Tagen nach dem Datum der letzten Gabe des Prüfpräparates auftrat.
Dabei wurden SADRs, die bei mehr als einem Patienten auftraten, unter folgenden Systemorganklassen (SOC) erfasst: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7 [2,2 %] Patienten), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5 [1,6 %] Patienten), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4 [1,3 %] Patienten), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (3 [0,9 %] Patienten), Leber- und Gallenerkrankungen (2 [0,6 %] Patienten) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (2 [0,6 %] Patienten). Für alle übrigen SOCs wurden SADRs bei 1 Patienten (0,3 %) berichtet.

Das in den 90 Tagen nach der letzten Mogamulizumab-Dosis beobachtete Sicherheitsprofil stimmt mit dem während der Behandlung mit der Studienmedikation beobachteten überein.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) entsprach das Sicherheitsprofil im Allgemeinen dem von erwachsenen Patienten. Eine Ausnahme bildeten dermatologische Reaktionen und infusionsbedingte Reaktionen, die bei älteren Patienten häufiger auftraten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Mogamulizumab liegen keine Informationen über eine Überdosierung vor. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient einschließlich der Vitalfunktionen engmaschig überwacht werden (mindestens 1 Stunde lang) und bei Bedarf eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, monoklonale Antikörper
ATC-Code: L01FX09.

Wirkmechanismus

Mogamulizumab ist ein defucosyliertes, humanisiertes IgG1-Kappa-Immunglobulin, das selektiv an CCR4 bindet, einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor für CC-Chemokine, der am Zellverkehr von Lymphozyten zu verschiedenen Organen einschließlich der Haut beteiligt ist, was zu einer Depletion der Zielzellen führt. CCR4 wird auf der Oberfläche einiger Krebszellen exprimiert, darunter auch T-Zell-Malignome wie MF und SS, bei denen eine CCR4-Expression inhärent ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Mogamulizumab in der Behandlung von Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) wurde in einer multizentrischen, offenen klinischen Studie (0761-010) der Phase 3 mit 372 erwachsenen Patienten nachgewiesen, die im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Mogamulizumab oder mit Vorinostat zugewiesen wurden. Jeder Arm umfasste 186 Patienten. Die Mogamulizumab-Infusion wurde im ersten 28-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 8, 15 und 22 sowie an den Tagen 1 und 15 der nachfolgenden 28-tägigen Zyklen einmal wöchentlich mit einer Dosis von 1 mg/kg verabreicht. Vorinostat wurde beginnend am ersten Tag der 28-tägigen Zyklen einmal täglich mit einer Anfangsdosis von 400 mg oral verabreicht. Vorinostat-Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder inakzeptablen Toxizitäten durften zur Mogamulizumab-Therapie wechseln. Zum Cutoff-Termin im Dezember 2016 hatten Patienten, die den Therapiearm gewechselt hatten, bis zu 46 Monate lang Mogamulizumab erhalten. Die Behandlung mit Mogamulizumab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintritt einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Ausgeschlossen aus der Studie waren Patienten mit aktiven Autoimmunerkrankungen, Metastasen des zentralen Nervensystems und Erkrankungen, die den Einsatz systemischer Corticosteroide oder anderer immunsuppressiver Arzneimittel erforderten, oder Patienten mit einer behand-

lungsbedürftigen aktiven Infektion einschließlich HIV, oder Hepatitis B oder C. Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 waren ebenfalls ausgeschlossen. Zu Studienbeginn hatten 38 % eine Erkrankung im Stadium IB-II, 10 % im Stadium III und 52 % im Stadium IV. Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Ausgangsniveau der CCR4-Expression in der Hautbiopsie in diese Studie aufgenommen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), basierend auf der Beurteilung durch den Prüfer. Dabei wurde ein zusammengesetztes Kriterium für das allgemeine Ansprechen verwendet, das alle potenziell betroffenen Krankheitskompartimente (Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe) berücksichtigt. Das Ansprechen in Haut und Blut wurde alle 4 Wochen beurteilt. Das Ansprechen in Lymphknoten und inneren Organen wurde nach 4 Wochen beurteilt, danach im ersten Jahr alle 8 Wochen und anschließend alle 16 Wochen.

