

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável
Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Talimogene laherparepvec é um vírus herpes simplex de tipo 1 (HSV-1) atenuado, resultante da deleção funcional de 2 genes (ICP34.5 e ICP47) e da inserção de uma sequência codificada para o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (ver secção 5.1).

Talimogene laherparepvec é produzido em células Vero através de tecnologia de ADN recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de volume disponível de Imlygic numa concentração nominal de 1 x 10⁶ (1 milhão) de unidades formadoras de placas (UFP)/ml.

Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de volume disponível de Imlygic numa concentração nominal de 1 x 10⁸ (100 milhões) de unidades formadoras de placas (UFP)/ml.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 7,7 mg de sódio e 20 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável

Líquido límpido a semi-translúcido após descongelar a partir do seu estado congelado.

Pode conter partículas brancas, visíveis de várias formas, contendo vírus.

Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável

Líquido semi-translúcido a opaco após descongelar a partir do seu estado congelado.

Poderá conter partículas brancas, visíveis, com diversas formas, contendo vírus.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imlygic é indicado para o tratamento de adultos com melanoma não ressecável com metástases locais ou à distância (Estadio IIIB, IIIC e IVM1a), que não ósseas, cerebrais, pulmonares ou outras viscerais (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com talimogene laherparepvec deverá ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento do cancro.

Tem de ser entregue o Cartão Alerta do Doente aos doentes em tratamento com Imlygic e estes devem ser informados acerca dos riscos do tratamento (ver também o Folheto informativo).

Posologia

Imlygic é disponibilizado em frascos para injetáveis de utilização única de 1 ml em duas concentrações diferentes:

- 10^6 (1 milhão) UFP/ml – Apenas para a dose inicial.
- 10^8 (100 milhões) UFP/ml – Para todas as doses seguintes.

O volume total da injeção para cada sessão de tratamento deverá ser até ao máximo de 4 ml. A dose inicial recomendada é até um máximo de 4 ml de Imlygic numa concentração de 10^6 (1 milhão) UFP/ml. As doses seguintes deverão ser administradas até 4 ml de Imlygic numa concentração de 10^8 (100 milhões) UFP/ml.

O regime posológico recomendado é apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Regime posológico recomendado

Visita de tratamento	Intervalo de tratamento	Volume total máximo da injeção	Concentrações de dose	Priorização das lesões a injetar
Inicial	-	Até 4 ml	10^6 (1 milhão) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injetar primeiro na(s) lesão(ões) de maior dimensão.• Injetar dando prioridade às restantes lesões com base no tamanho da lesão até que seja atingido o volume máximo da injeção.
Segunda	3 semanas após o início do tratamento	Até 4 ml	10^8 (100 milhões) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injetar primeiro quaisquer novas lesões (lesões que se possam ter desenvolvido desde o tratamento inicial).• Injetar dando prioridade às restantes lesões com base no tamanho da lesão até que seja atingido o volume máximo da injeção.

Visita de tratamento	Intervalo de tratamento	Volume total máximo da injeção	Concentrações de dose	Priorização das lesões a injetar
Todas as visitas de tratamento seguintes (inclusive reinício)	2 semanas após o tratamento anterior	Até 4 ml	10 ⁸ (100 milhões) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Injetar primeiro quaisquer novas lesões (lesões que se possam ter desenvolvido desde o tratamento anterior). • Injetar dando prioridade às restantes lesões com base no tamanho da lesão até que seja atingido o volume máximo da injeção.

Determinação do volume da dose de Imlygic (por lesão)

O volume a ser injetado em cada lesão é dependente do tamanho da lesão e deverá ser determinado de acordo com a tabela 2. O volume total da injeção para cada sessão de tratamento deverá ser até ao máximo de 4 ml.

Tabela 2. Escolha do volume da injeção de Imlygic com base no tamanho da lesão

Tamanho da lesão (maior dimensão)	Volume da injeção de Imlygic
> 5 cm	até 4 ml
> 2,5 cm a 5 cm	até 2 ml
> 1,5 cm a 2,5 cm	até 1 ml
> 0,5 cm a 1,5 cm	até 0,5 ml
≤ 0,5 cm	até 0,1 ml

Os doentes poderão sofrer aumento do tamanho da(s) lesão(ões) já existente(s) ou o aparecimento de uma nova lesão antes de atingirem uma resposta. Enquanto existir(em) lesão(ões) injetáveis, Imlygic deverá continuar a ser administrado durante o mínimo de 6 meses exceto se o médico considerar que o doente não está a beneficiar do tratamento com Imlygic ou que é necessário outro tratamento.

O tratamento com Imlygic pode ser reiniciado caso surjam novas lesões após uma resposta completa e o médico considere que o doente irá beneficiar do tratamento.

Populações especiais

População geriátrica

Não é necessário ajuste da dose em doentes ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.1).

Compromisso hepático e renal

Não foram efetuados estudos clínicos para avaliar o efeito de compromisso hepático ou renal na farmacocinética de talimogene laherparepvec. No entanto, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ou renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Imlygic em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Imlygic deve ser administrado por injeção intralésional nas lesões cutâneas, subcutâneas e/ou lesões nodulares que sejam visíveis, palpáveis ou detetáveis por ecografia.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Deve ser usado equipamento protetor individual durante a preparação ou administração de talimogene laherparepvec (ver secção 6.6).

Os profissionais de saúde que estejam imunocomprometidos ou grávidas não devem administrar Imlygic e não devem estar em contacto direto com o(s) local(ais) de injeção ou com fluidos corporais de doentes tratados (ver secções 4.3 e 4.4).

Siga as instruções abaixo para preparar e administrar Imlygic aos doentes:

Pré-injeção

- Descongele o(s) frasco(s) para injetáveis de Imlygic à temperatura ambiente. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser conservados previamente à administração (ver secção 6.3). Para o manuseamento de frascos para injetáveis descongelados, ver secção 6.6.
- Retire a quantidade pretendida de Imlygic do frasco para injetáveis para uma seringa usando uma técnica asséptica. É recomendado o uso de agulhas de calibre 22 a 26.
- O local de injeção poderá ser tratado com um anestésico tópico. Um anestésico injetável poderá ser injetado em redor da lesão mas não deve ser injetado diretamente na lesão.
- Limpe a lesão e as áreas circundantes com uma compressa embebida em álcool e deixe secar.

Injeção

- Injete Imlygic intralésionalmente nas lesões cutâneas, subcutâneas e/ou nodulares que sejam visíveis, palpáveis ou detetáveis por ecografia.
- Determine o volume da injeção para cada lesão através da tabela 2 acima.
- Através de um único ponto de inserção, injete Imlygic nas múltiplas faixas até onde o alcance radial da agulha permitir de forma a alcançar uma dispersão equilibrada e completa. Poderão ser usados diversos pontos de inserção se a lesão for maior do que o alcance radial da agulha.

Lesões cutâneas

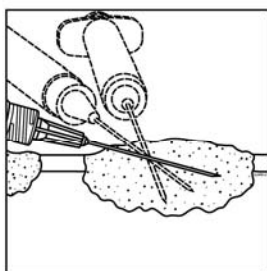


Figura 1.
Administração da injeção em lesões cutâneas

Lesões subcutâneas

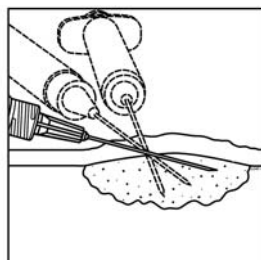


Figura 2.
Administração da injeção em lesões subcutâneas

Lesões nodulares

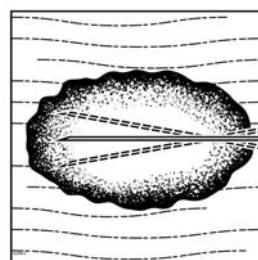


Figura 3.
Administração da injeção em lesões nodulares

- Disperse Imlygic uniformemente e de forma completa no interior da lesão puxando a agulha sem sair da lesão. Redirecione a agulha as vezes que forem necessárias enquanto injeta o

- remanescente da dose. Continue até que a totalidade da dose seja uniformemente e completamente dispersa.
- Ao extrair a agulha retire-a lentamente da lesão de forma a evitar vazamento ou salpicos de Imlygic no ponto de inserção.
 - Repita estes passos para outras lesões que precisem de ser injetadas. Utilize uma nova agulha sempre que a agulha seja totalmente retirada de uma lesão e de cada vez que uma outra lesão seja injetada.

Pós-injeção

- Aplique pressão sobre o local de injeção com uma gaze esterilizada durante, pelo menos, 30 segundos.
- Limpe o local de injeção e a área circundante com álcool, e cubra a lesão injetada com uma compressa absorvente e um penso oclusivo seco.

4.3 Contraindicações

- Doentes com antecedentes de hipersensibilidade a talimogene laherparepvec ou a qualquer um dos seus excipientes.
- Doentes que estão gravemente imunocomprometidos (p. ex. doentes com imunodeficiência celular e/ou humoral grave, congénita ou adquirida) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doentes previamente tratados

Os dados sobre eficácia de Imlygic na segunda linha de tratamento e posteriores são limitados.

