▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

POTELIGEO 4 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de mogamulizumab em 5 ml, correspondendo a 4 mg/ml.

Mogamulizumab é produzido mediante técnicas de ADN recombinante usando células de ovário de hamster Chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

POTELIGEO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com micose fungóide (MF) ou síndrome de Sézary (SS) que tenham recebido previamente pelo menos uma terapia sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por médicos experientes no tratamento de cancro, e apenas deve ser administrado por profissionais de saúde em ambientes onde estejam disponíveis equipamentos de reanimação..

Posologia
A dose recomendada é de 1 mg/kg de mogamulizumab, administrado por perfusão intravenosa durante pelo menos 60 minutos. A administração é semanal, nos Dias 1, 8, 15 e 22 do primeiro ciclo de 28 dias, seguida de perfusão a cada duas semanas nos Dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias subsequente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

POTELIGEO deve ser administrado até 2 dias após o dia recomendado. Se uma dose não for administrada até 2 dias após o dia recomendado, a dose seguinte deve ser administrada assim que for possível, a partir da qual o programa de tratamento deve ser retomado, com doses administradas considerando nova calendarização.

A pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos é recomendada para a primeira perfusão com POTELIGEO. Se ocorrer uma reação à perfusão, administre pré-medicação para perfusões subsequentes de POTELIGEO.

Modificação da dose

Reações dermatológicas

Doentes tratados com mogamulizumab têm tido erupções medicamentosas , algumas das quais foram severas e/ou graves.

Em caso de erupção cutânea (associada à medicação) com gravidade de Grau 2 ou 3 (moderada ou severa), o tratamento com mogamulizumab deve ser interrompido e a irritação cutânea deve ser tratada apropriadamente até a irritação cutânea melhorar até Grau 1 ou inferior (severidade ligeira), momento a partir do qual pode ser retomado o tratamento com mogamulizumab.

- POTELIGEO deve ser descontinuado permanentemente em caso de irritação cutânea com risco de vida (Grau 4) (ver secção 4.4).

Reações associadas à perfusão

- A perfusão de POTELIGEO deve ser interrompida temporariamente em caso de reações à perfusão ligeiras a severas (Grau 1-3) e os sintomas devem ser tratados. A taxa de perfusão deve ser reduzidaem , pelo menos, 50% ao reiniciar a perfusão após resolução dos sintomas. Se a reação reaparecer, deve ser considerada a interrupção da perfusão (ver secção 4.4).
- POTELIGEO deve ser interrompido permanentemente em caso de reação associada à perfusão com risco de vida (Grau 4) (ver secção 4.4).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de POTELIGEO em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Com base numa análise populacional da farmacocinética, não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal leve a severa (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Com base numa análise populacional da farmacocinética, não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática leve ou moderada. POTELIGEO não foi investigado em doentes com insuficiência hepática severa (ver secção 5.2).

Modo de administração

POTELIGEO é para administração intravenosa. Deve ser administrado apenas por perfusão intravenosa, durante pelo menos 60 minutos. Ver as recomendações anteriores em caso de reação associada à perfusão.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações dermatológicas

Doentes tratados com mogamulizumab têm tido irritações cutâneas devido à medicação (erupções cutâneas), algumas das quais foram severas e/ou graves.

Quando mogamulizumab foi administrado a doentes com linfomas de células T diferentes de MF ou SS, foram reportadas reações dermatológicas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em menos de 1% dos doentes durante os ensaios clínicos, e

também reportadas durante o período pós-comercialização; alguns desses casos foram reportados com desfecho fatal. Os doentes devem ser monitorizados atentamente para deteção de sintomas ou sinais que sugiram SSJ ou NET. Se ocorrerem, a administração de POTELIGEO deve ser interrompida e o tratamento não deve ser reiniciado a menos que seja despistada a ocorrência de SSJ ou NET e a reação cutânea tenha melhorado até Grau 1 ou inferior. Se ocorrer SSJ/NET, deve ser administrado tratamento médico adequado. Ver secção 4.2 para informações sobre modificação da dose.

Reações associadas à perfusão
Reações agudas associadas à perfusão (RAAPs) foram observadas em doentes tratados com mogamulizumab. As RAAPs foram maioritariamente leves ou moderadas em severidade, embora tenham sido reportadas algumas reações graves (Grau 3). A maioria das RAAPs ocorrem durante ou brevemente após a primeira perfusão (todas dentro de 24 horas a partir da administração), com a incidência a diminuir com tratamentos subsequentes.

Os doentes devem ser acompanhados de perto durante e após a perfusão. Se ocorrer uma reação anafilática, a administração de mogamulizumab deve ser imediatamente e permanentemente interrompida e deve ser administrado tratamento médico adequado.