Alle Patienten im Mogamulizumab- bzw. im Vorinostat-Arm hatten eine histologisch bestätigte Diagnose von Mycosis fungoides (MF) (56,5 % bzw. 53,2 %) oder Sézary-Syndrom (SS) (43,5 % bzw. 46,8 %) und hatten mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten. Die häufigsten vorherigen systemischen Therapien in Europa waren Bexaroten (70 %), Interferon (59 %), Methotrexat (49 %), extrakorporale Photopherese (ECP) (31 %) und Gemcitabin/Gemcitabin-Therapieregimes (28 %).

Die mediane Expositionsdauer betrug für Mogamulizumab 5,6 Monate (Bereich: < 1 bis 45,3 Monate). Sechsundfünfzig Prozent der Patienten erhielten Mogamulizumab über einen Zeitraum von mindestens 6 Zyklen und 25 % der Patienten erhielten Mogamulizumab über einen Zeitraum von mindestens 12 Zyklen.

Zum Zeitpunkt des Screenings betrug das mediane Alter der Patienten 64 Jahre (Bereich 25 bis 101 Jahre), 49,5 % waren 65 Jahre oder älter und 58,1 % waren männlich.

Die CCR4-Expression wurde retrospektiv anhand von prätherapeutisch genommenen Hautbiopsien (formalinfixiert, in Paraffin eingebettet) mittels Immunhistochemie beurteilt. Im Mogamulizumab-Arm war das prätherapeutische Expressionsniveau von CCR4 bei 75 % der Patienten (N = 140) verfügbar. Bei 100 % der Patienten wurde CCR4 in ≥ 1 % der Lymphozyten festgestellt und bei 96 % (134/140) wurde CCR4 in ≥ 10 % der Hautlymphozyten festgestellt.

Von den Patienten, die randomisiert dem Vorinostat-Arm zugewiesen worden waren, wechselten 136 Patienten (73,1 %) während der Studie zu Mogamulizumab. Gründe für den Wechsel zu Mogamulizumab waren Krankheitsprogression (109 Patienten) und Therapieunverträglichkeit (27 Patienten). Die Anzahl der Mogamulizumab-Infusionen an Patienten mit Therapiearmwechsel (Crossover) lag zum Cutoff-Termin im Dezember 2016 zwischen 1 und 94 (bis zu 46 Monate Behandlung).

Der Prozentsatz der ohne Krankheitsprogression lebenden Patienten war 6, 12, 18 und 24 Monate nach Beginn der randomisierten Behandlung bei Mogamulizumab größer (55,3 %, 38,3 %, 28,0 % und 14,1 %) als bei Vorinostat (28,8 %, 15,3 %, 7,2 % und 7,2 %). Das mediane PFS betrug für den Mogamulizumab-Arm 7,70 Monate (95 % KI: 5,67, 10,33) gegenüber 3,10 Monate (95 % KI: 2,87, 4,07) für den Vorinostat-Arm; daraus ergibt sich eine Hazard-Ratio von 0,53 (95 % KI: 0,41, 0,69), p < 0,0001 (2-seitiger, stratifizierter Log-Rank-Test).

Die Kaplan-Meier-Kurve für PFS ist in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1

Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtansprechen (ORR), ORR nach dem Crossover, die Dauer des Ansprechens (DOR) und die gegenüber dem Ausgangswert aufgetretenen Veränderungen der Skindex-29-Symptome und Funktionsskalen sowie der Bereiche des physischen und funktionellen Wohlbefindens gemäß FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*: funktionelle Beurteilung der Krebstherapie - Grundmodul) Fragebogen.