Doentes imunocomprometidos

Imlygic não foi estudado em doentes imunocomprometidos. Com base em dados em animais, os doentes que estão gravemente imunocomprometidos podem estar em risco acrescido de infeção herpética disseminada e não devem ser tratados com Imlygic (ver secções 4.3 e 5.3). A infeção herpética disseminada pode também ocorrer em doentes imunocomprometidos (tais como os com VIH/SIDA, leucemia, linfoma, imunodeficiência comum variável ou que necessitem de doses elevadas de esteroides ou de outros imunossuppressores de forma crónica). Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de administrar Imlygic a estes doentes.

Exposição acidental a Imlygic

A exposição acidental pode levar à transmissão de Imlygic e infeção herpética. Os profissionais de saúde e os que com eles contactam (p. ex. membros do agregado familiar, prestadores de cuidados de saúde, parceiros sexuais ou indivíduos que partilhem a mesma cama) devem evitar contacto direto com lesões que foram injetadas ou fluidos corporais de doentes tratados durante todo o período de tratamento e até 30 dias após a administração do último tratamento (ver secção 6.6). Foram relatadas picadas acidentais com agulhas e salpicos em profissionais de saúde durante a preparação e administração.

Contactos próximos que estejam grávidas ou imunocomprometidos não deverão mudar o penso do doente ou limpar o local de injeção. Mulheres grávidas, recém-nascidos e indivíduos imunocomprometidos não devem ser expostos a materiais potencialmente contaminados.

Os profissionais de saúde devem certificar-se de que os doentes têm capacidade para cumprir a exigência de cobrir os locais das injeções com pensos oclusivos (ver secção 6.6). Os doentes devem também ser advertidos para evitar tocar ou coçar os locais de injeção já que isso poderá levar à transferência inadvertida de Imlygic a outras áreas do corpo ou aos seus contactos próximos.

Apesar de se desconhecer se Imlygic pode ser transmitido através de contacto sexual, sabe-se que o HSV-1 de tipo não mutado pode ser transmitido através de contacto sexual. Os doentes devem ser advertidos para utilizarem preservativos de látex durante o contacto sexual para prevenir a possível transmissão de Imlygic. As mulheres com potencial para engravidar devem ser advertidas para utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento (ver secção 4.6).

Os prestadores de cuidados de saúde devem ser advertidos para utilizarem luvas de proteção quando ajudarem os doentes na aplicação ou mudança de pensos oclusivos e para cumprirem as precauções de segurança na eliminação de pensos e materiais de limpeza usados (ver secção 6.6).

Em caso de exposição accidental a Imlygic, siga as instruções da secção 6.6. Caso se desenvolvam sinais ou sintomas de infeção herpética deverão contactar o seu profissional de saúde. Em caso de suspeita de lesões herpéticas, os doentes, contactos próximos ou prestadores de cuidados de saúde podem optar pelo teste de seguimento realizado pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado para obter uma caracterização adicional da infeção.

Infeção herpética em doentes tratados com Imlygic

Em estudos clínicos, foram relatadas infeções herpéticas (incluindo herpes labial e queratite herpética) em doentes tratados com Imlygic. Prevê-se que os sintomas de uma infeção local ou sistémica possivelmente relacionada com Imlygic sejam semelhantes aos sintomas provocados por infeções por HSV-1 de tipo não mutado.

Sabe-se que indivíduos com infeção por HSV-1 de tipo não mutado têm risco permanente de infeção herpética sintomática devido à reativação do HSV-1 latente de tipo não mutado. A infeção herpética sintomática devido à possível reativação de Imlygic deve ser considerada.

Os doentes que desenvolvam infeções herpéticas devem ser advertidos para seguirem as práticas de higiene padrão para evitarem a transmissão viral.

Talimogene laherparepvec é sensível ao aciclovir. Os riscos e benefícios do tratamento com Imlygic devem ser considerados antes de administrar aciclovir ou outros antivirais indicados para o tratamento de infeção herpética. Estes fármacos podem interferir com a eficácia do tratamento se administrados de forma sistémica ou tópica diretamente no local de injeção.

É fornecida informação sobre as lesões herpéticas no Cartão Alerta do Doente.

Inflamação do tecido celular no local de injeção

Após o tratamento com Imlygic pode ocorrer necrose ou ulceração do tecido tumoral. Foram reportados casos de inflamação do tecido celular e de infeção bacteriana sistémica. Recomenda-se o tratamento cuidadoso das lesões e precaução para infeções especialmente se a necrose do tecido resultar em feridas abertas.

Cicatrização deficiente no local de injeção

Em estudos clínicos, foi reportada cicatrização deficiente no local de injeção. Imlygic pode aumentar o risco de cicatrização deficiente em doentes com fatores de risco subjacentes (p. ex. radiação prévia no local de injeção ou lesões em áreas com deficiente vascularização).

Os riscos e benefícios de Imlygic devem ser considerados antes de continuar o tratamento caso se desenvolva infeção persistente ou atraso na cicatrização.

Eventos imunomediados

Em estudos clínicos, foram reportados eventos imunomediados, incluindo glomerulonefrite, vasculite, pneumonite, agravamento da psoríase e vitiligo em doentes tratados com Imlygic.

Os riscos e benefícios de Imlygic devem ser considerados antes de iniciar o tratamento em indivíduos com doença autoimune subjacente ou antes de continuar o tratamento em doentes que desenvolvam eventos imunomediados.

Plasmocitoma no local de injeção

Foi reportado plasmocitoma próximo do local de injeção após administração de Imlygic. Os riscos e benefícios de Imlygic devem ser considerados em doentes com mieloma múltiplo ou nos quais se desenvolva plasmocitoma durante o tratamento.

Doença respiratória obstrutiva

Foi reportada doença respiratória obstrutiva após o tratamento com Imlygic. Deve ter cuidado quando injetar lesões próximas das vias respiratórias principais.

Doentes seronegativos para HSV-1

Os doentes que eram seronegativos de base para HSV-1 apresentaram maior incidência de pirexia, arrepios e estado gripal comparativamente aos que eram seropositivos de base para HSV-1, especialmente no período dos primeiros 6 tratamentos (ver secção 4.8).

Todos os doentes

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis de 1 ml. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

Este medicamento contém 7,7 mg de sódio por frasco para injetáveis de 1 ml, equivalente a 0,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram conduzidos estudos de interação com Imlygic. O aciclovir e outros agentes antivirais podem interferir com a eficácia do tratamento quando administrados por via sistémica ou tópica diretamente no local de injeção. Considere os riscos e benefícios do tratamento com Imlygic antes de administrar aciclovir ou outros agentes antivirais indicados para o controlo da infeção herpética.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizarem um método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento.

Todos os doentes devem ser aconselhados a utilizar preservativo de látex durante o contacto sexual para evitar a possível transmissão de Imlygic (ver secção 4.4).

Gravidez

Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados com talimogene laherparepvec em mulheres grávidas.

Se uma mulher grávida tiver uma infecção por HSV-1 de tipo não mutado (primária ou reativação), existe potencial para o vírus atravessar a barreira placentária, e também há um risco de transmissão durante o parto devido à exposição ao vírus. As infecções por HSV-1 de tipo não mutado foram associadas a efeitos adversos graves, incluindo insuficiência multiorgânica e morte, se o feto ou recém-nascido contraírem a infecção de tipo não mutado. Apesar de, até à data, não existirem dados clínicos sobre infecções por talimogene laherparepvec em mulheres grávidas, poderá haver risco para o feto ou recém-nascido se talimogene laherparepvec atuar da mesma forma. Não se observaram efeitos no desenvolvimento embriofetal em estudos em animais (ver secção 5.3). Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de talimogene laherparepvec durante a gravidez.

Podem ocorrer metástases transplacentárias do melanoma maligno. Uma vez que talimogene laherparepvec foi criado para entrar e replicar-se no tecido tumoral, poderá haver risco de exposição fetal a talimogene laherparepvec pelo tecido tumoral que atravessou a placenta.

Se Imlygic for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar o medicamento, a doente deve ser informada dos potenciais riscos para o feto e/ou recém-nascido.

Amamentação

Desconhece-se se talimogene laherparepvec passa para o leite humano. A decisão de não continuar a amamentar ou de descontinuar/abster-se do tratamento com Imlygic deve ser feita tendo em consideração o benefício de amamentar para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos clínicos para avaliar os efeitos de talimogene laherparepvec na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Talimogene laherparepvec poderá ter uma influência mínima na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Devido a possíveis reações adversas como tonturas e estado confusional (ver secção 4.8), os doentes devem ser aconselhados a terem cuidado ao conduzirem ou manusearem máquinas até terem a certeza que talimogene laherparepvec não os afeta negativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Imlygic foi avaliada no estudo de registo, no qual, 292 doentes receberam, no mínimo, 1 dose de Imlygic (ver secção 5.1). A duração mediana da exposição a Imlygic foram 23 semanas (5,3 meses). Vinte e seis (26) doentes foram expostos a Imlygic durante, pelo menos, 1 ano.