Se ocorrer uma RAAP, a perfusão deve ser interrompida e deve ser iniciado tratamento médico apropriado. A perfusão pode ser recomeçada a um ritmo mais lento após resolução dos sintomas. Ver secção 4.2 para informação sobre pré-medicação e modificação da dose.

Infeções
Doentes com MF ou SS tratados com mogamulizumab estão sujeitos a risco aumentado de infeção grave e/ou reativação viral. A combinação de mogamulizumab com produtos médicos de modulação imune sistémica ou outras terapias licenciadas para tratamento de MF ou SS não foi investigada e é, portanto, desaconselhada, especialmente tendo em consideração o risco de infeções severas em doentes tratados com mogamulizumab. Esteroides tópicos ou doses baixas de corticosteroides sistémicos podem ser utilizados durante o tratamento com mogamulizumab; no entanto, o risco de infeção grave e/ou reativação viral pode ser superior em caso de administração concomitante com agentes imunossupressivos sistémicos. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção e tratados imediatamente.

Os doentes devem ser examinados relativamente à presença de infeção com hepatite B antes do tratamento com mogamulizumab. Para doentes com resultado positivo para infeção atual ou prévia com hepatite B, recomenda-se a consulta com um médico experiente no tratamento de hepatite B para aconselhamento relativamente a medidas apropriadas contra a reativação da hepatite B.

Complicações de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) alogénicas após mogamulizumab
Complicações, incluindo doença enxerto-contra-hospedeiro (DECH) grave, foram observadas em doentes com linfomas de células T diferentes de MF ou SS que tenham recebido TCEH alogénico após tratamento com mogamulizumab.

Foi observado um risco aumentado de complicações do transplante se for administrado mogamulizumab dentro de períodos curtos (aproximadamente 50 dias) antes do TCEH. Acompanhe os doentes de perto para seguir quaisquer sinais iniciais possíveis de complicações associadas ao transplante.

Não foi investigada a segurança do tratamento com mogamulizumab após TCEH autólogo ou alogénico.

Síndrome de lise tumoral
Foi observada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes tratados com mogamulizumab. Foi observada maior frequência do SLT durante o primeiro mês de tratamento. Doentes com tumores de rápida proliferação e alta carga tumoral correm risco de SLT. Os doentes devem ser acompanhados de perto com exames laboratoriais e clínicos apropriados para estudo dos níveis de eletrólitos, hidratação

e função renal, particularmente no primeiro mês de tratamento, e controlados de acordo com as melhores práticas médicas. A gestão da SLT pode incluir hidratação agressiva, correção de desequilíbrios de eletrólitos, terapia anti-hiperuricémica, e cuidados paliativos.

Problemas cardíacos
Foi observado um caso de enfarte agudo do miocárdio num doente do ensaio clínico com MF/SS em tratamento com mogamulizumab. Noutros doentes do ensaio clínico com outros linfomas de células T existem observações de cardiomiopatia induzida pelo stress (um caso) e enfarte agudo do miocárdio (um caso). Os doentes tinham históricos médicos com vários fatores de risco. Doentes com fatores de risco associados a doenças cardíacas devem ser acompanhados e devem ser tomadas as devidas precauções.

Transformação em linfoma de grandes células
Existem dados limitados disponíveis sobre doentes com transformação em linfoma de grandes células.

Outros
Mogamulizumab não deve ser administrado subcutaneamente ou intramuscularmente, por administração intravenosa rápida, ou bólus intravenoso.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio por dose, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres
Mulheres com potencial para engravidar e homens com potencial reprodutivo devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com POTELIGEO e durante pelo menos 6 meses após o tratamento.

Gravidez
Não existem dados sobre a utilização de mogamulizumab em mulheres grávidas. Embora o mogamulizumab atravesse a barreira placentária no macaco-cinomolgo, para além de efeitos farmacológicos no feto, os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de mogamulizumab durante a gravidez.

Amamentação
Desconhece-se se mogamulizumab é excretado no leite humano. Sabe-se que os anticorpos IgG humanos são excretados no leite materno durante os primeiros dias após o parto, diminuindo até baixas concentrações num período curto; consequentemente, não pode ser excluído qualquer risco para o lactente durante este período curto. Após esse período, POTELIGEO pode ser administrado durante a amamentação se clinicamente necessário.

Fertilidade
Não existem dados clínicos sobre o efeito de mogamulizumab na fertilidade humana. Não foram realizados estudos específicos em animais de forma a avaliar o efeito de mogamulizumab na fertilidade. Não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos de macacos-cinomolgo em estudos de toxicidade por dose repetida (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Mogamulizumab tem uma influência reduzida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode ocorrer fatiga após a administração de mogamulizumab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas graves mais frequentemente observadas foram pneumonia, pirexia, reações associadas à perfusão e celulite.