Das Gesamtansprechen wurde als zusammengesetztes Ergebnis aus Messungen in den einzelnen Kompartimenten angegeben. Ein Ansprechen galt nur dann als bestätigt, wenn es bei zwei aufeinander folgenden Gesamtbewertungen der Erkrankung (zwischen denen im ersten Jahr ein Abstand von mindestens 8 Wochen und danach von 16 Wochen liegen musste) nachgewiesen werden konnte. Patienten wurden in die Analyse für ein bestimmtes Kompartiment einbezogen, wenn sie bei Studienbeginn eine Krankheit in diesem Kompartiment aufwiesen oder wenn nach Studienbeginn eine Bewertung des Ansprechens für dieses Kompartiment vorlag.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von ORR und DOR sowie das Ansprechen nach Kompartiment. Die Studie zeigte im Vergleich zu Vorinostat statistisch signifikante Verbesserungen der ORR und des Ansprechens nach Kompartimenten in Blut, Haut und Lymphknoten. Das Ansprechen in den inneren Organen konnte aufgrund der begrenzten Wirksamkeitsdaten bei Patienten mit viszeraler Beteiligung nicht beurteilt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mogamulizumab bei Patienten mit viszeraler Beteiligung ist aufgrund fehlender Daten derzeit unbestimmt.

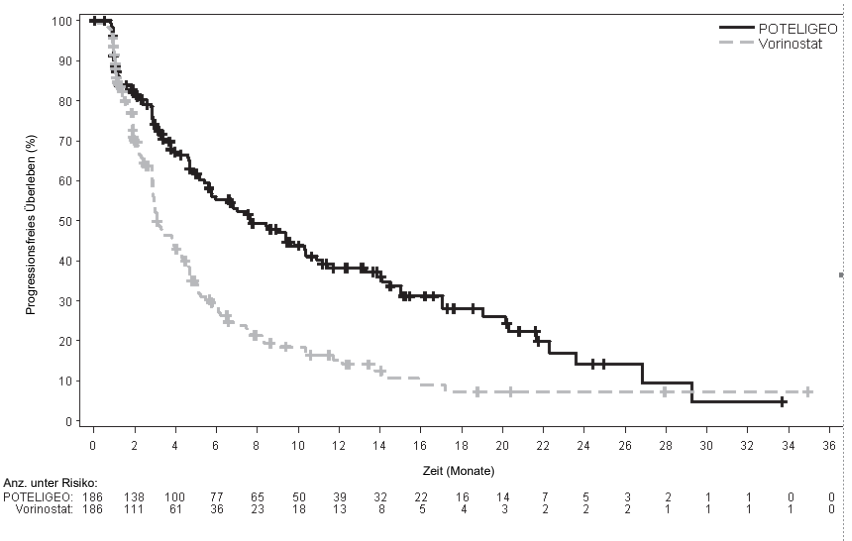
Siehe Tabelle 2

Die Behandlung mit Mogamulizumab führte zu 8 bestätigten Fällen von vollständigem Ansprechen (vollständige Beseitigung in allen betroffenen Kompartimenten) im Vergleich zu 0 Patienten unter Vorinostat: 4 dieser 8 Patienten waren ursprünglich randomisiert dem Mogamulizumab-Arm zugewiesen worden, und 4 waren während der Studie zu Mogamulizumab gewechselt. Von den 136 Patienten, die den Therapiearm gewechselt hatten, zeigten 41 (30,1 %) ein partielles oder vollständiges Ansprechen unter Mogamulizumab.

Es gibt nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit geringer (< 10 %) CCR4-Expression in der Haut. In der klinischen Studie 0761-010 gab es 10/290 auswertbare Patienten mit CCR4-Expression < 10 %. Davon waren 6 randomisiert dem Mogamulizumab-Arm zugewiesen worden, und 4 waren randomisiert dem Vorinostat-Arm zugewiesen worden und anschließend zu Mogamulizumab gewechselt. Bei diesen 10 Patienten mit geringer (< 10 %) CCR4-Expression wurden keine Fälle von bestätigtem Ansprechen beobachtet. Kompartimentelle Reaktionen wurden bei 3 von 10 evaluierbaren Patienten beobachtet, die in der Phase mit randomisierter Therapiezuweisung oder in der Therapiewechsel-Phase mit Mogamulizumab behandelt wurden.