As reações adversas notificadas com maior frequência ($\geq 25\%$) em doentes tratados com Imlygic foram fadiga (50,3%), arrepios (48,6%), pirexia (42,8%), náuseas (35,6%), estado gripal (30,5%) e dor no local de injeção (27,7%). No geral, noventa e oito por cento (98%) destas reações adversas notificadas foram de gravidade ligeira ou moderada. A reação adversa mais frequente de grau 3 ou superior foi inflamação do tecido celular (2,1%) (ver secção 4.4).

Lista em tabela das reações adversas

As reações adversas foram determinadas com base em ensaios clínicos em doentes com melanoma tratados com Imlygic comparativamente a GM-CSF e com base na experiência pós-comercialização. A incidência de reações adversas é apresentada por classes de sistemas de órgãos e por categoria de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a

< 1/10) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 3. Reações adversas de ensaios clínicos em doentes com melanoma e experiência pós-comercialização

Infeções e infestações	
Frequente	Inflamação do tecido celular*, Herpes oral
Pouco frequente	Infeção no local da incisão
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	
Frequente	Dor tumoral, Neoplasma infetado
Pouco frequente	Plasmocitoma no local de injeção*
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequente	Edema periférico
Frequente	Anemia
Doenças do sistema imunitário	
Frequente	Eventos imunomediados ^{†*}
Pouco frequente	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequente	Desidratação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequente	Cefaleia
Frequente	Estado confusional, Ansiedade, Depressão, Tonturas, Insónia
Afeções oculares	
Pouco frequente	Queratite herpética
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequente	Dor de ouvidos
Doenças cardíacas	
Frequente	Taquicardia
Vasculopatias	
Frequente	Trombose de veia profunda, Hipertensão, Afrontamento
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequente	Tosse
Frequente	Dispneia, Dor orofaríngea, Infeção das vias respiratórias superiores
Pouco frequente	Doença respiratória obstrutiva
Doenças gastrointestinais	
Muito frequente	Vómito, Diarreia, Obstipação, Náuseas
Frequente	Dor abdominal, Mal-estar abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequente	Vitiligo, Erupção cutânea, Dermatite
Pouco frequente	Dermatite granulomatosa
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequente	Mialgia, Artralgia, Dores nas extremidades
Frequente	Dorsalgia, Dor inguinal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequente	Estado gripal*, Pirexia, Arrepios, Fadiga, Dor, Reações no local da injeção [§]
Frequente	Mal-estar geral, Dor axilar
Exames complementares de diagnóstico	
Frequente	Peso diminuído
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequente	Complicação de ferimento, Secreção de ferida, Contusão, Dor relacionada com intervenção

[§] As reações no local da injeção incluem: termo muito frequente para dor no local da incisão, termo frequente para eritema no local de injeção, hemorragia no local de injeção, tumefação do local de injeção, reação no local da injeção, inflamação no local de injeção, produção de secreção, secreção no local da injeção, termo pouco frequente para calor no local da injeção.

† Os eventos imunomediados incluem: termo pouco frequente de vasculite, pneumonia, agravamento da psoríase e glomerulonefrite.

* Ver a Descrição de reações adversas selecionadas

Descrição de reações adversas selecionadas

Eventos imunomediados

Os eventos imunomediados notificados no estudo de registo incluíram o caso de agravamento da psoríase num doente com antecedentes de psoríase, um caso de pneumonite num doente com antecedentes de doença autoimune, um caso de vasculite e dois casos de glomerulonefrite, dos quais um apresentou insuficiência renal aguda.

Plasmocitoma

Em ensaios clínicos, observou-se um caso de plasmocitoma no local de injeção num doente a quem foi diagnosticado mieloma múltiplo.

Inflamação do tecido celular

No estudo de registo (estudo 005/05), foram registados eventos de inflamação do tecido celular, tendo alguns deles sido considerados como acontecimentos adversos graves. No entanto, nenhum levou à descontinuação permanente do tratamento com Imlygic. Recomenda-se o tratamento cuidadoso das lesões e precaução para infeções especialmente se a necrose do tecido resultar em feridas abertas.

Estado gripal

90% dos doentes tratados com Imlygic apresentaram estado gripal. Pirexia, arrepios e estado gripal, que podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, são geralmente resolvidos no prazo de 72 horas. Estes eventos foram notificados com maior frequência no período dos primeiros 6 tratamentos, especialmente em doentes que de base eram negativos para HSV-1.

Notificação de suspeita 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica de sobredosagem com Imlygic. Em ensaios clínicos, foram administradas doses até 4 ml numa concentração de 10^8 UFP/ml a cada 2 semanas, sem evidência de toxicidade dose-limitada. A dose máxima que pode ser administrada com segurança não foi ainda determinada. Em caso de suspeita de sobredosagem ou de administração intravenosa inadvertida, o doente deverá ser tratado sintomaticamente, p. ex. com aciclovir ou outros agentes antivirais (ver secção 4.4) e instituídas as medidas de suporte que forem necessárias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, código ATC: L01XX51.

Mecanismo de ação

Talimogene laherparepvec é uma imunoterapêutica oncolítica proveniente do HSV-1. Talimogene laherparepvec foi modificado para se replicar dentro dos tumores e produzir a imunoglobulina humana estimuladora do GM-CSF. Talimogene laherparepvec provoca a morte de células tumorais e a libertação de antígenos derivados do tumor. Pensa-se que, juntamente com o GM-CSF, promova uma resposta imunitária antitumoral sistêmica e uma resposta efetora das células T. Os ratinhos que apresentaram regressão completa dos tumores primários após o tratamento foram resistentes a reexposições subsequentes do tumor.

As modificações ao talimogene laherparepvec a partir do HSV-1 incluem deleção do ICP34.5 e do ICP47. Enquanto as respostas imunitárias antivirais defendem as células normais após infecção por talimogene laherparepvec, os tumores demonstraram ser suscetíveis a lesão e morte celular pelos vírus HSV-1 deficientes para ICP34.5, inclusive talimogene laherparepvec. A deleção do ICP47 evita a subregulação das moléculas de apresentação de antígenos e aumenta a expressão do gene HSV US11, melhorando assim a replicação viral nas células tumorais.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo 005/05

A segurança e eficácia de Imlygic em monoterapia comparativamente ao GM-CSF administrado por via subcutânea foram avaliadas num estudo clínico de fase 3, multinacional, aberto e aleatorizado em doentes com melanomas em estadio IIIB, IIIC e IV que não foram considerados como cirurgicamente ressecáveis. O tratamento sistémico anterior para melanoma foi autorizado mas não necessário. Os doentes com metástases cerebrais ativas, metástases ósseas, doença visceral extensa, melanoma primário ocular ou da mucosa, evidência de imunossupressão ou a receberem tratamento com um agente anti-herpético sistémico foram excluídos do estudo.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem Imlygic ou GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic foi administrado por injeção intralesional numa concentração inicial de 10^6 (1 milhão) UFP/ml no dia 1, seguida de uma concentração de 10^8 (100 milhões) UFP/ml no dia 21 e a cada 2 semanas a partir dessa data, numa dose até 4 ml. O GM-CSF foi administrado por via subcutânea a $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$, diariamente durante 14 dias seguido de um período de descanso de 14 dias em intervalos repetidos.

Para que ocorressem os efeitos antitumorais imunomediados tardios, os doentes foram tratados durante o mínimo de 6 meses ou até não existirem quaisquer lesões injetáveis. Durante este período, o tratamento era mantido independentemente de um aumento no tamanho da(s) lesão(ões) existente(s) e/ou desenvolvimento de nova(s) lesão(ões) exceto se o doente desenvolvesse toxicidade intolerável ou se o investigador considerasse que o melhor para o doente seria interromper o tratamento ou ser-lhe administrada outra terapêutica para o melanoma. Após 6 meses de tratamento, os doentes continuaram em tratamento até progressão de doença clinicamente relevante (isto é, progressão de doença associada com declínio no estado funcional e/ou necessidade de terapêutica alternativa na opinião do investigador). Os doentes com resposta aos 12 meses de tratamento podiam continuar o tratamento até mais 6 meses. A média da duração do tratamento (DP) para a população com intenção-de-tratar (ITT) foi 15,76 semanas (15,79) no braço do GM-CSF e 26,83 semanas (18,39) no braço de Imlygic. O *endpoint* principal foi a taxa de duração de resposta (DRR) [definida como a percentagem de doentes com resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR) mantida de forma contínua durante o mínimo de 6 meses] por revisão central com ocultação. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência global

(OS), taxa de resposta global (ORR) [PR+CR], tempo para resposta, duração da resposta e tempo até falência da terapêutica (tempo desde a aleatorização até ao primeiro episódio de progressão da doença clinicamente relevante na qual não é alcançada resposta após o evento de progressão ou até à morte).

A média de idades foi 63 anos (intervalo: 22 a 94); 26,5% tinham mais de 65 anos de idade e 23,3% mais de 74 anos de idade. A maioria dos doentes, 98%, era caucasiana. Os doentes do sexo masculino constituíam 57% da população do estudo e 70% dos doentes tinha de base um estado funcional ECOG de 0. Dos doentes incluídos, 22% tinha doença M1c de estadió IV e 53% dos doentes tinha recebido terapêutica prévia para o melanoma tal como quimioterapia, ou imunoterapia com base em citocinas, para além de cirurgia, terapêutica adjuvante ou radiação. No geral, 58% de todos os doentes incluídos no estudo eram seropositivos de base para HSV-1 de tipo não mutado e 32,6% eram seronegativos; desconhece-se o estado serológico para o HSV-1 nos restantes 9,4% dos doentes.