As reações adversas mais frequentemente observadas foram reações associadas à perfusão e irritações cutâneas (erupções cutâneas); a maioria destas reações foi leve e de Grau 1 ou 2.

Reações adversas graves incluíram insuficiência respiratória de Grau 4 (1,1%) e as reações de Grau 5 foram poliomiosite e sepse (0,5% cada).

Lista tabelar de reações adversas
As reações adversas são apresentadas por classe de sistema de órgãos e categorias de frequência, definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas a fármacos observadas em doentes tratados com POTELIGEO (N=184)

Classe de sistema de órgãos (CSO)	**Frequência**	**Reação adversa**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia
Doenças endócrinas	Frequentes	Hipotiroidismo
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Obstipação, diarreia, náusea, estomatite
	Frequentes	Vómitos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fatiga, edema periférico, pirexia
Afecções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hepatite aguda, hepatite
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções [a]
	Frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito frequentes	Reação associada à perfusão
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina do sangue aumentada, contagem de linfócitos diminuída
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea associada à medicação (incluindo irritação cutânea)

[a] Foliculite, Celulite, Candidíase, Pneumonia, Sepse, Infeção da pele, Otite externa, Herpes zoster, Infeção da pele por estafilococos , Infeção do trato urinário, Herpes simplex e citomegalovírus

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações dermatológicas
Doentes tratados com mogamulizumab têm tido irritações cutâneas devido à medicação (erupções cutâneas), algumas das quais foram severas e/ou graves. A maioria das reações dermatológicas foram de Grau 1 ou 2, com erupções cutâneas associadas à medicação de Grau ≥3 a ocorrer em 4,3% dos doentes. Não foram identificadas tendências relativamente à latência para início do evento nas erupções e irritações cutâneas associadas à medicação; foram observados eventos com início precoce e tardio.

Reações associadas à perfusão
Foram observadas reações associadas à perfusão em 33% dos doentes tratados com POTELIGEO. A maioria das reações associadas à perfusão associadas ao tratamento foram de Grau 1 ou 2 e ocorreram durante ou brevemente após a primeira perfusão. Foram observadas reações graves (Grau 3) em 4% dos doentes.
A incidência de reações associadas à perfusão foi mais alta após primeira perfusão (28,8% dos doentes), sendo reduzida a ≤ 3,8% dos doentes após duas ou mais perfusões.

Interrupções da perfusão ocorreram em aproximadamente 6% dos doentes, a maioria dos quais (aproximadamente 90%) ocorreu durante o primeiro ciclo de tratamento com mogamulizumab.

Menos de 1% dos doentes tratados no Ensaio 0761-010 teve o tratamento interrompido devido a reações associadas à perfusão.

Infeções graves
Doentes com MF ou SS têm risco acrescido de infeção grave devido à disrupção da integridade cutânea causada por doença cutânea, assim como pelos efeitos imunossupressivos da doença extracutânea, e o tratamento com mogamulizumab pode aumentar esse risco. Infeções graves, incluindo sepsis , pneumonia e infeções da pele, foram observadas em 14,3% dos doentes tratados com mogamulizumab. A latência para início do evento após a primeira dose variou consideravelmente. A maioria dos doentes recuperou da infeção. No ensaio clínico (0761-010) foram reportados 2 casos de insuficiência respiratória com desfecho fatal em doentes com pneumonia severa com início mais de 9 meses após início do tratamento com mogamulizumab.

Imunogenicidade
Tal como com todas as proteínas para terapêutica, existe potencial imunogénico. Uma pequena percentagem de doentes tratados com POTELIGEO teve resultado positivo para anticorpos anti-mogamulizumab emergentes do tratamento (induzidos ou aumentados pelo tratamento). Não foram observadas respostas positivas de anticorpos neutralizantes.

Segurança após a última dose
Dos 320 doentes expostos a mogamulizumab no Ensaio 0761-010, 21 (6,6%) tiveram pelo menos uma reação adversa grave à medicação (RAGM) que ocorreu dentro de 90 dias a partir da data de administração do último medicamento do ensaio.

Dos mesmos, as RAGMs observadas em mais do que um doente foram incluídas nas CSOs Infeções e infestações (7 [2,2%] doentes), Perturbações gerais e alterações no local de administração (5 [1,6%] doentes), Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (4 [1,3%] doentes), Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos (3 [0,9%] doentes), Afecções hepatobiliares (2 [0,6%] doentes), e Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (2 [0,6%] doentes). Para todas as outras CSOs, foram observadas RAGMs em um doente (0,3%).