Bei den mit Mogamulizumab behandelten Patienten im Krankheitsstadium IB/II lag die bestätigte ORR bei 17,6 % gegenüber 8,3 % bei Vorinostat, und die Ansprechraten auf Kompartimentebene (Blut, Haut, Lymphknoten) waren bei ihnen höher als bei den mit Vorinostat behandelten Patienten (Tabelle 3). Insgesamt betrug die mediane

Abbildung 1: Diagramm der Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens nach Prüferbeurteilung (ITT-Population)



Dauer des progressionsfreien Überlebens bei den mit Mogamulizumab behandelten Patienten im Krankheitsstadium IB/II 4,7 Monate, gegenüber 3,9 Monaten bei den mit Vorinostat behandelten Patienten (Tabelle 4). Bei den Patienten im Krankheitsstadium IB/II kann angesichts der begrenzten Anzahl von ansprechenden Patienten und der Unfertigkeit der Daten keine Aussage über die Dauer des Ansprechens getroffen werden.

Die Zeit bis zu einem Ansprechen auf Kompartimentebene betrug bei Patienten im Stadium IB/II etwa 3 Monate, was der Zeit bis zum Ansprechen in der ITT-Population insgesamt (etwa 3 Monate) entspricht. Wenn nach 3 Monaten Behandlung kein Ansprechen auf Kompartimentebene oder kein Gesamtansprechen beobachtet wird, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Siehe Tabellen 3 und 4

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mogamulizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) (MF und SS sind Subtypen des CTCL) gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Mogamulizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit T-Zell-Leukämie-Lymphom (ATL) und CTCL über einen Dosisbereich von 0,01 mg/kg bis 1 mg/kg geprüft. Die Anwendung erfolgte wöchentlich oder alle 2 Wochen als Mehrfachdosen von Mogamulizumab und beinhaltete das empfohlene Therapieregime von 1,0 mg/kg (Tage 1, 8, 15 und 22 im ersten 28-tägigen Zyklus und an den Tagen 1 und 15 in den nachfolgenden 28-tägigen Zyklen). Die PK-Populationsanalyse umfasste 444 Patienten, die Mogamulizumab in sechs klinischen Studien erhielten. Die Mogamulizumab-Exposition stieg proportional mit der Dosis über den Dosisbereich von 0,1 mg/kg bis 1,0 mg/kg.

Resorption

Mogamulizumab wird intravenös verabreicht und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Nach der PK-Populationsanalyse betrug der geometrische Mittelwert [% Variationskoeffizient (CV%)] des zentralen Verteilungsvolumens (Vc) 3,57 l (20,1 %).

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Mogamulizumab ist nicht beschrieben. Es wird erwartet, dass Mogamulizumab auf die gleiche Weise wie endogenes IgG über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Nach einer PK-Populationsanalyse beträgt der geometrische Mittelwert (% Variationskoeffizient [CV%]) der Clearance (CL) 12,0 ml/h (83,7 %) und der geometrische

Tabelle 2: Ansprechen im Zeitraum der randomisierten Therapiezuweisung in der klinischen Studie 0761-010 (Intention-to-treat)

	Mogamulizumab n = 186	**Vorinostat n = 186**
Gesamtansprechen (OR) (CR + PR bestätigt, %)	28,0	4,8
95 % KI	(21,6, 35,0)	(2,2, 9,0)
P-Wert[a]	< 0,0001	
Ansprechdauer (Monate)		
Median (95 % KI)	14,1 (9,4, 19,2)	9,13 (4,7,-)
Ansprechen nach Kompartiment		
Blut	n = 124	n = 125
Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	66,9	18,4
95 % KI	(57,9, 75,1)	(12,0, 26,3)
P-Wert[a]	< 0,0001	
Haut	n = 186	n = 186
Gesamt-Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	41,9	15,6
95 % KI	(34,8, 49,4)	(10,7, 21,6)
P-Wert[a]	< 0,0001	
Lymphknoten	n = 136	n = 133
Gesamt-Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	15,4	3,8
95 % KI	(9,8, 22,6)	(1,2, 8,6)
P-Wert[a]	0,0008	
Innere Organe	n = 6	n = 4
Gesamt-Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	0	0
95 % KI	(0,0, 45,9)	(0,0, 60,2)

Hinweis: Die Gesamt-Ansprechrate basiert auf dem zusammengesetzten Ergebnis für das allgemeine Ansprechen.