A diferença na DRR entre Imlygic e o GM-CSF na população ITT foi estatisticamente significativa (ver tabela 4) a favor do Imlygic.

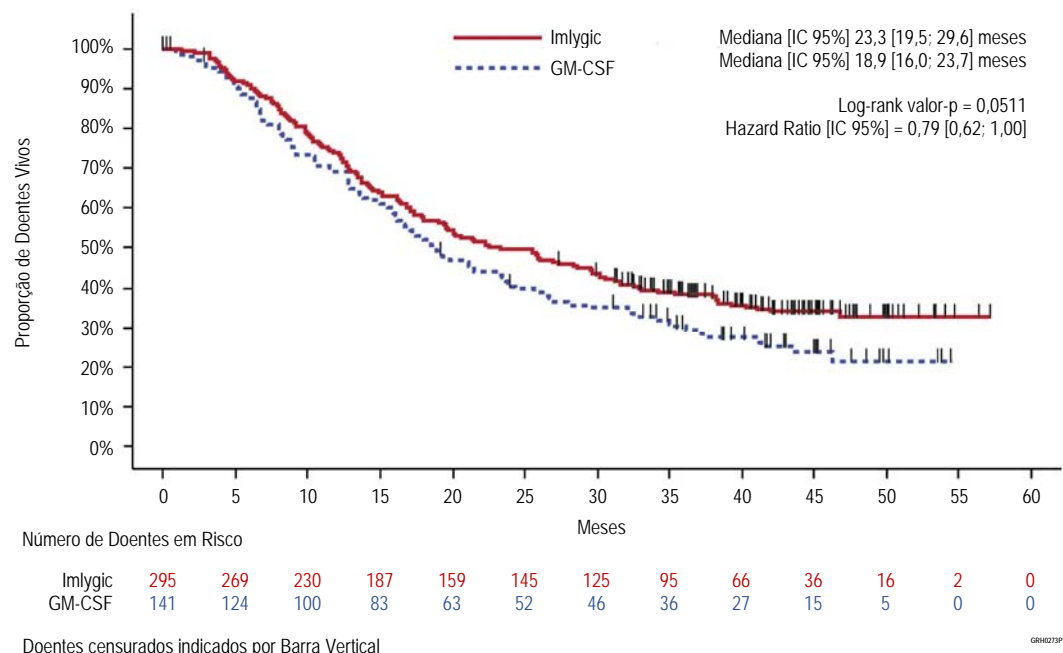
Tabela 4. Resumo dos resultados para a população ITT do estudo 005/05 com Imlygic

	<i>Endpoint do estudo</i>	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Taxa de resposta durável	Primário	16,3% (n = 48) (IC 95%: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (IC 95%: 0,0; 4,5)
		Rácio de probabilidades 8,9; (IC 95%: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Taxa de resposta global (% CR, % PR)	Secundário	26,4% (n = 78) (IC 95%: 21,4%; 31,5%) (10,8% CR; 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (IC 95%: 1,9%; 9,5%) (0,7% CR; 5% PR)
Sobrevivência global	Secundário	Mediana 23,3 (IC 95%: 19,5; 29,6) meses	Mediana 18,9 (IC 95%: 16,0; 23,7) meses
		Taxa de risco (HR): 0,79; (IC 95%: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Duração da resposta (resposta em curso na última avaliação do tumor)	Secundário	Não alcançada (intervalo: > 0,0 a > 16,8 meses)	Mediana 2,8 meses (intervalo: 1,2 a > 14,9 meses)
		Taxa de risco (HR): 0,46; (IC 95%: 0,35; 0,60)	
Tempo para resposta (mediana)	Secundário	4,1 meses	3,7 meses
Tempo até falência da terapêutica (mediana)	Secundário	8,2 meses (IC 95%: 6,5; 9,9)	2,9 meses (IC 95%: 2,8; 4,0)
		Taxa de risco (HR): 0,42; (IC 95%: 0,32; 0,54)	

Nos doentes que responderam ao tratamento com Imlygic, 56 (72%) das respostas ainda se mantinham à data da análise primária. Dos respondedores, 42 (54%) apresentaram um aumento $\geq 25\%$ no tamanho global da lesão existente e/ou desenvolveram uma nova lesão antes de, finalmente, alcançarem uma resposta.

Numa análise para avaliar a atividade sistémica de Imlygic, 27 dos 79 indivíduos (34,2%) tiveram uma diminuição global $\geq 50\%$ nas lesões não viscerais que não foram injetadas com Imlygic, e 8 de 71 doentes (11,3%) tiveram uma diminuição global $\geq 50\%$ nas lesões viscerais que não foram injetadas com Imlygic.

Figura 4. Curva Kaplan-Meier – sobrevivência global (população ITT)



Não se observaram diferenças globais na segurança ou eficácia entre doentes mais idosos (≥ 65 anos de idade) e adultos mais jovens.

Subgrupos exploratórios

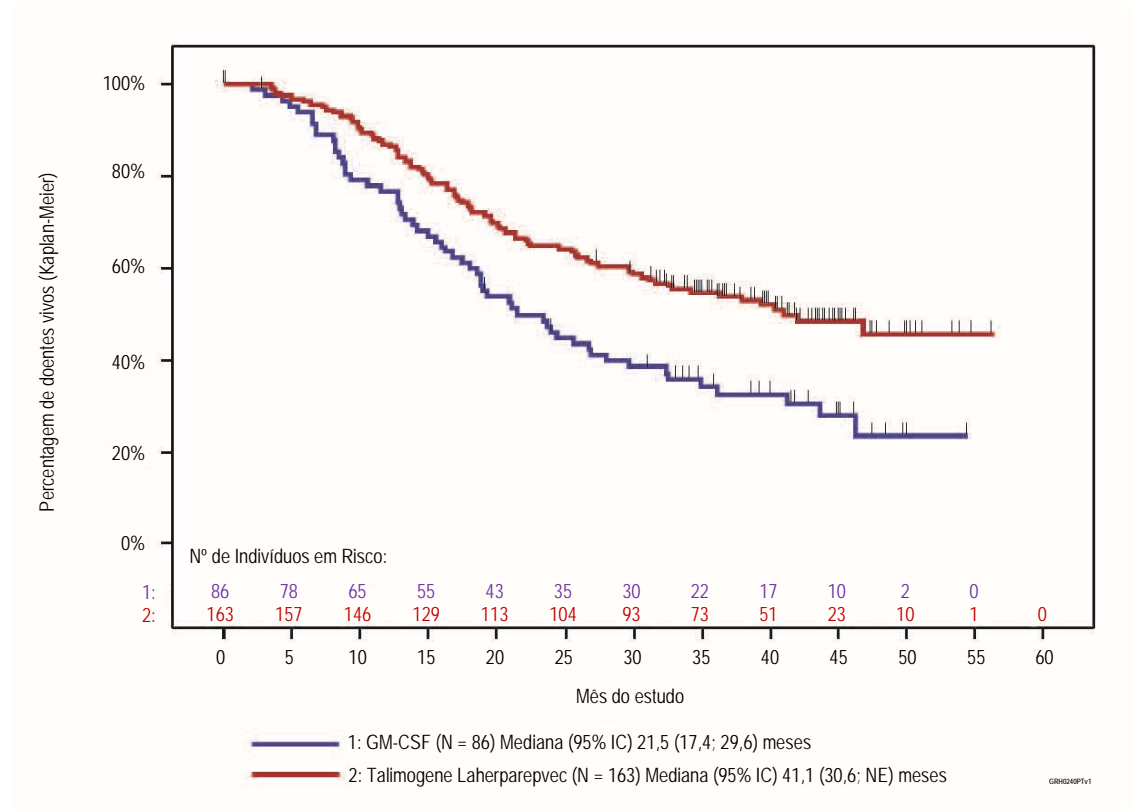
Foram também realizadas análises exploratórias de subgrupos, para DRR e sobrevivência global por estadio da doença (ver figura 5 e tabela 5). Apesar do estudo de registo não ter poder para avaliar a eficácia nestes subgrupos individuais, os doentes sem doença visceral obtiveram maior benefício do tratamento com Imlygic do que os com doença mais avançada.

Tabela 5. Resumo dos resultados da análise exploratória de subgrupos do estudo 005/05 com Imlygic

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (taxa de risco)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic versus GM-CSF
Estadio [§] IIIB/IIIC/estadio IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (IC 95%: 0,40; 0,80);
Estadio [§] IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (IC 95%: 0,75; 1,52);

[§] American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging 6^a edição.

Figura 5. Estimativa de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento aleatorizado para estadio IIIB/IIIC/ estadio IVM1a da doença (análise exploratória de subgrupos)



Doentes censurados indicados por barra vertical I
 NE = não estimável

Dada a natureza exploratória da análise e tendo como base a evidência atual, não ficou estabelecido que Imlygic esteja associado a um efeito na sobrevivência global.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Imlygic em um ou mais subgrupos de população pediátrica no melanoma (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização em pediatria).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Talimogene laherparepvec é um vírus HSV-1 geneticamente modificado e com capacidade de se replicar. Consequentemente, a sua farmacocinética e biodistribuição são determinadas pelo local de injeção intralésional, replicação seletiva para o tumor e libertação a partir do tecido tumoral.

Absorção

A captação celular de talimogene laherparepvec ocorre através dos recetores do HSV-1 nas células tumorais e não tumorais após injeção local no tumor. Uma vez que talimogene laherparepvec é injetado e se replica intratumoralmente, a biodisponibilidade e a concentração sistémica de talimogene laherparepvec não são preditivas da atividade do fármaco e, portanto, não foram avaliadas.

Metabolismo/eliminação

Talimogene laherparepvec é eliminado através de mecanismos gerais de defesa do hospedeiro (p. ex. autofagia, respostas imunitárias adaptativas). Talimogene laherparepvec é degradado pelas habituais vias catabólicas de proteínas endógenas e do ADN. Tal como com outras infeções por HSV-1 de tipo não mutado, poderá persistir um reservatório latente de ADN de talimogene laherparepvec no corpo das células neuronais que inervam o local das injeções; assim, a ocorrência de infeção latente com talimogene laherparepvec não pode ser excluída.

Biodistribuição (no organismo) e disseminação viral (excreção/secreção)

O ADN de talimogene laherparepvec foi quantificado com uma técnica de Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa (qPCR) de elevada sensibilidade e especificidade que pode não estar correlacionada com o risco de infecciosidade viral. Talimogene laherparepvec foi também quantificado em amostras selecionadas de doentes em estudos clínicos com técnicas de infecciosidade viral no local de injeção e, em alguns casos, de potenciais lesões herpéticas.

Biodistribuição clínica, eliminação e disseminação

A biodistribuição e a disseminação de talimogene laherparepvec administrado intralesionalmente foram investigadas num estudo clínico que mediu o ADN de talimogene laherparepvec no sangue, na urina, no local de injeção, no exterior dos pensos oclusivos, na mucosa oral, na área anogenital e em possíveis lesões herpéticas. Sessenta doentes com melanoma receberam Imlygic por injeção intralesional numa dose e regime iguais aos do estudo clínico 005/05 (ver secção 5.1). Foram colhidas amostras dos pensos oclusivos durante o tratamento. Foram colhidas amostras de sangue e urina durante o tratamento e até 30 dias após o término do tratamento. Foram colhidas amostras do local da injeção, da mucosa oral e da área anogenital durante o tratamento e até 60 dias após o término do tratamento. Foram colhidas amostras de possíveis lesões herpéticas sempre que um doente tinha lesões com possível origem herpética. Nos casos em que o teste de qPCR para ADN de talimogene laherparepvec era positivo, foi efetuada uma análise TCID₅₀ para medir a infecciosidade viral. Nos 60 doentes tratados, os dados indicam que o ADN de talimogene laherparepvec estava presente em todos os locais durante o estudo (ver tabela 6).

Tabela 6. Doentes com ADN detetável durante o tratamento

Fluido corporal/local	Doentes com ADN detetável durante o tratamento (n = 60)
Sangue	59 (98%)
Urina	19 (32%)
Local de injeção	60 (100%)
Exterior do penso oclusivo	48 (80%)
Mucosa oral	8 (13%)
Área anogenital	5 (19%) ^a

^a Para a área anogenital, 26 doentes foram testados para ADN de Imlygic.

A proporção de amostras e indivíduos com ADN de talimogene laherparepvec foi superior durante o ciclo 2 do tratamento para o sangue, a urina, o local de injeção e os pensos oclusivos; superior no ciclo 1 do tratamento para a mucosa oral; e superior nos ciclos 1 e 2 para a área anogenital. Nos doentes com ADN de talimogene laherparepvec detetável no sangue, na urina, na mucosa oral e na área anogenital, nenhuma amostra tinha ADN de talimogene laherparepvec detetável 30 dias após o término do tratamento. Para os doentes com ADN detetável em lesões injetadas, nenhuma amostra tinha ADN de talimogene laherparepvec detetável 60 dias após o término do tratamento.

No geral, 3 de 19 doentes com lesões de possível origem herpética tinham ADN de talimogene laherparepvec presente em todos os momentos durante o estudo. A atividade viral foi medida em amostras positivas para ADN de talimogene laherparepvec do local de injeção, de pensos oclusivos, da mucosa oral, da área anogenital e de possíveis lesões herpéticas. Não foi detetada nenhuma atividade

viral nas amostras dos pensos oclusivos, da mucosa oral, da área anogenital e de possíveis lesões herpéticas. Foi detetado vírus de talimogene laherparepvec infeccioso no local de injeção em 7 (11%) doentes em vários pontos temporais do estudo; nenhuma amostra foi positiva para infecciosidade viral após o ciclo 2 ou após o término do tratamento.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos com talimogene laherparepvec em populações especiais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em doses até 4×10^8 UFP/kg ou 10^7 UFP/dose (60 vezes superior à dose clínica proposta mais elevada), doses únicas ou repetidas de talimogene laherparepvec administradas por via SC, IV ou injeção intratumoral foram bem toleradas em ratinhos, ratos e cães imunocompetentes. Não foram observados efeitos neuropatológicos ou efeitos adversos neurológicos. Num estudo *in vivo* de injeção intracerebral, talimogene laherparepvec foi 10.000 vezes menos neurovirulento, comparativamente à dose de HSV-1 de tipo não mutado que resultou em morte em 50% das vezes nos ratinhos.

Talimogene laherparepvec foi injetado em diversos tumores de xenoinxertos em doses até 2×10^8 UFP/kg (30 vezes superior à dose clínica proposta mais elevada) em ratinhos imunocomprometidos (*nudes* e SCID). Foi observada infeção viral sistémica letal em até 20% dos ratinhos *nudes* (principalmente com deficiência de linfócitos T) e em 100% dos ratinhos SCID (com deficiência de linfócitos T e B).

Nos vários estudos, foi observada infeção viral disseminada fatal em 14% dos ratinhos *nudes* após o tratamento com talimogene laherparepvec em doses 10 a 100 vezes superiores às que resultaram em 100% de letalidade com o HSV-1 de tipo não mutado.

Mutagenicidade

O potencial genotóxico de talimogene laherparepvec não foi avaliado em estudos de longo prazo, em animais ou humanos. Uma vez que o HSV-1 de tipo não mutado não se integra no genoma do hospedeiro, o risco de mutagénesis insercional com talimogene laherparepvec é insignificante.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogénico de talimogene laherparepvec não foi avaliado em estudos de longo prazo, em animais ou humanos. No entanto, os dados disponíveis para talimogene laherparepvec e HSV-1 de tipo não mutado não apontam para um risco carcinogénico em humanos.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Não existiu impacto nos tecidos reprodutores de machos ou fêmeas após o tratamento de ratinhos adultos em doses até 4×10^8 UFP/kg (60 vezes superior, na base de UFP/kg, comparativamente à dose clínica máxima). Não se observaram efeitos no desenvolvimento embriofetal quando talimogene laherparepvec foi administrado durante a organogénese a ratos fêmea grávidas em doses até 4×10^8 (400 milhões) UFP/kg (60 vezes superior, na base UFP/kg, comparativamente à dose clínica máxima). Foram detetadas quantidades insignificantes (< 0,001% de níveis de sangue materno) de ADN de talimogene laherparepvec no sangue fetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico di-hidratado
Dihidrogenofosfato de sódio di-hidratado
Cloreto de sódio
Mioinositol
Sorbitol (E420)
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

5 anos.

Preparação e conservação antes da administração

Depois de descongelado, administrar Imlygic assim que possível.

O Imlygic descongelado é estável quando conservado a temperaturas de 2°C até 25°C, protegido da luz, no frasco para injetáveis original, numa seringa, ou no frasco para injetáveis original, seguido de uma seringa. Não exceder o tempo de conservação especificado na tabela 7 e na tabela 8.

Se conservar Imlygic descongelado no frasco para injetáveis original, seguido de uma seringa:

- Deve ser mantido o mesmo intervalo de temperatura desde o período de conservação até à administração.
- O tempo de conservação em seringa à temperatura ambiente até 25°C não pode exceder 2 horas para 10⁶ (1 milhão) UFP/ml e 4 horas para 10⁸ (100 milhões) UFP/ml (ver tabela 7).
- O tempo máximo cumulativo de conservação (tempo de conservação em frasco para injetáveis mais tempo de conservação em seringa) não pode exceder as durações na tabela 8.

Depois de descongelado, Imlygic não deve ser novamente congelado. Rejeite todos os frascos para injetáveis ou seringa de Imlygic conservados por mais tempo do que o especificado abaixo.

Tabela 7. Tempo máximo de conservação de Imlygic descongelado em seringa

	10⁶ (1 milhão) UFP/ml	10⁸ (100 milhões) UFP/ml
2°C a 8°C	8 horas	8 horas
até 25°C	2 horas	4 horas

Tabela 8. Tempo máximo cumulativo de conservação (tempo de conservação em frasco para injetáveis mais tempo de conservação em seringa) para Imlygic descongelado

	10⁶ (1 milhão) UFP/ml	10⁸ (100 milhões) UFP/ml
2°C a 8°C	24 horas	1 semana (7 dias)
até 25°C	12 horas	24 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado (-90°C e -70°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Imlygic é disponibilizado como uma solução de 1 ml, sem conservantes, em frasco para injetáveis de utilização única (polímero de resina plástica olefina cíclica) com rolha (de elastómero de clorobutilo) e selo (de alumínio) com cápsula de fecho (de polipropileno) de tipo *flip off*, em duas apresentações diferentes:

Figura 6. Frasco para injetáveis de utilização única permanentemente inserido numa bolsa transparente de plástico copoliéster



OU

Figura 7. Frasco para injetáveis de utilização única sem uma bolsa transparente de plástico



A cápsula de fecho do frasco para injetáveis é codificada por cores: a de 10^6 (1 milhão) UFP/ml é verde clara e a de 10^8 (100 milhões) UFP/ml é azul real.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Descongelamento dos frascos para injetáveis de Imlygic

- Antes de utilizar, os frascos para injetáveis de Imlygic congelados devem ser descongelados à temperatura ambiente (20°C a 25°C) até que Imlygic fique líquido (aproximadamente 30 minutos). Rode suavemente. NÃO agite.
- Os frascos para injetáveis devem ser descongelados e conservados na embalagem de origem até à sua administração para proteger da luz.

Manuseamento e administração

Siga as recomendações locais para manuseamento e administração, equipamento protetor individual, derrames acidentais e eliminação de resíduos.

- Use bata protetora ou casaco de laboratório, óculos de segurança ou protetor de rosto e luvas durante a preparação e administração de Imlygic. Cubra as feridas expostas que possam existir antes da administração. Evite o contacto com a pele, olhos ou mucosas.

- Após a administração, mude de luvas antes de colocar o penso oclusivo nas lesões injetadas. Limpe o exterior do penso oclusivo com uma compressa embebida em álcool. É recomendado que mantenha os locais de injeção sempre cobertos, se possível, com pensos impermeáveis à água e ao ar. Para minimizar o risco de transmissão viral, os doentes devem manter os seus locais de injeção cobertos por, pelo menos, 8 dias desde o seu último tratamento ou durante mais tempo caso o local de injeção esteja húmido ou a gotejar. Os doentes devem ser aconselhados a colocar os pensos tal como foi indicado pelo profissional de saúde e para substituir o penso caso este caia.
- Elimine todos os materiais que tenham estado em contacto com Imlygic (p. ex. frasco para injetáveis, seringa, agulha, algodão ou gaze) de acordo com os procedimentos locais.

Exposição acidental

- Em caso de exposição ocupacional acidental a Imlygic (p. ex. devido a salpicos para os olhos ou mucosas) durante a preparação ou administração, lave abundantemente com água durante o mínimo de 15 minutos. Em caso de exposição a pele lesada ou a picada de agulha, limpe minuciosamente a área afetada com sabão e água e/ou desinfetante.
- Trate todos os derrames de Imlygic com um agente viricida e materiais absorventes.
- Aconselhe os doentes para colocarem os pensos e os materiais de limpeza num saco plástico fechado uma vez que podem estar contaminados e que coloquem o saco no lixo doméstico.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

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

EU/1/15/1064/001
EU/1/15/1064/002

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

Data da primeira autorização: 16 de dezembro de 2015
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

BioVex Inc. - Subsidiária da Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Estados Unidos Da América

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Imlygic em cada Estado Membro o Titular de Introdução no Mercado deve acordar sobre o conteúdo e formato do programa educacional e de distribuição controlada, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Competente Nacional.

O programa educacional tem como objetivo informar sobre riscos importantes associados com Imlygic:

- Infecção herpética por todo o organismo (infecção herpética disseminada) em indivíduos imunocomprometidos (aqueles com qualquer imunodeficiência celular e/ou humoral, congénita ou adquirida, tais como os com VIH/SIDA, leucemia, linfoma, imunodeficiência comum variável ou que necessitem de doses elevadas crónicas de esteroides ou de outros imunossuppressores)
- Exposição acidental dos Profissionais de Saúde (PSs) ao Imlygic
- Transferência inadvertida de Imlygic a contactos próximos ou prestadores de cuidados de saúde após contacto direto com as lesões injetadas ou outros fluidos corporais
- Infecção herpética sintomática devido à reativação latente de Imlygic ou de herpes (HSV-1 de tipo não mutado) nos doentes
- Doentes com um sistema imunitário debilitado (doentes imunocomprometidos) tratados com Imlygic e com infeção concomitante
- Combinação com outros tratamentos como quimioterapia ou agentes imunossuppressores
- Mulheres grávidas e a amamentar

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado membro onde Imlygic é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados habilitados a prescrever, dispensar e utilizar Imlygic têm acesso a/é-lhes entregue o seguinte conjunto de materiais educacionais:

- Material educacional para o médico
- Pacote de informação para o doente

O material educacional para o médico deve incluir:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para os profissionais de saúde
- Cartão Alerta do Doente

• **O guia para os profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação sobre o risco de infeção herpética em doentes tratados com Imlygic
- Informação sobre o risco de infeção herpética disseminada em indivíduos imunocomprometidos tratados com Imlygic
- Recomendação sobre a exposição acidental dos PSs ao Imlygic
- Usar sempre bata protetora/casaco de laboratório, óculos de segurança e luvas enquanto preparar ou administrar Imlygic
- Evitar contacto com a pele, olhos, membranas mucosas e contacto direto sem luvas com as lesões injetadas ou fluidos corporais dos doentes tratados
- Instruções sobre primeiros socorros após exposição acidental
- Profissionais de saúde imunocomprometidos ou grávidas não devem preparar e administrar Imlygic
- Recomendação sobre a transmissão acidental de Imlygic do doente para os contactos próximos ou PSs

- Instruções sobre como proceder após administração/transmissão acidental e como e quantas vezes o penso deve ser trocado e quem não deve trocar o penso
 - Instruções para minimizar o risco de exposição de sangue e fluidos corporais a contactos próximos durante a duração do tratamento com Imlygic por 30 dias após a última administração de Imlygic. As seguintes atividades devem ser evitadas:
 - Relação sexual sem um preservativo de látex
 - Beijar se algumas das partes tiver uma ferida aberta na boca
 - Utilização comum de talheres, louça e recipientes de bebidas
 - Utilização comum de agulhas de injeção, lâminas de barbear e escovas de dentes
 - Contentores de lixo e descontaminação adequados, seguindo as recomendações para eliminação de resíduos com perigo biológico
 - Informação sobre a utilização de Imlygic na gravidez
 - Instruções como gerir possíveis casos de acontecimentos adversos incluindo o fornecimento do número do lote aquando da notificação de reações adversas
- **O Cartão Alerta do Doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:
 - Uma mensagem de aviso para os PSs que tratam o doente em qualquer momento, incluindo em condições de emergência, de que o doente está a utilizar Imlygic
 - Detalhes do contacto do prescritor de Imlygic
 - Detalhes sobre o tratamento com Imlygic, data de início, número de lote, data da administração, fabricante do produto e detentor da licença
 - Informação sobre lesões herpéticas
 - O pacote de informação do doente deve conter:
 - Folheto informativo para o doente
 - Guia para o doente/prestador de cuidados de saúde e contactos próximos
 - **O guia para o doente/prestadores de cuidados de saúde e contactos próximos** deve conter as seguintes mensagens-chave:
 - Uma descrição dos riscos importantes associados ao uso de Imlygic
 - Instruções em como proceder após administração e como e quantas vezes o penso deve ser trocado e quem não deve trocar o penso
 - Informação sobre os sinais e sintomas do risco de infeção herpética
 - Informação sobre a utilização de Imlygic na gravidez
 - Recomendação sobre a transmissão acidental de Imlygic do doente para os contactos próximos ou PSs
 - Instruções para minimizar o risco de exposição de sangue e fluidos corporais a contactos próximos durante a duração do tratamento com Imlygic por 30 dias após a última administração de Imlygic. As seguintes atividades devem ser evitadas:
 - Relação sexual sem um preservativo de látex
 - Beijar se algumas das partes tiver uma ferida aberta na boca
 - Utilização comum de talheres, louça e recipientes de bebidas
 - Utilização comum de agulhas de injeção, lâminas de barbear e escovas de dentes
 - Contentores de lixo e descontaminação adequados, seguindo as recomendações para eliminação de resíduos com perigo biológico
 - Instruções sobre como proceder após transmissão acidental

O programa de distribuição controlada tem como objetivo gerir a gestão de fornecimento do produto para assegurar que os requisitos de armazenamento a frio são cumpridos e para controlar a distribuição de Imlygic aos centros qualificados e até aos doentes.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde Imlygic é comercializado, existe um sistema com o objetivo de controlar a distribuição de Imlygic para além do nível de controlo habitual de medidas de minimização de risco. Os seguintes requisitos têm de ser preenchidos antes da dispensa do produto:

- PSs com formação adequada e com experiência, de forma a reduzir o risco de ocorrência de reações adversas específicas nos doentes, PSs, e contactos próximos dos doentes

- PSs e pessoal de apoio formados relativamente à segurança e ao apropriado armazenamento, manuseamento e administração de Imlygic, e seguimento clínico dos doentes tratados com Imlygic
- Fornecer informação de segurança específica aos doentes e comunicar aos doentes a importância de partilhar esta informação com a família e prestadores de cuidados de saúde
- PSs instruídos para registar o número de lote na ficha clínica do doente e no cartão alerta do doente para todas as injeções e fornecer o número de lote quando notificar reações adversas medicamentosas.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, a seguinte medida:

Descrição	Data limite
Fornecer os resultados preliminares de eficácia da parte de fase III do Estudo 20110265 (um ensaio multicêntrico para avaliar a combinação de talimogene laherparepvec com pembrolizumab)	30 de junho, 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável
talimogene laherparepvec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de 1 x 10⁶ (1 milhão) unidades formadoras de placas (UFP) de talimogene laherparepvec.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato dissódico di-hidratado, dihidrogenofosfato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, mioinositol, sorbitol (E420), água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intralesional.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado de -90°C a -70°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as recomendações locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

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

EU/1/15/1064/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Imlygic 10⁶ UFP/ml injeção
talimogene laherparepvec
Uso intralesional

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável
talimogene laherparepvec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de 1×10^8 (100 milhões) unidades formadoras de placas (UFP) de talimogene laherparepvec.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato dissódico di-hidratado, dihidrogenofosfato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, mioinositol, sorbitol (E420), água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intralesional.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado de -90°C a -70°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as recomendações locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

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

EU/1/15/1064/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Imlygic 10⁸ UFP/ml injeção
talimogene laherparepvec
Uso intralesional

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável
Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placas (UFP)/ml solução injetável
talimogene laherparepvec

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu profissional de saúde (médico ou enfermeiro).
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu profissional de saúde. Ver secção 4.
- O seu médico dar-lhe-á um Cartão Alerta do Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções presentes no mesmo.
- Mostre sempre o Cartão Alerta do Doente ao seu médico ou enfermeiro quando for a uma consulta ou quando for ao hospital.

O que contém este folheto

1. O que é Imlygic e para o que é utilizado
2. O que precisa de saber antes e durante o tratamento com Imlygic
3. Como é administrado Imlygic
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imlygic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imlygic e para o que é utilizado

Imlygic é utilizado para tratar doentes adultos com um tipo de cancro de pele chamado melanoma, que se propagou pela pele ou gânglios linfáticos, nos casos em que a cirurgia não é uma opção.

A substância ativa de Imlygic é talimogene laherparepvec. Esta é uma forma atenuada do vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1), frequentemente conhecido como herpes labial. Para obter Imlygic do HSV-1, o vírus foi modificado para se multiplicar mais eficazmente em tumores do que em células normais. Isto leva à destruição de células tumorais infetadas. Este medicamento também atua ao auxiliar o sistema imunitário a reconhecer e destruir os tumores no seu organismo.

2. O que precisa de saber antes e durante o tratamento com Imlygic

Não lhe será administrado Imlygic:

- se for alérgico a talimogene laherparepvec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu profissional de saúde lhe disser que o seu sistema imunitário está muito enfraquecido.

Advertências e precauções

Fale com o seu profissional de saúde antes de lhe ser administrado este medicamento.

Doentes com o sistema imunitário enfraquecido

Em doentes com o sistema imunitário enfraquecido pode ocorrer infeção herpética potencialmente fatal. Informe o seu profissional de saúde se tem ou alguma vez teve o sistema imunitário

enfraquecido, se tem VIH/SIDA, cancro do sangue ou da medula óssea ou se estiver a tomar esteroides ou outros medicamentos que suprimam o sistema imunitário.

Propagação accidental de Imlygic para si e para terceiros

Imlygic pode propagar-se a outras partes do seu organismo ou a outras pessoas por contacto direto com os seus fluidos corporais ou com os locais de injeção.

De forma a evitar que Imlygic se propague a outras zonas do seu corpo ou aos seus contactos próximos (os contactos próximos incluem membros do agregado familiar, prestadores de cuidados de saúde, parceiros sexuais ou alguém com quem partilhe a cama) deverá fazer o seguinte:

- Evitar contacto direto entre os locais de injeção ou fluidos corporais (p. ex. sangue e urina) e os contactos próximos (p. ex. usar preservativos de látex quando praticar atos sexuais, evitar beijar os contactos próximos se qualquer um de vós tiver uma lesão herpética) enquanto estiver a fazer tratamento com este medicamento e até 30 dias após a última dose.
- Evitar tocar ou coçar os locais de injeção.
- Mantenha os locais de injeção sempre cobertos com pensos impermeáveis à água e ao ar. Siga as indicações do seu profissional de saúde quando colocar o penso. Se este se soltar ou cair substitua-o imediatamente por um penso limpo.
- Coloque todos os pensos e materiais de limpeza num saco plástico fechado e coloque-o no lixo doméstico.

Deverá avisar os seus contactos próximos para:

- Evitem contacto direto com os seus fluidos corporais ou com os locais das injeções.
- Usarem luvas quando lhe mudam o penso.

Se os seus contactos próximos forem acidentalmente expostos a Imlygic, deverão lavar a zona do corpo afetada com água e sabão e/ou desinfetante. Caso desenvolvam sinais ou sintomas de infeção herpética deverá pedir-lhes que contactem o seu profissional de saúde. Em caso de suspeita de lesões herpéticas (bolhas ou úlceras), os doentes ou contactos próximos podem optar pelo teste de seguimento realizado pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado para obter uma caracterização adicional da infeção. Contacte o seu profissional de saúde a este respeito.

Contactos próximos que estejam grávidas ou que tenham um sistema imunitário enfraquecido e recém-nascidos

Certifique-se de que os seus contactos próximos que estão grávidas ou que têm um sistema imunitário enfraquecido não tocam nos locais de injeção, nos pensos usados ou nos materiais de limpeza. Mantenha os pensos usados e os materiais de limpeza longe de recém-nascidos.

Infeção herpética

Durante ou após o tratamento com Imlygic pode ter herpes labial ou uma infeção herpética mais grave. Os sinais e sintomas relacionados com o tratamento com Imlygic podem ser os mesmos das infeções herpéticas e incluem dor, sensação de queimadura ou formigueiro numa bolha em redor da boca, dos órgãos genitais, nos dedos ou ouvidos, dor nos olhos, sensibilidade à luz, secreções nos olhos, ou visão desfocada, fraqueza nos braços ou pernas, sonolência extrema (sentir-se ensonado), e confusão mental. Caso apresente estes sinais deverá seguir as práticas de higiene recomendadas de forma a evitar a transmissão viral a outros. Em caso de suspeita de lesões herpéticas (bolhas ou úlceras), os doentes ou contactos próximos podem optar pelo teste de seguimento realizado pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado para obter uma caracterização adicional da infeção. Contacte o seu profissional de saúde a este respeito.

Infeção e atraso na cicatrização no local de injeção

Imlygic pode provocar infeção no local de injeção. Os sinais e sintomas da infeção incluem dor, vermelhidão, sensação de calor, inchaço, secreções ou aftas (úlceras), febre e arrepios. O local de

injeção pode demorar mais tempo do que o normal para cicatrizar. Deverá informar o seu profissional de saúde se tiver algum destes sintomas.

Reações autoimunes

Imlygic pode provocar reações autoimunes (uma reação exacerbada do sistema imunitário do organismo). Alguns indivíduos medicados com este medicamento desenvolveram inflamação nos rins (glomerulonefrite), estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos (vasculite), inchaço dos pulmões (pneumonite), agravamento da descamação da pele (psoríase) e zonas da pele sem coloração (vitiligo). Informe o seu profissional de saúde se tiver antecedentes de doença autoimune.

Plasmocitoma

Imlygic pode fazer com que glóbulos brancos cancerígenos se acumulem no local de injeção ou perto dele (plasmocitoma). Informe o seu profissional de saúde se tiver antecedentes de neoplasia do sangue, inclusive mieloma múltiplo.

Dificuldade em respirar

Se tiver um tumor no pescoço, o seu profissional de saúde pode informá-lo de que poderá sentir compressão das vias respiratórias durante o tratamento.

Doentes sem infecção herpética anterior

Se nunca teve infecção herpética no passado, a probabilidade de vir a sentir febre, arrepios e doença de tipo gripal no período dos primeiros 6 tratamentos é maior.

Crianças e adolescentes

Imlygic não é recomendado em crianças e adolescentes uma vez que se desconhecem os efeitos deste medicamento em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Imlygic

Informe o seu profissional de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se pensa que pode vir a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos, tais como aciclovir, utilizados no tratamento e prevenção de infeções herpéticas. O aciclovir e outros medicamentos antivirais podem diminuir os efeitos de Imlygic.

Gravidez e amamentação

Aconselhe-se com o seu profissional de saúde se:

- pensa que pode estar grávida; ou
- está a planear engravidar.

O seu profissional de saúde irá decidir se Imlygic é indicado para si.

Se estiver grávida ou a amamentar aconselhe-se com o seu médico antes de ser medicada com Imlygic. Imlygic poderá ser prejudicial ao feto.

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a gravidez durante o tratamento com Imlygic. Fale com o seu profissional de saúde sobre métodos contraceptivos adequados.

Desconhece-se se Imlygic passa para o leite materno. É importante informar o seu profissional de saúde se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. Este vai ajudá-lo a decidir se deve parar de amamentar ou de interromper o tratamento com Imlygic, tendo em conta o benefício da amamentação para o lactente e o benefício de Imlygic para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Enquanto está a ser tratado com Imlygic poderá apresentar sintomas, tais como, tonturas ou confusão. Estes sintomas poderão diminuir a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Tenha precaução quando conduzir ou operar máquinas até ter a certeza de que este medicamento não o afeta negativamente.

Imlygic contém sódio e sorbitol

Este medicamento contém 7,7 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 1 ml. Isto é equivalente a 0,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis de 1 ml.

3. Como é administrado Imlygic

Este medicamento é administrado num estabelecimento hospitalar, sob a supervisão de um profissional de saúde. A dose inicial recomendada é até 4 ml de Imlygic numa concentração de 10^6 (1 milhão) UFP/ml. As doses seguintes serão até 4 ml de Imlygic numa concentração de 10^8 (100 milhões) UFP/ml.

O profissional de saúde irá injetar este medicamento diretamente no(s) tumor(es) com uma agulha e uma seringa. A segunda injeção será administrada 3 semanas após a primeira injeção. Depois disso, irá receber injeções a cada 2 semanas enquanto tiver tumor(es).

O seu profissional de saúde irá decidir qual(is) o(s) tumor(es) a injetar e poderá não injetar todos os tumores. O tamanho do(s) tumor(es) já existente(s) pode aumentar e poderá(ão) surgir novo(s) tumor(es) enquanto estiver a ser tratado com Imlygic.

É previsível que seja tratado com Imlygic durante o mínimo de 6 meses ou mais.

Se falhar uma dose de Imlygic

É importante que cumpra todas as consultas para o tratamento com este medicamento. Se falhar uma consulta pergunte ao seu profissional de saúde quando poderá programar a sua dose seguinte.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Manter as feridas limpas e cobertas pode ajudar a evitar infeções provocadas por bactérias (celulite) no local de injeção.

Em doentes tratados com Imlygic foram observados doença de tipo gripal, febre e arrepios. Estes sintomas desaparecem geralmente nas primeiras 72 horas após o tratamento.

Em doentes a receber Imlygic foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Inchaço de tecidos (edema periférico)
- Dor de cabeça
- Tosse

- Vômitos, diarreia, obstipação, náuseas
- Dor muscular (mialgia), articulações dolorosas/inchadas (artralgia), dor nos braços e pernas
- Doença de tipo gripal, febre (pirexia), arrepios, fadiga, dor
- Dor, vermelhidão, hemorragias, inchaço, inflamação, secreções, corrimento, e sensação de calor no local da injeção

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Infecção provocada por bactérias (celulite), herpes oral
- Dor no tumor, infecção do tumor
- Cansaço, dores de cabeça, tonturas e palidez (contagem baixa de glóbulos vermelhos - anemia)
- Efeitos adversos relacionados com o sistema imunitário:
 - febre, fadiga, perda de peso, dor muscular e nas articulações (o estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos - vasculite)
 - falta de ar, tosse, fadiga, perda de apetite, perda de peso não intencional (inflamação dos pulmões - pneumonia)
 - aumento de manchas na pele, as quais estão secas, vermelhas e cobertas de escamas prateadas (agravamento da descamação da pele - agravamento da psoríase)
 - urina cor-de-rosa ou acastanhada, urina espumosa, pressão arterial elevada, retenção de líquidos (inflamação dos rins - glomerulonefrite)
- Desidratação
- Confusão, ansiedade, depressão, tonturas, dificuldade em dormir (insónia)
- Dor nos ouvidos, garganta, abdómen, virilhas, costas e axilas
- Batimentos cardíacos mais rápidos em descanso (taquicardia)
- Dor, inchaço, calor e sensibilidade numa perna ou num braço devido a um coágulo sanguíneo numa veia (trombose venosa profunda), pressão arterial elevada (hipertensão), vermelhidão na face (afrontamentos)
- Falta de ar (dispneia), infecção das vias respiratórias superiores
- Desconforto abdominal
- Áreas da pele sem coloração (vitiligo), erupção cutânea, inflamação da pele (dermatite)
- Sensação de mal-estar geral
- Perda de peso
- Complicações na ferida, secreções, equimoses (contusão), dor após a intervenção

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Infecção no local da incisão
- Um tumor dos glóbulos brancos cancerígenos que cresce no local de injeção ou na sua proximidade (plasmocitoma)
- Infecção nos olhos provocada por herpes (queratite herpética)
- Compressão das vias aéreas (doença obstrutiva das vias áreas)
- Reação alérgica (hipersensibilidade)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imlygic

O Imlygic é conservado pelo seu médico em ambiente hospitalar.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado de -90°C a -70°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. É necessário seguir as recomendações locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imlygic

- A substância ativa é talimogene laherparepvec.
Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de solução disponível numa concentração nominal de 1×10^6 (1 milhão) unidades formadoras de placas (UFP)/ml ou 1×10^8 (100 milhões) UFP/ml.
- Os outros ingredientes são fosfato dissódico dihidratado, dihidrogenofosfato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, mioinositol, sorbitol (E420) e água para injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de Imlygic e conteúdo da embalagem

Imlygic é um líquido transparente a semi-translúcido (10^6 UFP/ml) ou semi-translúcido a opaco (10^8 UFP/ml). É dispensado na forma de uma solução de 1 ml sem conservantes, em frasco para injetáveis de utilização única (polímero de resina plástica olefina cíclica) com rolha (de elastómero de clorobutilo) e selo (de alumínio) com cápsula de fecho (de polipropileno) de tipo *flip-off*.

A cápsula do frasco para injetáveis é codificada por cores: a de 10^6 UFP/ml é verde-clara e a de 10^8 UFP/ml é azul real.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês AAAA}.

Outras fontes de informação

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

A informação seguinte destina-se apenas a profissionais de saúde:

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Deve ser usado equipamento de proteção individual (p. ex. bata protetora ou casaco de laboratório, óculos de segurança ou protetor de rosto e luvas) durante a preparação ou administração de talimogene laherparepvec.

Após a administração, mude de luvas antes de colocar o penso oclusivo nas lesões injetadas. Limpe o exterior do penso oclusivo com uma compressa embebida em álcool. É recomendado que mantenha os locais de injeção sempre cobertos, se possível, com pensos impermeáveis à água e ao ar.

Descongelamento dos frascos para injetáveis de Imlygic

- Antes de utilizar, descongele os frascos para injetáveis congelados de Imlygic à temperatura ambiente (20°C a 25°C) até que Imlygic fique líquido (aproximadamente 30 minutos). Rode suavemente. NÃO agite.
- Os frascos para injetáveis devem ser descongelados e conservados na embalagem de origem até à sua administração para proteger da luz.

Após descongelamento

- Depois de descongelado, administrar Imlygic assim que possível.
- O Imlygic descongelado é estável quando conservado a temperaturas de 2°C até 25°C, protegido da luz, no frasco para injetáveis original, numa seringa, ou no frasco para injetáveis original, seguido de uma seringa. Não exceder o tempo de conservação especificado na tabela 1 e na tabela 2.
- Se conservar Imlygic descongelado no frasco para injetáveis original, seguido de uma seringa:
 - deve ser mantido o mesmo intervalo de temperatura desde o período de conservação até à administração.
 - o tempo de conservação em seringa à temperatura ambiente até 25°C não pode exceder 2 horas para 10⁶ (1 milhão) UFP/ml e 4 horas para 10⁸ (100 milhões) UFP/ml (ver tabela 1).
 - o tempo máximo cumulativo de conservação (tempo de conservação em frasco para injetáveis mais tempo de conservação em seringa) não pode exceder as durações na tabela 2.
- Depois de descongelado, Imlygic não deve ser novamente congelado. Rejeite todos os frascos para injetáveis ou seringa de Imlygic conservados por mais tempo do que o especificado abaixo.

Tabela 1. Tempo máximo de conservação de Imlygic descongelado em seringa

	10 ⁶ (1 milhão) UFP/ml	10 ⁸ (100 milhões) UFP/ml
2°C a 8°C	8 horas	8 horas
até 25°C	2 horas	4 horas

Tabela 2. Tempo máximo cumulativo de conservação (tempo de conservação em frasco para injetáveis mais tempo de conservação em seringa) para Imlygic descongelado

	10⁶ (1 milhão) UFP/ml	10⁸ (100 milhões) UFP/ml
2°C a 8°C	24 horas	1 semana (7 dias)
até 25°C	12 horas	24 horas

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.