O perfil de segurança observado nos 90 dias após administração da última dose de mogamulizumab é consistente com o perfil de segurança observado durante o período de tratamento do ensaio clínico.

Idosos
O perfil de segurança em pacientes idosos (≥ 65 anos) foi geralmente consistente com o dos pacientes adultos, com exceção das reações dermatológicas e reações associadas à perfusão, que foram observadas mais frequentemente em pacientes idosos.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através sistema nacional de notificação mencionado no abaixo:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel.: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem informações sobre a sobredosagem com mogamulizumab. Em caso de sobredosagem, o doente, incluindo sinais vitais, deve ser acompanhado de perto (durante um mínimo de 1 hora) e administrado tratamento de suporte se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomodulantes, anticorpos monoclonais
Código ATC: L01FX09

Mecanismo de ação
Mogamulizumab é uma imunoglobulina IgG1 kappa humanizada e defucosilada que se liga seletivamente ao CCR4, um recetor associado às proteínas G das quimiocinas CC que está envolvido no tráfego de linfócitos a vários órgãos incluindo a pele, tendo como resultado a depleção das células-alvo. O CCR4 é expresso na superfície de algumas células cancerígenas, incluindo malignidades das células T, como MF e SS em que está inerente a expressão de CCR4.

Eficácia e segurança clínicas
A eficácia de mogamulizumab no tratamento de doentes com micose fungóide (MF) ou síndrome de Sézary (SS) foi estabelecida num ensaio clínico de Fase 3 multicêntrico e aberto (0761-010) de 372 doentes adultos aleatorizados 1:1 para tratamento com mogamulizumab ou vorinostate. Cada grupo incluiu 186 doentes. A perfusão de mogamulizumab foi administrada a uma dose de 1 mg/kg uma vez por semana durante o primeiro ciclo de 28 dias (nos Dias 1, 8, 15 e 22), e nos dias 1 e 15 dos ciclos de 28 dias subsequentes. Vorinostatefoi administrado numa dose inicial de 400-mg oralmente, uma vez por dia a começar no dia 1 durante ciclos de 28 dias. Doentes tratados com Vorinostate com progressão da doença ou toxicidade inaceitável foram autorizados a iniciar terapia com mogamulizumab. Doentes com mudança do tratamento receberam até 46 meses de terapia com mogamulizumab, segundo o corte de dados datado de dezembro de 2016. O tratamento com mogamulizumab continuou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O ensaio excluiu doentes com doenças autoimunes ativas, metástases no sistema nervoso central, e situações clínicas com necessidade de corticosteroides sistémicos ou outros produtos médicos imunossupressivos, ou uma infeção ativa com necessidade de terapia, incluindo VIH, ou hepatite B ou C. Doentes com estado de performance ECOG ≥2 foram também excluídos do ensaio. No início do estudo, 38% tinham doença de estádio IB/II , 10% estádio III, 52% estádio IV. Este ensaio incluiu doentes de forma independente ao nível de expressão inicial de CCR4 na biópsia da pele.

O parâmetro primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) baseada em avaliação do investigador utilizando critérios de resposta composta global que tiveram em conta todos os compartimentos da doença possivelmente afetados (pele, sangue, nódulos linfáticos e vísceras). A resposta na pele e sangue foi avaliada a cada 4 semanas. A resposta nos nódulos linfáticos e vísceras foi avaliada às 4 semanas, de seguida a cada 8 semanas no primeiro ano, e a cada 16 semanas posteriormente.

Todos os doentes tinham um diagnóstico histologicamente confirmado de micose fungóide (MF), 56,5%, 53,2%, ou Síndrome de Sézary (SS), 43,5%, 46,8%, nos grupos tratados com mogamulizumab e vorinostate, respetivamente, e tinham recebido anteriormente pelo menos uma terapia sistémica. As terapias sistémicas anteriores mais frequentes observadas nos doentes na Europa foram bexaroteno (70%), interferão (59%), metotrexato (49%), fotoferese extracorporal (FEC) (31%) e gemcitabina/regimes de tratamento com gemcitabina (28%).

A duração mediana da exposição a mogamulizumab foi de 5,6 meses (intervalo: <1 a 45,3 meses). 56% dos doentes recebeu mogamulizumab durante pelo menos 6 ciclos, e 25% dos doentes recebeu mogamulizumab durante pelo menos 12 ciclos.

Os doentes tinham uma idade mediana de 64 anos durante o rastreamento (intervalo 25 a 101 anos), 49,5% tinham 65 anos de idade ou mais, e 58,1% eram do sexo masculino.

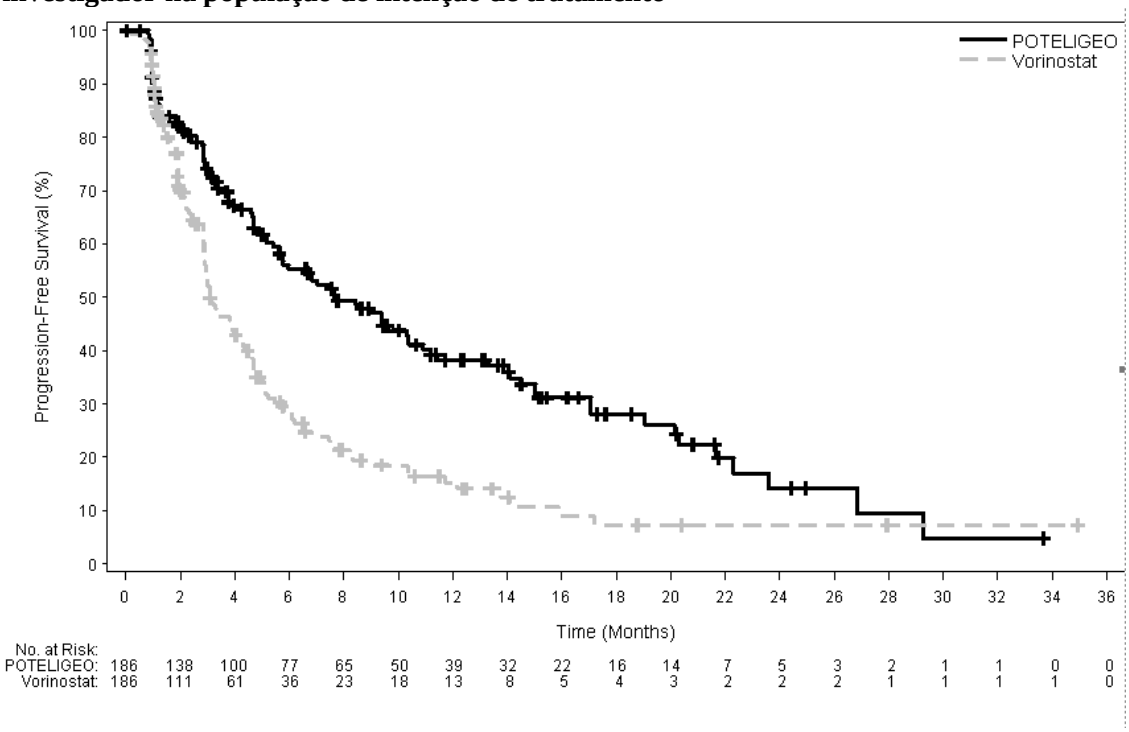
A expressão de CCR4 foi avaliada retrospetivamente em biópsias de pele pré-tratamento (fixas com formalina e incluídas em parafina) utilizando imunohistoquímica. No grupo de mogamulizumab, os níveis iniciais de expressão de CCR4 puderam ser observados em 75% dos pacientes (N=140). Foi detetado CCR4 em ≥1% de linfócitos em 100% dos doentes, e foi detetado CCR4 em 96% (134/140) dos doentes em ≥10% dos linfócitos da pele.

Dos doentes randomizados para tratamento com vorinostate, 136 pacientes (73,1%) foram transferidos para tratamento com mogamulizumab durante o ensaio clínico. As razões para transferência para tratamento com mogamulizumab foram progressão da doença (109 doentes) e intolerância ao tratamento (27 doentes). O número de perfusões de mogamulizumab administradas aos doentes transferidos variou de 1 a 94 (até 46 meses de tratamento), à data do corte de dados em dezembro de 2016.

Aos 6, 12, 18 e 24 meses após início do tratamento randomizado, a percentagem de doentes vivos sem progressão da doença foi superior no grupo tratado com mogamulizumab (55,3%, 38,3%, 28,0%, e 14,1%, respetivamente) comparativamente a vorinostate (28,8%, 15,3%, 7,2%, e 7,2%, respetivamente). A SLP para o grupo de mogamulizumab foi de 7,70 meses (IC 95%: 5,67, 10,33) e 3,10 meses (IC 95%: 2,87, 4,07) para o grupo de vorinostate com um *hazard ratio* (rácio de perigo) resultante de 0,53 (IC 95%: 0,41, 0,69), p<0,0001 (teste *log rank* estratificado bilateral).

A curva Kaplan-Meier de SLP é demonstrada na Figura 1.

Figura 1: Gráfico da curva Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão por avaliação do investigador na população de intenção de tratamento



Progression-Free Survival	Sobrevivência livre de progressão
Vorinostat	Vorinostate
Time (Months)	Tempo (Meses)
No. at Risk	Número em Risco

Os parâmetros chave secundários foram a taxa global de resposta (TGR), TGR após transferência, duração da resposta (DDR), e alteração comparativamente ao estado inicial da *Skindex-29 Symptoms and Functional Scales* (Escalas de Sintomas e Funcional Skindex-29), e o questionário Avaliação Funcional da Terapia do Cancro - Geral (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G*), domínios Bem-estar Físico e Funcional.