[a]: Ermittlung des P-Wertes mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Adjustierung nach Erkrankungstyp, Erkrankungsstadium und Region.

KI: Konfidenzintervall; CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen

Tabelle 3: Gesamt-Ansprechrate und Ansprechrate nach Kompartiment in frühen Krankheitsstadien

	Mogamulizumab	**Vorinostat**	**Risiko-Diff (M vs. V)**
Krankheitsstadium IB/II	**n = 68**	**n = 72**	
Gesamt-Ansprechrate (ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Kompartiment:			
Blut (n)	17	23	
Ansprechrate (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95 % KI[a]	(23,0, 72,2)	(5,0, 38,8)	(–2,2, 57,1)
Haut (n)	68	72	
Ansprechrate (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95 % KI[a]	(17,7, 40,1)	(11,1, 38,8)	(–8,3, 24,9)
Lymphknoten (n)	41	40	
Ansprechrate (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95 % KI[a]	(2,7, 23,1)	(0,1, 13,2)	(–14,3, 28,6)

M = Mogamulizumab, V = Vorinostat

Tabelle 4: Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Behandlungsarm und Krankheitsstadium (Phase der randomisiert zugewiesenen Therapie)

	Mogamulizumab	**Vorinostat**	**P-Wert**
PFS, Monate			
ITT-Population	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 = Intention to treat

Mittelwert der Eliminations-Halbwertzeit (t1/2) 17 Tage (65,5 %).

Linearität und Akkumulation

Mogamulizumab zeigt eine dosisabhängige lineare PK in einem Dosisbereich von 0,01 mg/kg bis 1 mg/kg. Nach einer PK-Populationsanalyse wurden die Steady-State-Konzentrationen von Mogamulizumab nach 12 Wochen wiederholter Verabreichung unter Anwendung des empfohlenen Regimes erreicht. Die systemische Akkumulation betrug das 1,7-Fache. Bei einer Powermodell-Analyse war keine Abweichung von der Dosisproportionalität erkennbar.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Die Wirkung einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung auf die Clearance von Mogamulizumab wurde durch eine PK-Populationsanalyse bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [CrCL] zwischen 60 und 89 ml/min; n = 157), mäßiger (CrCL zwischen 59 und 30 ml/min; n = 80) oder schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CrCL weniger als 30 ml/min; n = 2) beurteilt. Zwischen Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Mogamulizumab-Clearance festgestellt.

Beeinträchtigung der Leber

Die Wirkung einer Beeinträchtigung der Leber auf die Clearance von Mogamulizumab wurde durch eine PK-Populationsanalyse bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Gesamtbilirubin [TB] kleiner oder gleich der Normobergrenze [ULN: *upper limit of normal*] und AST größer als ULN, oder TB kleiner als das 1- bis 1,5-Fache der ULN bei beliebigem AST-Wert; n = 80) oder mit mäßiger (TB größer als das 1,5- bis 3-Fache der ULN bei beliebigem AST-Wert; n = 3) Beeinträchtigung der Leber beurteilt. Zwischen Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leber und Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Mogamulizumab-Clearance festgestellt. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (TB größer als das 3-Fache der ULN bei beliebigem AST-Wert) wurde Mogamulizumab nicht geprüft.

Andere besondere Patientengruppen

Die Wirkungen verschiedener Kovariaten auf die PK von Mogamulizumab wurden in PK-Populationsanalysen untersucht. Die folgenden Faktoren hatten keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die CL von Mogamulizumab: Alter (Bereich: 22 bis 101 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (außer japanisch, für Populationen anderer Ethnien sind nur begrenzte Daten verfügbar), Nierenfunktionsbeeinträchtigung, leichte oder mäßige Beeinträchtigung der Leber, Krankheits-Subtyp (Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS)), Grad der CCR4-Expression oder ECOG-Status, wobei zu beachten ist, dass Patienten mit ECOG PS ≥ 2 von den klinischen Studien ausgeschlossen waren.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Wirksamkeit

Die Expositions-Reaktions-Analyse ergab, dass in der Pivotal-Studie die Wirksamkeit nicht mit der Mogamulizumab-Exposition korrelierte. Die anhand der PFS-Verbesserung gemäß Prüfarztbeurteilung gemessene Wirksamkeit war nicht mit einer zunehmenden Mogamulizumab-Exposition assoziiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Karzinogenität oder Genotoxizität wurden mit Mogamulizumab nicht durchgeführt. Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung möglicher Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit durchgeführt.

In den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an geschlechtsreife Affen über bis zu 26 Wochen wurden keine mit Mogamulizumab assoziierten toxischen Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

In einer tierexperimentellen Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zeigte die Verabreichung von Mogamulizumab an trächtige Cynomolgus-Affen im Zeitraum vom Beginn der Organogenese bis zur Geburt kein Potenzial für embryo-fetale Letalität, Teratogenität oder Wachstumsretardierung der Feten. Es ist bekannt, dass IgG-Moleküle im Allgemeinen die Plazentaschranke passieren und, dass Mogamulizumab-Konzentrationen sind im fetalen Plasma nachgewiesen wurden. Wie ein Rückgang der CCR4-exprimierenden Lymphozyten zeigte, kann eine pharmakologische Aktivität von Mogamulizumab bei Feten festgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure-Monohydrat
Glycin
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Mogamulizumab soll nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über die gleiche intravenöse Leitung infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach dem Öffnen

POTELIGEO enthält keine Konservierungsmittel. Nach dem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort verdünnt und infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach der Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) unter Umgebungslicht nachgewiesen.
Diese zeitliche Begrenzung schließt die Aufbewahrung der Infusionslösung im Infusionsbeutel während des Infusionsvorganges ein. Aus mikrobiologischer Sicht muss die Lösung sofort verwendet werden.
Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für das gebrauchsfertige Produkt vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders. Normalerweise dürfen sie nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer 10-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ-I-Glas) mit einem Gummistopfen, einem Aluminiumverschluss und einer Verschlusskappe aus Polypropylen.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung

- Das Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüfen. POTELIGEO ist eine klare bis leicht opaleszente farblose Lösung. Bei Trübung, Verfärbung oder Partikeln die Durchstechflasche entsorgen.
- Das für die Zubereitung der Infusionslösung für die 1 mg/kg-Dosis benötigte Volumen an POTELIGEO wird anhand des Körpergewichtes des Patienten berechnet (siehe Abschnitt 4.2). Unter Einhaltung aseptischer Technik das erforderliche Volumen an POTELIGEO in die Injektionsspritze aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg pro ml) Natriumchloridlösung zur Injektion übertragen. Die verdünnte Lösung durch behutsames Überkopfschwenken mischen. Nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte im Bereich von 0,1 mg/ml bis 3,0 mg/ml liegen.
- Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anwendung

- Die verdünnte Lösung ist mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefin (PO) verträglich.
- POTELIGEO darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit ih-

nen über die gleiche Infusionsleitung verabreicht werden.
- POTELIGEO ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nicht subkutan, intramuskulär, als Bolus-Dosis oder als schnelle intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die Infusionslösung muss über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten durch eine intravenöse Leitung verabreicht werden, die ein steriles 0,22-Mikron (oder äquivalentes Produkt) Inline-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/18/1335/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. November 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG – REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Deutschland
Verschreibungspflichtig

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND UND ÖSTERREICH

Kyowa Kirin GmbH
Monschauer Straße 1
D-40549 Düsseldorf

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt