

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

POTELIGEO 4 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 20 mg di mogamulizumab in 5 mL, corrispondenti a 4 mg/mL.

Mogamulizumab è prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida o leggermente opalescente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

POTELIGEO è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto in terapie antitumorali, e deve essere somministrato soltanto da operatori sanitari in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature per la rianimazione.

Posologia

La dose raccomandata è 1 mg/kg di mogamulizumab, da somministrarsi mediante infusione endovenosa nell'arco di almeno 60 minuti. La somministrazione deve avvenire a cadenza settimanale i giorni 1, 8, 15 e 22 del primo ciclo di 28 giorni, e successivamente le infusioni dovranno essere somministrate ogni due settimane i giorni 1 e 15 di ogni successivo ciclo di 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

POTELIGEO deve essere somministrato entro 2 giorni dal giorno programmato. Se si salta una dose per più di 2 giorni, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile, e lo schema posologico deve essere poi ripreso somministrando le dosi in base ai nuovi giorni programmati.

Per la prima infusione di POTELIGEO si raccomanda la premedicazione con antipiretici e antistaminici. Se si manifesta una reazione all'infusione, la premedicazione dovrà essere somministrata per tutte le successive infusioni di POTELIGEO.

Modifica della dose

Reazioni dermatologiche

I pazienti trattati con mogamulizumab hanno manifestato episodi di eruzione da farmaci, che in alcuni casi sono stati severi e/o gravi.

- In caso di eruzione cutanea (correlato al farmaco) di gravità di grado 2 o 3 (moderato o grave), il trattamento con mogamulizumab deve essere interrotto e l'eruzione deve essere trattata adeguatamente fino a che migliora a un grado 1 o inferiore (gravità lieve); a questo punto sarà

- possibile ricominciare il trattamento con mogamulizumab.
- POTELIGEO deve essere interrotto in modo permanente in caso di eruzione cutanea potenzialmente letale (grado 4) (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate all'infusione

- In caso di reazioni correlate all'infusione da lievi a gravi (gradi 1-3) l'infusione di POTELIGEO deve essere sospesa temporaneamente e i sintomi devono essere trattati. Alla ripresa delle infusioni dopo la risoluzione dei sintomi, la velocità di infusione deve essere ridotta almeno del 50%. Se la reazione si ripresenta, deve essere considerata la sospensione dell'infusione (vedere paragrafo 4.4).
- POTELIGEO deve essere interrotto in modo permanente in caso di reazione correlata all'infusione potenzialmente letali (grado 4) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di POTELIGEO nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a grave (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in pazienti con una compromissione epatica lieve o moderata. POTELIGEO non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

POTELIGEO è per uso endovenoso. Deve essere somministrato soltanto mediante infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti. In caso di reazione correlata all'infusione vedere le raccomandazioni riportate sopra.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni dermatologiche

I pazienti trattati con mogamulizumab hanno manifestato episodi di eruzione cutanea da farmaci (eruzione da farmaci), che in alcuni casi sono stati severi e/o gravi.

Quando mogamulizumab è stato somministrato a pazienti affetti da linfomi a cellule T diversi da MF o SS, sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) e necrolisi epidermica tossica (*Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), in meno dell'1% dei pazienti trattati durante gli studi clinici e anche durante il periodo successivo alla commercializzazione; per alcuni di questi casi è stato riportato un esito letale. I pazienti devono essere

attentamente monitorati per rilevare sintomi o segni indicativi di SJS o TEN. In caso di riscontro positivo, POTELIGEO deve essere interrotto e non potrà essere ripreso a meno che si escluda una diagnosi di SJS o TEN e la reazione cutanea si sia ridotta a un grado 1 o inferiore. Se si sviluppa SJS/TEN, si deve somministrare una terapia medica appropriata. Per informazioni sulla modifica della dose, vedere il paragrafo 4.2.

Reazioni correlate all'infusione

In pazienti trattati con mogamulizumab sono state osservate reazioni acute correlate all'infusione (*Infusion-Related Reaction*, IRR). Le IRR hanno avuto una gravità generalmente lieve o moderata, anche se vi sono state alcune segnalazioni di reazioni gravi (grado 3). La maggior parte delle IRR si è manifestata durante o subito dopo la prima infusione (tutte entro 24 ore dalla somministrazione), con un'incidenza che si è ridotta con i trattamenti successivi.

I pazienti devono essere monitorati attentamente durante e dopo l'infusione. In caso di reazione anafilattica, la somministrazione di mogamulizumab deve essere interrotta immediatamente e permanentemente, e deve essere istituita un'adeguata terapia medica.

In presenza di IRR l'infusione deve essere interrotta e si deve istituire un'appropriata gestione medica. L'infusione può essere ripresa a una velocità inferiore dopo la risoluzione dei sintomi. Per le informazioni sulla premedicazione e sulla modifica della dose, vedere il paragrafo 4.2.

Infezioni

I soggetti affetti da MF o SS trattati con mogamulizumab presentano un rischio maggiore di sviluppare infezioni gravi e/o riattivazione virale. L'associazione di mogamulizumab con medicinali immunomodulatori sistemici o con altre terapie autorizzate per il trattamento di MF o SS non è stata studiata e non è pertanto raccomandata, specialmente in considerazione del rischio di infezioni gravi in pazienti trattati con mogamulizumab. Durante il trattamento con mogamulizumab è possibile utilizzare steroidi topici o corticosteroidi sistemici a basso dosaggio; tuttavia, il rischio di infezione grave e/o riattivazione virale potrebbe essere più elevato in caso di somministrazione concomitante di agenti immunosoppressori sistemici. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio per rilevare la comparsa di segni e sintomi di infezione e trattati prontamente.

I pazienti devono essere sottoposti ad analisi per rilevare un'eventuale infezione da epatite B prima di iniziare il trattamento con mogamulizumab. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da epatite B si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B per ricevere indicazioni sulle opportune misure da adottare al fine di contrastare la riattivazione dell'epatite B.

Complicanze del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) dopo mogamulizumab

In pazienti affetti da linfomi a cellule T diversi da MF o SS sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT) dopo la terapia con mogamulizumab sono state riferite complicanze, inclusi casi gravi di malattia da trapianto contro l'ospite (*Graft Versus Host Disease*, GVHD).

Un rischio più alto di complicanze da trapianto è stato riportato somministrando mogamulizumab entro un breve lasso temporale (circa 50 giorni) prima dell'HSCT. I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare tempestivamente eventuali evidenze di complicanze correlate al trapianto.

La sicurezza del trattamento con mogamulizumab dopo HSCT autologo o allogenico non è stata studiata.

Sindrome da lisi tumorale

In pazienti trattati con mogamulizumab sono stati osservati casi di sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS). La TLS è stata osservata più frequentemente durante il primo mese di trattamento. I pazienti con un tumore in rapida proliferazione e con elevato carico tumorale sono a rischio di sviluppare la TLS. I pazienti devono essere monitorati attentamente mediante opportune analisi cliniche e di laboratorio per rilevare lo stato degli elettroliti, l'idratazione e la funzionalità

renale, in particolare durante il primo mese di trattamento; con gestione secondo la migliore pratica clinica. La gestione della TLS può prevedere idratazione aggressiva, correzione delle anomalie elettrolitiche, terapia anti-iperuricemia e terapie di supporto.

Patologie cardiache

Un caso di infarto miocardico acuto è stato osservato in un paziente di uno studio clinico affetto da MF/SS e trattato con mogamulizumab. Nei pazienti trattati negli studi clinici affetti da linfomi a cellule T di altro tipo sono stati segnalati cardiomiopatia da stress (un caso) e infarto miocardico acuto (un caso). I soggetti interessati presentavano in anamnesi diversi fattori di rischio. I pazienti che presentano fattori di rischio per malattie cardiache devono essere monitorati e si devono adottare le opportune precauzioni.

Trasformazione a grandi cellule (LCT)

I dati disponibili sui pazienti con trasformazione a grandi cellule (*Large Cell Transformation*, LCT) sono limitati.

Altro

Mogamulizumab non deve essere somministrato per via sottocutanea o intramuscolare, mediante somministrazione endovenosa rapida o mediante bolo endovenoso.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nella donna

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con POTELIGEO e per almeno 6 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non esistono dati sull'uso di mogamulizumab in donne in gravidanza. Sebbene mogamulizumab attraversi la barriera placentare nelle scimmie cynomolgus, al di là degli effetti farmacologici sui feti, gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di mogamulizumab durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se mogamulizumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e che tale escrezione si riduce in breve tempo a basse concentrazioni; conseguentemente un rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso in questo breve periodo. Trascorso questo periodo, POTELIGEO può essere usato durante l'allattamento, se clinicamente necessario.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di mogamulizumab sulla fertilità nell'uomo. Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per valutare l'effetto di mogamulizumab sulla fertilità. Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie cynomolgus non sono stati osservati effetti indesiderati sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mogamulizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di mogamulizumab si può manifestare stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi segnalate con maggiore frequenza sono state polmonite, ipertensione, reazione correlata all'infusione e cellulite.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state reazione correlata all'infusione e eruzione cutanea (eruzione da farmaci); la maggior parte di queste reazioni è stata non grave e di grado 1 o 2.

Le reazioni avverse gravi hanno incluso insufficienza respiratoria di grado 4 (1,1%) e le reazioni di grado 5 sono state polimiosite e sepsi (0,5% in entrambi i casi).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla classificazione per sistemi e organi e in categorie di frequenza definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco in pazienti trattati con POTELIGEO (N = 184)

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia
Patologie endocrine	Comune	Ipotiroidismo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Stipsi, diarrea, nausea, stomatite
	Comune	Vomito
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza, edema periferico, ipertensione
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite acuta, epatite
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni ^a
	Comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Molto comune	Reazione correlata a infusione
Esami diagnostici	Comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato amino transferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, conta linfocitaria diminuita
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione da farmaci (inclusa eruzione cutanea)

^a Follicolite, cellulite, candidiasi, infezione polmonare, sepsi, infezione della cute, otite esterna, herpes zoster, infezione cutanea da stafilococco, infezione delle vie urinarie, herpes simplex e citomegalovirus

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni dermatologiche

I pazienti trattati con POTELIGEO hanno manifestato episodi di eruzione cutanea da farmaci (eruzione da farmaci), che in alcuni casi sono stati severi e/o gravi. La maggior parte delle reazioni dermatologiche correlate al trattamento è stata di grado 1 o 2, mentre l'eruzione da farmaci di grado ≥ 3 ha interessato il 4,3% dei pazienti. Non è stata identificata alcuna tendenza nella latenza di insorgenza dell'evento per eruzioni da farmaci ed eruzioni cutanee; si sono verificati eventi sia ad esordio precoce che ad esordio tardivo.

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione sono state osservate nel 33% dei pazienti trattati con POTELIGEO. La

maggior parte delle reazioni correlate al trattamento e riconducibili all'infusione è stata di grado 1 o 2 e si è verificata durante o subito dopo la prima infusione. Reazioni gravi (grado 3) si sono manifestate nel 4% dei pazienti.

L'incidenza delle reazioni correlate all'infusione raggiungeva il picco dopo la prima infusione (28,8% dei soggetti) e si riduceva a $\leq 3,8\%$ dei soggetti dopo due o più infusioni.

Interruzioni dell'infusione hanno riguardato il 6% circa dei pazienti e nella maggior parte di casi (90% circa) si sono verificate durante il primo ciclo di trattamento con mogamulizumab.

Meno dell'1% dei pazienti trattati nello studio clinico 0761-010 ha sospeso il trattamento per reazioni correlate all'infusione.

Infezioni gravi

I pazienti affetti da MF o SS presentano un rischio maggiore di sviluppare un'infezione grave a causa della perdita di integrità del derma provocato dalla malattia cutanea, nonché degli effetti immunosoppressivi della malattia extracutanea, e il trattamento con mogamulizumab può aumentare tale rischio. Infezioni gravi, incluse sepsi, polmonite e infezioni cutanee, hanno interessato il 14,3% dei pazienti trattati con mogamulizumab. La latenza all'esordio dell'evento dopo la prima dose ha mostrato una variabilità considerevole. La maggior parte dei pazienti si è ripresa dall'infezione. Nello studio clinico (0761-010) vi sono state 2 segnalazioni di insufficienza respiratoria con esito fatale in pazienti con polmonite grave che si è manifestata più di 9 mesi dopo l'inizio del trattamento con mogamulizumab.

Immunogenicità

A seguito dell'infusione di POTEIGEO nel corso degli studi clinici sull'uso di POTEIGEO in pazienti adulti con linfoma-leucemia a cellule T o linfoma cutaneo a cellule T, circa il 14% dei pazienti (44 su 313 pazienti valutabili) è risultato positivo al test sugli anticorpi anti-mogamulizumab derivati dal trattamento. Non sono stati identificati pazienti che avessero risposte positive anticorpali neutralizzanti.

Sicurezza dopo l'ultima dose

Dei 320 soggetti esposti a mogamulizumab nello studio clinico 0761-010, 21 (6,6%), hanno sviluppato almeno una reazione avversa grave al farmaco (*Serious Adverse Drug Reaction*, SADR) che si è manifestata entro 90 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco in studio.

Di queste, le SADR che sono state segnalate in più di un paziente sono state classificate nella categoria SOC: "Infezioni ed infestazioni" (7 [2,2%] pazienti), Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (5 [1,6%] pazienti), Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (4 [1,3%] pazienti), Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (3 [0,9%] pazienti), Patologie epatobiliari (2 [0,6%] pazienti), e Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura (2 [0,6%] pazienti). Per tutte le restanti categorie SOC, le SADR sono state riferite in un paziente (0,3%).

Il profilo di sicurezza osservato nei 90 giorni successivi all'ultima dose di mogamulizumab è coerente con il profilo di sicurezza emerso durante il periodo di trattamento dello studio.

Anziani

Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani (di età ≥ 65 anni) è risultato in linea generale sovrapponibile con quello rilevato nei pazienti adulti, eccetto per le reazioni dermatologiche e le reazioni correlate all'infusione, che sono state osservate con una frequenza maggiore nei soggetti più anziani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio di mogamulizumab. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato attentamente, inclusi i parametri vitali (per almeno 1 ora), e si deve somministrare se necessario un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulatori, anticorpi monoclonali
Codice ATC: L01FX09

Meccanismo d'azione

Mogamulizumab è un'immunoglobulina IgG1 kappa umanizzata e defucosilata, che si lega in modo selettivo al CCR4, il recettore accoppiato alla proteina G delle chemochine CC coinvolte nel traffico di linfociti verso vari organi, tra cui la cute, determinando la deplezione delle cellule bersaglio. CCR4 è espresso sulla superficie di alcune cellule cancerose, incluse le cellule delle neoplasie maligne a cellule T come MF e SS, in cui l'espressione di CCR4 è intrinseca.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di mogamulizumab nel trattamento di pazienti affetti da micosi fungoide (MF) o sindrome di Sézary (SS) è stata stabilita in uno studio clinico di fase III in aperto e multicentrico (0761-010), condotto su 372 pazienti adulti randomizzati in un rapporto di 1:1 a ricevere il trattamento con mogamulizumab o vorinostat. In ogni braccio sono stati arruolati 186 pazienti. L'infusione di mogamulizumab è stata somministrata a una dose di 1 mg/kg una volta alla settimana per il primo ciclo di 28 giorni (ai giorni 1, 8, 15 e 22), e ai giorni 1 e 15 nei successivi cicli di 28 giorni. Vorinostat è stato somministrato a una dose iniziale di 400 mg per via orale, una volta al giorno a partire dal giorno 1 in cicli di 28 giorni. I pazienti trattati con vorinostat che hanno mostrato progressione di malattia o livelli inaccettabili di tossicità potevano effettuare il crossover e ricevere la terapia con mogamulizumab. Al momento dell'analisi dei dati effettuata a dicembre 2016 i pazienti che avevano effettuato il crossover avevano ricevuto fino a 46 mesi di terapia con mogamulizumab. Il trattamento con mogamulizumab è continuato fino a progressione di malattia o comparsa di livelli inaccettabili di tossicità. Lo studio ha escluso i pazienti con malattie autoimmuni attive, metastasi del sistema nervoso centrale e patologie che necessitano di terapia con corticosteroidi sistemici o altri prodotti medicinali immunosoppressori, oppure con un'infezione attiva con necessità di terapia, inclusi HIV o epatite B o C. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con un punteggio del performance status ECOG ≥ 2 . Al basale il 38% dei pazienti presentava una malattia in stadio IB-II, il 10% in stadio III, il 52% in stadio IV. Lo studio ha incluso i pazienti a prescindere dal livello basale di espressione di CCR4 rilevato alla biopsia cutanea.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS), basata sulla valutazione dello sperimentatore utilizzando criteri di risposta globali compositi che prendevano in considerazione tutti i compartimenti potenzialmente interessati dalla malattia (cute, sangue, linfonodi e viscere). La risposta a livello di cute e sangue è stata valutata ogni 4 settimane. La risposta a livello dei linfonodi e delle viscere è stata valutata a 4 settimane, quindi ogni 8 settimane durante il primo anno e successivamente ogni 16 settimane.

Tutti i pazienti avevano una diagnosi istologicamente confermata di micosi fungoide (MF), 56,5% e 53,2%, o di sindrome di Sézary (SS), 43,5% e 46,8% nei gruppi trattati con mogamulizumab e vorinostat rispettivamente, e avevano ricevuto almeno una precedente terapia sistemica. Le più comuni terapie sistemiche precedentemente utilizzate dai pazienti in Europa erano bexarotene (70%), interferone (59%), metotrexato (49%), fotoferesi extracorporea (*Extracorporeal Photopheresis*, ECP) (31%) e gemcitabina/regimi a base di gemcitabina (28%).

La durata mediana dell'esposizione a mogamulizumab è stata di 5,6 mesi (range: da < 1 a 45,3 mesi). Il 56% dei pazienti aveva ricevuto mogamulizumab per almeno 6 cicli e il 25% dei pazienti aveva ricevuto mogamulizumab per almeno 12 cicli.

I pazienti avevano un'età mediana di 64 anni al momento dello screening (range: da 25 a 101 anni), il 49,5% aveva 65 o più anni, e il 58,1% era di sesso maschile.

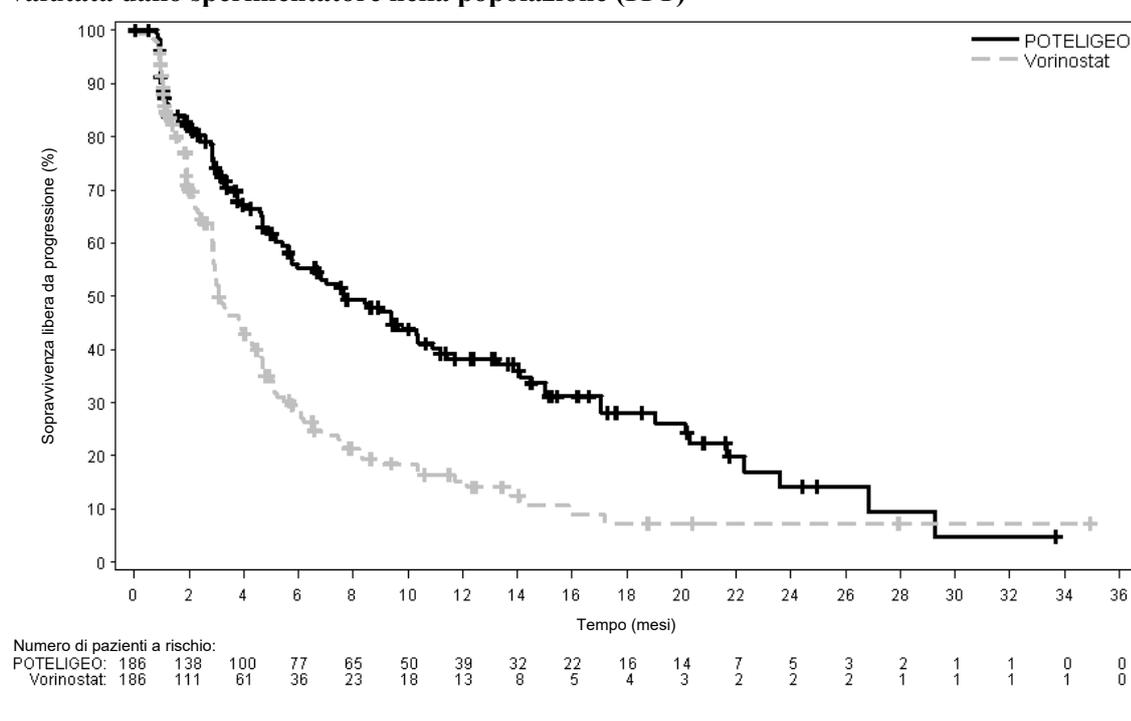
L'espressione di CCR4 in immunohistochimica è stata valutata retrospettivamente sulle biopsie cutanee pre-trattamento (tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina). Nel braccio trattato con mogamulizumab, erano disponibili i livelli di espressione basale di CCR4 del 75% dei pazienti (N = 140). CCR4 è stato rilevato in $\geq 1\%$ dei linfociti nel 100% dei pazienti e nel 96% dei pazienti (134/140) CCR4 è stato rilevato in $\geq 10\%$ dei linfociti cutanei.

Dei pazienti randomizzati a ricevere vorinostat, 136 (73,1%) ha effettuato il crossover per ricevere mogamulizumab nel corso dello studio. Le ragioni del crossover a mogamulizumab sono state progressione della malattia (109 pazienti) e intolleranza del trattamento (27 pazienti). Al momento dell'analisi dei dati effettuata a dicembre 2016 il numero di infusioni di mogamulizumab somministrate ai pazienti del crossover oscillava tra 1 e 94 (fino a 46 mesi di trattamento).

A 6, 12, 18 e 24 mesi dall'inizio del trattamento randomizzato, la percentuale di soggetti vivi senza progressione della malattia è risultato più elevato con mogamulizumab (rispettivamente 55,3%, 38,3%, 28,0%, e 14,1%) rispetto a vorinostat (rispettivamente 28,8%, 15,3%, 7,2%, e 7,2%). La PFS mediana nel gruppo mogamulizumab è stata di 7,70 mesi [IC 95%: 5,67-10,33] vs 3,10 mesi [IC 95%: 2,87-4,07] per il gruppo vorinostat, con un hazard ratio di 0,53 (IC 95%: 0,41-0,69), $p < 0,0001$ (log-rank test stratificato, a due code).

Nella Figura 1 è illustrata la curva di Kaplan-Meier relativa alla PFS.

Figura 1: grafico della curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore nella popolazione (ITT)



I principali endpoint secondari erano il tasso di risposta complessivo (*Overall Response Rate*, ORR), l'ORR dopo crossover, la durata della risposta (*Duration Of Response*, DOR) e le variazioni rispetto al basale delle scale relative alla funzionalità e ai sintomi dello strumento Skindex-29 e dei domini del Benessere Fisico e Funzionale della scala *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-

G).

La risposta complessiva è stata riportata come punteggio composito costituito dai parametri rilevati in ciascun distretto e la conferma della risposta doveva basarsi su due valutazioni consecutive complessive della malattia (effettuate a distanza di almeno 8 settimane durante il primo anno e di 16 settimane successivamente). I pazienti sono stati inclusi nell'analisi relativa a un compartimento specifico se la malattia era presente in quel compartimento al basale, oppure se disponevano di una valutazione della risposta post-basale relativa a quel compartimento.

La Tabella 2 riassume i dati relativi a ORR e DOR e alla risposta per compartimento. Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi del tasso ORR e della risposta nei compartimenti sangue, cute e linfonodi rispetto a vorinostat. Non è stato possibile valutare la risposta a livello viscerale a causa dei limitati dati di efficacia nei soggetti con coinvolgimento delle viscere; il rapporto beneficio-rischio di mogamulizumab in soggetti con coinvolgimento viscerale non è attualmente definito per assenza di dati.

Tabella 2: risposta durante il periodo di trattamento randomizzato dello studio clinico 0761-010 (Intent-To-Treat)

	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Tasso di risposta complessivo (CR + PR confermate, %)	28,0	4,8
IC 95%	(21,6-35,0)	(2,2-9,0)
p value ^a	< 0,0001	
Durata della risposta (mesi)		
Mediana (IC 95%)	14,1 (9,4-19,2)	9,13 (4,7 -)
Risposta per distretto		
Sangue	n = 124	n = 125
Tasso di risposta (CR + PR confermate, %)	66,9	18,4
IC 95%	(57,9-75,1)	(12,0-26,3)
p value ^a	< 0,0001	
Cute	n = 186	n = 186
Tasso di risposta complessivo (CR + PR confermate, %)	41,9	15,6
IC 95%	(34,8-49,4)	(10,7-21,6)
p value ^a	< 0,0001	
Linfonodi	n = 136	n = 133
Tasso di risposta complessivo (CR + PR confermate, %)	15,4	3,8
IC 95%	(9,8-22,6)	(1,2-8,6)
p value ^a	0,0008	
Visceri	n = 6	n = 4
Tasso di risposta complessivo (CR + PR confermate, %)	0	0
IC 95%	(0,0-45,9)	(0,0-60,2)

NB: il tasso di risposta complessivo è basato sul punteggio della risposta composita globale.

^a: il valore di p è stato ricavato con un test di Cochran-Mantel-Haenszel con aggiustamenti per tipo di malattia, stadio della malattia e regione.

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; PR = risposta parziale

Il trattamento con mogamulizumab ha determinato 8 risposte complete confermate (eliminazione completa in tutti i compartimenti interessati) rispetto a 0 pazienti con vorinostat: 4 di questi 8 pazienti erano stati randomizzati dall'inizio a ricevere mogamulizumab e 4 hanno effettuato il crossover a mogamulizumab durante lo studio. Quarantuno dei 136 pazienti del crossover (30,1%) ha mostrato una risposta, parziale o completa, con mogamulizumab.

Vi sono dati di efficacia limitati in pazienti con bassa (< 10%) espressione di CCR4 a livello cutaneo. Nello studio clinico 0761-010 vi erano 10/290 pazienti valutabili con espressione di CCR4 < 10%; 6 di questi sono stati randomizzati a ricevere mogamulizumab e 4 sono stati randomizzati a ricevere

vorinostat e successivamente hanno effettuato il crossover a mogamulizumab. In questi 10 soggetti con bassa (< 10%) espressione di CCR4 non è stata osservata alcuna risposta confermata. Risposte nei singoli compartimenti sono state osservate in 3 dei 10 soggetti valutabili trattati con mogamulizumab nella fase randomizzata o di crossover dello studio.

I pazienti con una malattia in stadio IB/II trattati con mogamulizumab hanno fatto rilevare un tasso ORR confermato del 17,6% rispetto all'8,3% di vorinostat e tassi di risposta a livello dei singoli compartimenti (sangue, cute, linfonodi) superiori rispetto ai pazienti trattati con vorinostat (Tabella 3). Complessivamente, il periodo mediano di sopravvivenza libera da progressione nei soggetti con malattia in stadio IB/II trattati con mogamulizumab è stata di 4,7 mesi rispetto a 3,9 mesi per i pazienti trattati con vorinostat (Tabella 4). Nei pazienti con una malattia in stadio IB/II, in considerazione del limitato numero di soggetti con una risposta e dell'imaturità dei dati, non si possono trarre conclusioni sulla durata della risposta.

Il tempo al raggiungimento di una risposta a livello dei singoli compartimenti nei pazienti in stadio IB/II è stato di circa 3 mesi, un dato coerente con il tempo alla risposta della popolazione ITT nel suo complesso (circa 3 mesi). Se non si dovesse osservare una risposta a livello dei singoli compartimenti o una risposta complessiva dopo 3 mesi di terapia, deve essere valutata la sospensione del trattamento.

Tabella 3: tasso di risposta complessivo e nei singoli compartimenti relativo agli stadi precoci della malattia

	Mogamulizumab	Vorinostat	Diff. di rischio (M vs. V)
Stadio della malattia IB/II	N = 68	N = 72	
Tasso di risposta complessivo (ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Compartimento:			
Sangue (n)	17	23	
Tasso di risposta (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
IC 95% ^a	(23,0-72,2)	(5,0-38,8)	(-2,2-57,1)
Cute (n)	68	72	
Tasso di risposta (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
IC 95% ^a	(17,7-40,1)	(11,1-38,8)	(-8,3-24,9)
Linfonodi (n)	41	40	
Tasso di risposta (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
IC 95% ^a	(2,7-23,1)	(0,1-13,2)	(-14,3-28,6)

M=mogamulizumab. V= vorinostat

Tabella 4: sopravvivenza libera da progressione (PFS) per gruppo di trattamento e stadio della malattia (periodo di trattamento randomizzato)

	Mogamulizumab	Vorinostat	Valore p
PFS, mesi			
Popolazione ITT	7,70 (5,67-10,33)	3,10 (2,87-4,07)	< 0,0001
IB/II	4,7 (2,9-7,47)	3,9 (2,87-4,73)	0,6790
III/IV	10,9 (7,03-15,03)	3,0 (2,83-3,87)	< 0,0001

ITT = Intent-To-Treat

Popolazione pediatrica

L'Agencia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con mogamulizumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con linfoma cutaneo a cellule T (*Cutaneous T-Cell Lymphoma*, CTCL) (MF e SS sono sottotipi di CTCL). Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di mogamulizumab è stata valutata in pazienti adulti affetti da leucemia-linfoma a cellule T (*Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma*, ATL) e CTCL in un intervallo di dosi comprese tra 0,01 e 1 mg/kg, somministrate come dosi ripetute di mogamulizumab ogni settimana o ogni 2 settimane, e ha incluso la dose raccomandata di 1,0 mg/kg e il relativo regime posologico (giorni 1, 8, 15 e 22 per il primo ciclo di trattamento di 28 giorni e giorni 1 e 15 per i successivi cicli di 28 giorni). L'analisi di PK di popolazione ha incluso 444 pazienti trattati con mogamulizumab in sei studi clinici. L'esposizione a mogamulizumab è aumentata in maniera proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi 0,1-1,0 mg/kg.

Assorbimento

Mogamulizumab è somministrato per via endovenosa ed è pertanto immediatamente e interamente biodisponibile.

Distribuzione

In un'analisi di PK di popolazione, la media geometrica [coefficiente di variazione % (CV%)] del volume del compartimento centrale (V_c) è risultata di 3,57 L (20,1%).

Biotrasformazione

La via metabolica di mogamulizumab non è stata caratterizzata. Si prevede che mogamulizumab sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche analogamente alle IgG endogene.

Eliminazione

Sulla base di un'analisi di PK di popolazione, la media geometrica (coefficiente di variazione percentuale [CV%]) della clearance (CL) è 12,0 mL/h (83,7%) e la media geometrica dell'emivita di eliminazione (t_{1/2}) è di 17 giorni (65,5%).

Linearità e accumulo

Mogamulizumab mostra una PK lineare in base alla dose in un intervallo di dosi di 0,01 mg/kg-1 mg/kg. Sulla base di un'analisi di PK di popolazione, lo stato stazionario delle concentrazioni di mogamulizumab è stato raggiunto dopo 12 settimane di dosi ripetute, con il farmaco somministrato al regime posologico raccomandato, e l'accumulo sistemico è stato di 1,7 volte. Da un'analisi di potenza del modello, non è emersa alcuna deviazione dalla proporzionalità alla dose.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla clearance di mogamulizumab è stato valutato mediante un'analisi di PK di popolazione in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCL] compresa tra 60 e 89; n = 157), moderata (CrCL compresa tra 30 e 59; n = 80), o grave (CrCL inferiore a 30 mL/min; n = 2). Non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti in termini di clearance di mogamulizumab tra i pazienti con compromissione renale da lieve a grave e in pazienti con una funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di mogamulizumab è stato valutato in un'analisi di PK di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale [TB] inferiore o uguale al limite superiore della norma [ULN] e AST superiore all'ULN o TB inferiore a 1-1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST; n = 80) o moderata (TB superiore a 1,5-3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST; n = 3). Non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti in termini di clearance di mogamulizumab tra i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata e in pazienti con funzionalità epatica normale. Mogamulizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (TB superiore a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST).

Altre popolazioni speciali

Gli effetti di diverse covariate sulla PK di mogamulizumab sono stati valutati in analisi di PK di popolazione. I seguenti fattori non hanno avuto alcun effetto clinico rilevante sulla CL di mogamulizumab: età (range: da 22 a 101 anni), sesso, etnia (a parte quella giapponese, sono

disponibili dati limitati in popolazioni di altre etnie), compromissione renale, compromissione epatica lieve o moderata, sottotipo di malattia (micosi fungoide (MF) o sindrome di Sézary (SS)), grado di espressione di CCR4 o stato ECOG, sebbene si debba osservare che i pazienti con punteggio del PS ECOG ≥ 2 sono stati esclusi dagli studi clinici.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Efficacia

L'analisi del rapporto esposizione-risposta ha indicato che l'efficacia non è risultata correlata con l'esposizione a mogamulizumab nello studio cardine. L'efficacia, misurata in base al miglioramento della PFS secondo la valutazione dello sperimentatore, non è stata associata a un'aumentata esposizione a mogamulizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o genotossicità con mogamulizumab. Non sono stati condotti studi specifici per valutare i potenziali effetti sulla fertilità.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie sessualmente mature della durata massima di 26 settimane non sono stati osservati effetti tossici correlati a mogamulizumab sugli organi riproduttivi maschili e femminili.

In uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo condotto sull'animale, la somministrazione di mogamulizumab a scimmie cynomolgus gravide dall'inizio dell'organogenesi fino al parto non ha dimostrato un potenziale effetto di letalità embrio-fetale, teratogenicità o ritardo della crescita fetale. In generale, è noto che le molecole IgG attraversano la barriera placentare e nel plasma dei feti sono state rilevate concentrazioni di mogamulizumab. L'attività farmacologica di mogamulizumab è stata osservata nei feti e si è manifestata come riduzione dei linfociti esprimenti CCR4.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Glicina
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per la correzione del pH)
Acido cloridrico (per la correzione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Mogamulizumab non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali nella stessa linea di infusione endovenosa.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo l'apertura

POTELIGEO non contiene conservanti. Una volta aperto, il medicinale deve essere diluito e immediatamente somministrato per infusione (vedere paragrafo 6.6.)

Dopo la preparazione dell'infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 24 ore a temperatura ambiente (25°C) con luce ambiente.

Tali limiti temporali comprendono il periodo in cui la soluzione per infusione viene conservata all'interno della sacca da infusione endovenosa e la durata dell'infusione. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare un totale di 24 ore a una temperatura di 2°C – 8°C, a condizione che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL di soluzione in un flaconcino di vetro da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma, sigillo in alluminio e capsula di chiusura a strappo.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione

- Esaminare visivamente il medicinale per verificare l'assenza di particelle o di alterazione del colore prima della somministrazione. POTELIGEO è una soluzione limpida o leggermente opalescente, incolore. Gettare il flaconcino se si osserva torbidità, alterazione del colore o particolato.
- Calcolare il volume di POTELIGEO necessario a preparare la soluzione per infusione per la dose di 1 mg/kg in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2). Prelevare in maniera asettica nella siringa il volume di POTELIGEO desiderato e trasferirlo in una sacca per infusione contenente 9 mg per ml (0,9%) di soluzione iniettabile di cloruro di sodio. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola con delicatezza. Non agitare. La concentrazione finale della soluzione diluita per l'infusione deve essere compresa tra gli 0,1 mg/mL e i 3,0 mg/mL.
- Ogni flaconcino è esclusivamente monouso. Smaltire l'eventuale soluzione rimasta all'interno del flaconcino secondo i requisiti locali.

Somministrazione

- La soluzione diluita è compatibile con sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o poliolefina (PO).
- Non miscelare POTELIGEO con altri medicinali e non somministrarlo in infusione con altri medicinali.
- POTELIGEO è destinato al solo uso endovenoso e non deve essere somministrato per via sottocutanea, per via intramuscolare, in bolo o mediante somministrazione endovenosa rapida.
- Somministrare la soluzione per infusione nell'arco di almeno 60 minuti mediante una linea endovenosa contenente un filtro in linea sterile, a basso legame proteico, da 0,22 micron (o equivalente).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Paesi Bassi
medinfo@kyowakirin.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1335/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018

Data del rinnovo più recente: 01 Settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

POTELIGEO 4 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
mogamulizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL di concentrato contiene 4 mg di mogamulizumab.
Ogni flaconcino da 5 mL contiene 20 mg di mogamulizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido citrico monoidrato, glicina, polisorbato 80, idrossido di sodio, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
20 mg/5 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Esclusivamente monouso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1335/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

POTELIGEO 4 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
mogamulizumab
Usò endovenoso dopo diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

20 mg/5 mL

6. ALTRO

Esclusivamente monouso.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

POTELIGEO 4 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. mogamulizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è POTELIGEO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare POTELIGEO
3. Come viene somministrato POTELIGEO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare POTELIGEO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è POTELIGEO e a cosa serve

POTELIGEO contiene il principio attivo mogamulizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticorpi monoclonali. Mogamulizumab prende di mira le cellule cancerose, che vengono poi distrutte dal sistema immunitario (il meccanismo di difesa dell'organismo).

Questo medicinale è usato per trattare adulti affetti da micosi fungoide e sindrome di Sézary, che sono tipi di tumori chiamati linfomi cutanei a cellule T. Questo medicinale è destinato all'uso in pazienti che hanno ricevuto almeno un medicinale per bocca o per iniezione.

2. Cosa deve sapere prima di usare POTELIGEO

Non usi POTELIGEO

- se è allergico a mogamulizumab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare POTELIGEO se:

- Ha avuto in passato una grave reazione cutanea a questo medicinale.
- Ha avuto in passato una reazione all'infusione con questo medicinale (i possibili sintomi di una reazione all'infusione sono elencati nel paragrafo 4).
- Ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), herpes, citomegalovirus (CMV), epatite B o C o altre infezioni in corso.
- È stato sottoposto o intende sottoporsi a un trapianto di cellule staminali, utilizzando le sue cellule o quelle di un donatore.
- Ha sofferto di sindrome da lisi tumorale (una complicazione derivante dalla distruzione delle cellule cancerose) dopo un trattamento precedente.
- Ha problemi di cuore.

Se dovesse manifestare una reazione durante o dopo una qualsiasi infusione di POTELIGEO, informi la persona che le somministra l'infusione o cerchi subito un aiuto medico.

Informi immediatamente il medico se dovesse manifestare uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati nel paragrafo 4 dopo aver iniziato il trattamento con POTELIGEO.

Altri medicinali e POTELIGEO

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Gravidanza e allattamento

Gli effetti di POTELIGEO durante la gravidanza e l'allattamento non sono noti. In considerazione del suo meccanismo d'azione, questo medicinale potrebbe nuocere al suo bambino se le venisse somministrato durante la gravidanza o l'allattamento.

Se è in grado di avere figli, dovrà utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo aver ricevuto il trattamento.

Se sta allattando al seno, chiedi al medico se può farlo durante o dopo il trattamento con POTELIGEO.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che POTELIGEO alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il medicinale può però provocare stanchezza in alcune persone ed è quindi necessario osservare una particolare attenzione nel guidare e utilizzare macchinari finché si è certi che il medicinale non provochi effetti indesiderati.

POTELIGEO contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come viene somministrato POTELIGEO

La quantità di POTELIGEO che riceverà sarà calcolata dal medico in base al suo peso corporeo. La dose raccomandata è 1 mg di POTELIGEO per ogni chilo di peso corporeo.

POTELIGEO le sarà somministrato attraverso una vena (infusione endovenosa) nell'arco di almeno 60 minuti. Inizialmente le infusioni saranno somministrate una volta alla settimana per le prime 5 dosi, poi una volta ogni 2 settimane. Il trattamento deve essere continuato a meno che lei manifesti effetti indesiderati gravi o il linfoma cutaneo a cellule T cominci a peggiorare.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Se dovesse manifestare uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi dopo aver iniziato l'assunzione di POTELIGEO, informi immediatamente il medico o l'infermiere o richiedi aiuto medico:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Brividi, nausea o vomito, mal di testa, respiro sibilante, prurito, arrossamento, eruzione cutanea, capogiri o sensazione di svenimento, difficoltà di respirazione e febbre, che potrebbero essere

segni di una reazione all'infusione. Se ciò dovesse accadere, potrebbe rendersi necessario interrompere l'infusione e somministrarle un trattamento supplementare. Una volta scomparsi i sintomi, è in linea generale possibile riprendere la terapia con POTELIGEO, ma in somministrazione più lenta. Il medico potrebbe interrompere definitivamente il trattamento con POTELIGEO se la sua reazione dovesse essere grave.

- Segni di infezione, che possono includere febbre, sudori o brividi, sintomi simil-influenzali, mal di gola o difficoltà a deglutire, tosse, respiro affannoso, mal di stomaco, nausea o vomito, diarrea e sensazione di malessere.
- Eruzione cutanea (che può diventare grave) o mal di gola. In alcune persone trattate con POTELIGEO per altri tipi di tumore, si sono verificati dolore alla pelle, sensazione di bruciore, prurito, formazione di vesciche/desquamazione della pelle, ulcere nella bocca, sulle labbra o sui genitali, che sono possibili segni di una reazione cutanea grave, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (che ha riguardato fino a 1 persona su 100).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Febbre, brividi, nausea, vomito, stato confusionale, respiro affannoso, convulsioni, battito cardiaco irregolare, urina scura o torbida, stanchezza insolita e/o dolore a muscoli o articolazioni. La distruzione delle cellule cancerose e la reazione del corpo a tale distruzione possono, in casi molto rari, determinare un problema chiamato sindrome da lisi tumorale.
- Dolore toracico, respiro affannoso, battito cardiaco rapido o lento, sudorazione, capogiri, nausea o vomito, debolezza, sensazione di svenimento e malessere. Sebbene è improbabile che siano provocati dal medicinale, questi potrebbero essere segni di un disturbo cardiaco.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Se dovrà sottoporsi a un trapianto di cellule staminali, è possibile che sviluppi delle complicazioni (malattia da trapianto contro l'ospite) che sono difficili da gestire. I sintomi possono includere eruzioni cutanee o formazione di vesciche, nausea o diarrea che non passano, mal di stomaco o vomito, dolore o rigidità alle articolazioni, occhi secchi o irritati o visione offuscata, ulcerazioni, irritazione o dolore in bocca, tosse che non passa o difficoltà di respirazione, sensibilità ai genitali, ittero (assumere un colorito giallo), urina scura e gonfiore di qualsiasi tipo.

Altri effetti indesiderati

Se dovesse manifestare qualsiasi altro effetto indesiderato, informi il medico. Tali effetti possono comprendere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Mancanza di energie (stanchezza)
- Stitichezza
- Gambe o caviglie gonfie
- Mal di testa

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Anemia (diminuzione del numero di globuli rossi)
- Diminuzione del numero di piastrine (trombocitopenia)
- Diminuzione del numero di globuli bianchi (neutropenia e leucopenia) o diminuzione del numero di linfociti
- Analisi del sangue che mostrano livelli aumentati degli enzimi del fegato
- Bassa attività della tiroide

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infiammazione del fegato (epatite)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare POTELIGEO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul flaconcino, dopo “SCAD/EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Flaconcino non aperto: conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzione ricostituita/diluita: usare immediatamente o conservare in frigorifero (2°C – 8°C) e usare entro 24 ore.

Non usi questo medicinale se nota segni di deterioramento, come particolato o alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene POTELIGEO

- Ogni flaconcino contiene 20 mg di mogamulizumab in 5 mL di concentrato, corrispondenti a 4 mg/mL.
- Gli altri eccipienti sono acido citrico monoidrato, glicina, polisorbato 80, idrossido di sodio, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 “POTELIGEO contiene sodio”.

Descrizione dell’aspetto di POTELIGEO e contenuto della confezione

POTELIGEO è una soluzione limpida e incolore. La confezione contiene un flaconcino in vetro contenente 5 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese AAAA}>.

Altre fonti d’informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.