A resposta global foi notificada como uma pontuação composta de medidas de cada compartimento, e uma resposta tinha de ser demonstrada em pelo menos duas avaliações globais consecutivas da doença (distadas pelo menos de 8 semanas entre cada durante o primeiro ano e 16 semanas nos anos subsequentes) de forma a ser confirmada. Os doentes foram incluídos na análise de um compartimento específico se tivessem presença da doença nesse compartimento no estado inicial, ou alguma avaliação pós-estado inicial da resposta nesse compartimento.

A Tabela 2 sumariza a TGR e DDR, e resposta por compartimento. O ensaio demonstrou melhorias estatisticamente significativas na TGR e resposta por compartimento no sangue, pele e nódulos linfáticos em comparação ao tratamento com vorinostate. A resposta nas vísceras não pôde ser avaliada devido a dados limitados de eficácia nos doentes com envolvimento visceral; o benefício-risco de mogamulizumab em doentes com envolvimento visceral ainda não foi determinado devido a falta de dados.

Tabela 2: Resposta durante o período de tratamento randomizado no ensaio 0761-010 (intenção de tratamento)

	Mogamulizumab N=186	**Vorinostate N=186**
Taxa de resposta global (RC + RP confirmadas, %)	28,0	4,8
IC 95%	(21,6, 35,0)	(2,2, 9,0)
P-value [a]	<,0001	

Duração da resposta (meses)		
Mediana (IC 95%)	14,1 (9,4, 19,2)	9,13 (4,7,-)
Resposta por compartimento		
Sangue	n=124	n=125
Taxa de resposta (RC + RP confirmadas, %)	66,9	18,4
IC 95%	(57,9, 75,1)	(12,0, 26,3)
P-value [a]	<0,0001	
Pele	n=186	n=186
Taxa de resposta (RC + RP confirmadas, %)	41,9	15,6
IC 95%	(34,8, 49,4)	(10,7, 21,6)
P-value [a]	<,0001	
Nódulos linfáticos	n=136	n=133
Taxa de resposta (RC + RP confirmadas, %)	15,4	3,8
IC 95%	(9,8, 22,6)	(1,2, 8,6)
P-value [a]	0,0008	
Vísceras	n=6	n=4
Taxa de resposta (RC + RP confirmadas, %)	0	0
IC 95%	(0,0, 45,9)	(0,0, 60,2)

Nota: A taxa de resposta global é baseada na pontuação de Resposta Composta Global.
[a]: O*P-value* foi obtido por teste de Cochran-Mantel-Haenszel com ajuste para o tipo de doença, estádio da doença e região.
IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RP = resposta parcial

O tratamento com mogamulizumab resultou em 8 respostas completas confirmadas (tratamento completo de todos os compartimentos afetados) comparativamente a 0 doentes no grupo de vorinostate: 4 dos 8 doentes foram inicialmente randomizados para o grupo de tratamento com mogamulizumab e 4 foram transferidos para tratamento com mogamulizumab durante o ensaio. Quarenta e um dos 136 doentes transferidos (30,1%) apresentaram resposta completa ou parcial com mogamulizumab.

Existem dados limitados sobre a eficácia em doentes com baixa (<10%) expressão de CCR4 na pele. No Ensaio 0761-010 haviam 10/290 doentes avaliáveis com expressão de CCR4 <10%, dos quais 6 foram randomizados para tratamento com mogamulizumab e 4 para tratamento com vorinostate e subsequentemente transferidos para mogamulizumab. Não foram observadas respostas confirmadas nos 10 doentes com expressão baixa (<10%) de CCR4. Foram observadas respostas compartimentais em 3 dos 10 doentes avaliáveis tratados com mogamulizumab na fase randomizada ou de transferência.

Os pacientes com doença de estádio IB/II tratados com mogamulizumab tiveram TRG confirmada de 17,6% comparativamente a 8,3% nos doentes tratados com vorinostate, e taxas de resposta a nível de compartimento (sangue, pele, nódulos linfáticos) superiores às mesmas nos doentes tratados com vorinostate (Tabela 3). Em geral, o período mediano da sobrevivência livre de progressão para doentes com doença de estádio IB/II tratados com mogamulizumab foi de 4,7 meses comparativamente a 3,9 meses nos doentes tratados com vorinostate (Tabela 4). Em doentes com doença de estádio IB/II, devido ao número limitado de doentes com resposta e imaturidade dos dados, não podem ser tiradas conclusões relativamente à duração da resposta.

O tempo para resposta a nível de compartimento nos pacientes de estádio IB/II foi de aproximadamente 3 meses **Tabela 4: Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) por Grupo de Tratamento e Estádio da Doença (Período de Tratamento Randomizado)**

	Mogamulizumab	**Vorinostate**	***P-value***
SLP, meses			
População 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=intenção de tratamento

, o que é consistente com o tempo para resposta global da população de intenção de tratamento (aproximadamente 3 meses). Se uma resposta a nível de compartimento ou resposta global não for observada após 3 meses de tratamento, deve considerar-se a interrupção do tratamento.

Tabela 3: Taxas de Resposta Global e Compartimental em Estádios Precoces da Doença

	Mogamulizumab	**Vorinostate**	**Dif. de Risco (M *vs.* V)**
Estádio da doença IB/II	**N=68**	**N=72**	
Taxa de resposta global (TRG), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Compartimento:			
Sangue (n) Taxa de Resposta (n, %) IC 95% [a]	17 8 (47,1) (23,0, 72,2)	23 4 (17,4) (5,0, 38,8)	 29,7 (-2,2, 57,1)
Pele (n) Taxa de Resposta (n, %) IC 95% [a]	68 19 (27,9) (17,7, 40,1)	72 14 (19,4) (11,1, 38,8)	 8,5 (-8,3, 24,9)
Nodal (n) Taxa de Resposta (n, %) IC 95% [a]	41 4 (9,8) (2,7, 23,1)	40 1 (2,5) (0,1, 13,2)	 7,3 (-14,3, 28,6)

M=mogamulizumab. V= vorinostate

Tabela 4: Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) por Grupo de Tratamento e Estádio da Doença (Período de Tratamento Randomizado)

	Mogamulizumab	**Vorinostate**	***P-value***
SLP, meses			
População 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=intenção de tratamento

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação de resultados dos estudos com mogamulizumab em todos os subgrupos da população pediátrica em linfoma cutâneo de células T (LCCT) (MF e SS são subtipos de LCCT). Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) de mogamulizumab foi avaliada em doentes adultos com linfoma-leucemia de células T (ALT) e LCCT num intervalo de doses de 0,01 a 1-mg/kg administradas como doses múltiplas de mogamulizumab a cada semana ou a cada 2 semanas, e incluiu a dose recomendada de 1.0-mg/kg e regime de tratamento recomendado (dias 1, 8, 15 e 22 para o primeiro ciclo de 28 dias e nos Dias 1 e 15 para ciclos de 28 dias subsequentes). A análise da população FC incluiu 444 doentes tratados com mogamulizumab em seis ensaios clínicos. A exposição a mogamulizumab aumentou proporcionalmente à dose ao longo do intervalo de doses de 0,1 a 1,0-mg/kg.

Absorção
Mogamulizumab é administrado por via intravenosa e, portanto, é imediatamente e completamente biodisponível.

Distribuição
Tendo por base uma análise da população FC, a média geométrica [% coeficiente de variação (CV%)] do volume central de distribuição (Vc) foi de 3,57 L (20,1%).

Biotransformação
A via metabólica de mogamulizumab não foi caracterizada. É expectável que mogamulizumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma forma que os anticorpos IgG endógenos.

Eliminação
Tendo por base uma análise da população FC, a média geométrica (% coeficiente de variação [CV%]) da depuração (CL) é de 12,0-ml/h (83,7%) e a média geométrica do tempo de semivida de eliminação (t1/2) é de 17 dias (65,5%).

Linearidade e acumulação
O mogamulizumab exibe FC linear da dose num intervalo de 0,01-mg/kg a 1-mg/kg. Tendo por base uma análise da população FC, as concentrações de estado de equilíbrio estável de mogamulizumab foram atingidas após 12 semanas de dosagem repetida quando administrado seguindo o regime recomendado, e a acumulação sistémica foi de 1,7 vezes. Numa análise modelo da potência, o desvio da proporcionalidade da dose não foi evidente.

Compromisso renal
O efeito da insuficiência renal na depuração de mogamulizumab foi avaliado por análise populacional da FC em doentes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina [CrCL] entre 60 e 89; n= 157), moderada (CrCL entre 59 e 30; n= 80), ou insuficiência renal severa (CrCL inferior a 30-ml/min; n= 2). Não foram encontradas diferenças clinicamente relevantes na depuração de mogamulizumab entre doentes com insuficiência renal leve a severa e doentes com função renal normal.

Afeção hepática
O efeito da insuficiência hepática na depuração de mogamulizumab foi avaliado por análise da populacão FC em doentes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total [BT] inferior ou igual ao limite superior do intervalo normal [LSIN] e AST superior ao LSIN ou BT inferior a 1 a 1,5 vezes o LSIN e qualquer AST; n= 80) ou moderada (BT superior a 1,5 a 3 vezes LSIN e qualquer AST; n=3). Não foram encontradas diferenças clinicamente relevantes na depuração de mogamulizumab entre doentes com insuficiência hepática leve a moderada e doentes com função hepática normal. O efeito de mogamulizumab não foi estudado em doentes com insuficiência hepática severa (BT superior a 3 vezes LSIN e qualquer AST).

Outras populações especiais
Os efeitos de outras variáveis na FC de mogamulizumab foram avaliados em análises na populacão FC. Os seguintes fatores não tiveram efeitos clinicamente relevantes na CL de mogamulizumab: idade (intervalo: 22 a 101 anos), sexo, etnia (para além da etnia Japonesa, apenas estão disponíveis dados limitados sobre outras populações étnicas), insuficiência renal, insuficiência hepática leve ou

moderada, subtipo da doença (micose fungóide (MF) ou Síndrome de Sézary (SS)), nível de expressão de CCR4 ou estado ECOG, embora deva ser mencionado que doentes com estado de performance ECOG ≥2 foram excluídos dos ensaios clínicos.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica
Eficácia
A análise de Exposição-Resposta indicou que a eficácia não está correlacionada com a exposição a mogamulizumab no ensaio principal. A eficácia, medida através de melhorias na SLP baseada em avaliação pelo investigador, não foi associada a aumento da exposição a mogamulizumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade com mogamulizumab. Não foram realizados estudos específicos de forma a avaliar potenciais efeitos na fertilidade.

Não foram observados efeitos tóxicos associados ao mogamulizumab nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos nos estudos de toxicologia por dose repetida em macacos sexualmente maduros até 26 semanas.

Num estudo de toxicidade ao desenvolvimento e reprodução animais, a administração de mogamulizumab a fêmeas de macaco-cinomolgo grávidas desde o início da organogénese até ao parto não demonstrou potencial de mortalidade embrionária/fetal, teratogenicidade ou atrasos no crescimento do feto. De forma geral, sabe-se que as moléculas de IgG cruzam a barreira placentária e foram detetadas concentrações de mogamulizumab no plasma do feto. A atividade farmacológica de mogamulizumab foi observada em fetos, devido às evidências de diminuição nos níveis de linfócitos com expressão de CCR4.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Glicina
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não podeser misturado com outros medicamentos. Mogamulizumab não deve ser administrado por perfusão concomitantemente com outros medicamentos na mesma linha intravenosa.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
3 anos

Após abertura
POTELIGEO não contém conservantes. Após abertura, o medicamento deve ser imediatamente diluído e perfundido (ver secção 6.6).

Após preparação da perfusão
A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (a 25°C) sob luz ambiente.
Este limite de tempo inclui o armazenamento da solução de perfusão no saco de perfusão durante a duração da perfusão. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente.
Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e condições prévias ao uso são da responsabilidade do utilizador e não podem ser superiores a um total de 4 horas a 2°C - 8°C, desde que a diluição tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução de 5 ml num frasco para injetáveis de vidro de 10 -ml (vidro de tipo I) com uma rolha de borracha, selo de alumínio e tampa articulada de polipropileno.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação
- Inspecione visualmente o medicamento para deteção de matéria particulada e descoloração previamente à administração. POTELIGEO é uma solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente. Descarte o frasco para injetáveis se forem observadas partículas, descoloração ou turvação.
- Calcule o volume necessário de POTELIGEO para preparação da solução de perfusão para a dose de 1 mg/kg baseada no peso do doente (ver secção 4.2). Remova assepticamente o volume necessário de POTELIGEO com uma seringa e transfira para um saco de perfusão com solução de cloreto de sódio a 9 mg por ml (0,9%) para injeção. Misture a solução diluída por inversão suave. Não agite. A concentração final da solução diluída deve ser de 0,1 mg/ml a 3.0 mg/ml.
- Cada frasco para injetáveis é de utilização única. Qualquer resíduos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Administração
- A solução diluída é compatível com sacos de perfusão feitos de cloreto de polivinil (PVC) ou poliolefina (PO).
- Não misture POTELIGEO com, ou administre por perfusão em conjunto com outros medicamentos.
- POTELIGEO é indicado apenas para uso intravenoso, e não deve ser administrado subcutaneamente, intramuscularmente, por dose de bólus ou por administração intravenosa rápida.
- Administre a solução de perfusão durante pelo menos 60 minutos por linha intravenosa com um filtro em linha de baixa capacidade de ligação a proteínas e estéril e de 0,22 mícron (ou equivalente).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1335/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 novembro 2018

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

04/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu