▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Imlygic 10^6 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Allgemeine Beschreibung

Talimogen laherparepvec ist ein abgeschwächtes Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), das durch die funktionelle Deletion von zwei Genen (ICP34.5 und ICP47) und der Insertion der codierenden Sequenz für den humanen Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) abgeleitet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Talimogen laherparepvec wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Vero-Zellen hergestellt.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen Imlygic in einer nominalen Konzentration von 1 x 10^6 (1 Million) Plaque-bildenden Einheiten (PFU)/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Dosis von 4 ml enthält ungefähr 30 mg (1,3 mmol) Natrium und 80 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Imlygic 10^6 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

Klare bis halbdurchsichtige Flüssigkeit nach Auftauen aus gefrorenem Zustand.

Imlygic 10^8 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

Halbdurchsichtige bis opake Flüssigkeit nach Auftauen aus gefrorenem Zustand.

Sie kann weiße, sichtbare, verschiedenartig geformte, Viren-enthaltende Partikel enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Talimogen laherparepvec sollte durch einen qualifizierten Arzt, der in der Behandlung von Krebserkrankungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Patienten, die mit Imlygic behandelt werden, müssen den Patientenausweis ausgehändigt bekommen und über die Risiken von Imlygic informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

Dosierung

Imlygic ist in Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch mit jeweils 1 ml in zwei unterschiedlichen Konzentrationen verfügbar:

- 10^6 (1 Million) PFU/ml – nur für die Anfangsdosis.
- 10^8 (100 Millionen) PFU/ml – für alle folgenden Dosierungen.

Das Gesamtinjektionsvolumen an jedem Behandlungstermin darf maximal 4 ml betragen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt maximal 4 ml Imlygic in einer Konzentration von 10^6 (1 Million) PFU/ml. Nachfolgende Dosierungen sollten mit bis zu 4 ml Imlygic in einer Konzentration von 10^8 (100 Millionen) PFU/ml angewendet werden.

Das empfohlene Dosierungsschema ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für Imlygic

Behandlungstermin	***Behandlungsintervall***	***Maximales Gesamtinjektionsvolumen***	***Konzentration der Dosis***	***Priorisierung der zu injizierenden Läsionen***
Erster	-	Bis zu 4 ml	10^6 (1 Million) PFU/ml	Injizieren Sie zuerst die größte(n) Läsion(en). Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.
Zweiter	3 Wochen nach Behandlungsbeginn	Bis zu 4 ml	10^8 (100 Millionen) PFU/ml	Injizieren Sie zuerst neue Läsionen (Läsionen, die sich eventuell nach Behandlungsbeginn gebildet haben). Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der

				Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.
Alle nachfolgenden Behandlungstermine (einschließlich Wiederaufnahme der Behandlung)	2 Wochen nach der vorhergehenden Behandlung	Bis zu 4 ml	10^8 (100 Millionen) PFU/ml	Injizieren Sie zuerst neue Läsionen (Läsionen, die sich eventuell nach der vorhergehenden Behandlung gebildet haben). Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.

Festlegung des Dosierungsvolumens von Imlygic (pro Läsion)

Das in jede Läsion zu injizierende Volumen von Imlygic hängt von der Läsionsgröße ab und sollte entsprechend Tabelle 2 festgelegt werden. Das Gesamtinjektionsvolumen für jede Behandlung darf maximal 4 ml betragen.

Tabelle 2: Auswahl des Injektionsvolumens von Imlygic anhand der Läsionsgröße

Läsionsgröße (längste Ausdehnung)	***Injektionsvolumen von Imlygic***
> 5 cm	bis zu 4 ml
> 2,5 cm bis 5 cm	bis zu 2 ml
> 1,5 cm bis 2,5 cm	bis zu 1 ml
> 0,5 cm bis 1,5 cm	bis zu 0,5 ml
≤ 0,5 cm	bis zu 0,1 ml

Es ist möglich, dass vor Erreichen eines Ansprechens die vorhandene(n) Läsion(en) bei Patienten an Größe zunehmen oder sich eine neue Läsion entwickelt. So lange noch eine injizierbare Läsion/injizierbare Läsionen vorhanden ist/sind, sollte die Behandlung mit Imlygic für mindestens 6 Monate fortgeführt werden, es sei denn, der Arzt entscheidet, dass der Patient nicht von der Behandlung mit Imlygic profitiert oder dass eine andere Behandlung erforderlich ist.

Die Behandlung mit Imlygic kann wieder aufgenommen werden, wenn nach einem kompletten Ansprechen neue Läsionen auftreten und der behandelnde Arzt davon ausgeht, dass der Patient von der Behandlung profitieren wird.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imlygic bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patientengruppen

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Wirkung einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Talimogen laherparepvec zu untersuchen. Dennoch ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung notwendig.

Art der Anwendung

Imlygic wird als intraläsionale Injektion in kutane, subkutane, und/oder nodale Läsionen, die sichtbar, tastbar oder per Ultraschallkontrolle nachweisbar sind, angewendet.

Sollte medizinisches Fachpersonal unbeabsichtigt Imlygic ausgesetzt worden sein, siehe Abschnitte 4.4 und 6.6.

Medizinisches Fachpersonal, das immungeschwächt oder schwanger ist, darf Imlygic nicht applizieren und darf nicht in unmittelbaren Kontakt mit der/den Injektionsstelle(n) von Imlygic oder mit Körperflüssigkeiten der behandelten Patienten kommen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Halten Sie sich an die nachfolgenden Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von Imlygic bei Patienten:

Vor der Injektion

- Tauen Sie die Imlygic-Durchstechflasche(n) bei Raumtemperatur auf (siehe Abschnitt 6.6).
- Ziehen Sie die gewünschte Menge an Imlygic aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf.
- Die Injektionsstelle kann mit einem Lokalanästhetikum behandelt werden. Injizierbare Anästhetika dürfen in die Umgebung der Läsion, nicht aber direkt in die Läsion injiziert werden.
- Reinigen Sie die Läsion und die umgebenden Bereiche mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie sie trocknen.

Injektion

- Injizieren Sie Imlygic intraläsional in kutane, subkutane und/oder nodale Läsionen, die sichtbar, tastbar oder per Ultraschallkontrolle nachweisbar sind.
- Legen Sie das Injektionsvolumen für jede Läsion anhand oben stehender Tabelle 2 fest.
- Wählen Sie nur eine einzige Einstichstelle und injizieren Sie Imlygic fächerförmig so weit der Radius der Nadel innerhalb der Läsion reicht, um eine gleichmäßige und vollständige Verteilung zu erreichen. Wenn

eine Läsion größer ist als die Reichweite der Nadel, können mehrere Einstichstellen verwendet werden.

Kutane Läsion

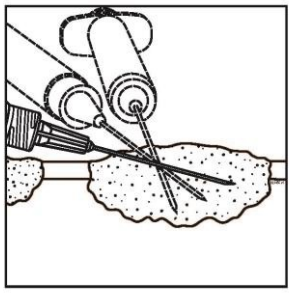


Abbildung 1.
Durchführung der Injektion bei kutanen Läsionen

Subkutane Läsion

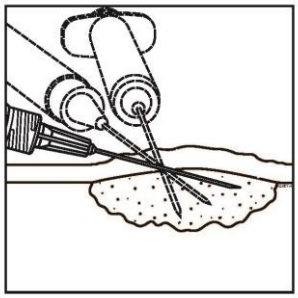


Abbildung 2.
Durchführung der Injektion bei subkutanen Läsionen

Nodale Läsion

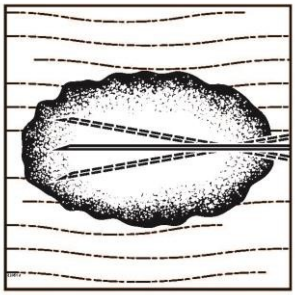


Abbildung 3.
Durchführung der Injektion bei nodalen Läsionen

- Verteilen Sie Imlygic gleichmäßig und vollständig innerhalb der Läsion, indem Sie die Nadel zurückziehen, ohne sie ganz aus der Läsion zu ziehen. Ändern Sie die Richtung der Nadel so oft wie erforderlich, während Sie die restliche Dosis von Imlygic injizieren. Fahren Sie so lange fort, bis die Gesamtdosis gleichmäßig und vollständig verteilt ist.
- Wenn Sie die Nadel entfernen, ziehen Sie diese langsam aus der Läsion, um ein Auslaufen oder ein Zurückspritzen von Imlygic an der Einstichstelle zu vermeiden.
- Wiederholen Sie diese Schritte für andere Läsionen, die injiziert werden müssen. Verwenden Sie immer eine neue Nadel, wenn die Nadel vollständig aus der Läsion entfernt wurde und wenn eine andere Läsion injiziert wird.

Nach der Injektion

- Üben Sie mit einem sterilen Verbandmull für mindestens 30 Sekunden Druck auf die Injektionsstelle aus.
- Wischen Sie die Injektionsstelle und ihre Umgebung mit Alkohol ab und bedecken Sie die injizierte Läsion mit einer saugfähigen Kompresse und einem trockenen Okklusivverband.

Entsorgung

Entsorgen Sie alle Materialien, die mit Imlygic in Kontakt gekommen sind (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Nadel, jegliche Watte oder Verbandmull) entsprechend der lokalen institutionellen Vorgehensweisen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegen Talimogen laherparepvec oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die schwer immungeschwächt sind (z. B. Patienten mit schwerer angeborener oder erworbener zellulärer und/oder humoraler Immunschwäche; siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit vorhergehender Behandlung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit von Imlygic in der gegenwärtigen Zweitlinie oder in späteren Behandlungslinien vor.

Immungeschwächte Patienten

Imlygic wurde nicht bei immungeschwächten Pateinten untersucht. Basierend auf tierexperimentellen Daten können Patienten, die schwer immungeschwächt sind, einem größeren Risiko für eine disseminierte Herpesinfektion unterliegen und dürfen nicht mit Imlygic behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Eine disseminierte Herpesinfektion kann auch bei immungeschwächten Patienten auftreten (wie zum Beispiel Patienten mit HIV/AIDS, Leukämie, Lymphom, variablem Immundefektsyndrom oder die chronisch hochdosierte Steroide oder andere Immunsuppressiva benötigen). Die Risiken und der Nutzen der Behandlung sollten geprüft werden, bevor Imlygic bei diesen Patienten angewendet wird.

Unbeabsichtigte Imlygic-Exposition

Eine unbeabsichtigte Exposition kann zur Übertragung von Imlygic und einer Herpesinfektion führen. Medizinisches Fachpersonal und enge Kontaktpersonen (z. B. Haushaltsmitglieder, Pflegekräfte, Sexualpartner oder Personen, die das gleiche Bett teilen) sollten den direkten Kontakt mit injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten der behandelten Patienten während der gesamten Behandlungszeit und bis zu 30 Tage nach der letzten Anwendung meiden (siehe Abschnitt 6.6). Unbeabsichtigte Nadelstichverletzungen und ein Entgegenspritzen der Injektionslösung wurden bei medizinischem Fachpersonal während der Vorbereitung und Anwendung von Imlygic berichtet.

Enge Kontaktpersonen, die schwanger oder immungeschwächt sind, dürfen weder die Verbände der Patienten wechseln noch deren Injektionsstelle reinigen. Schwangere Frauen, Neugeborene und immungeschwächte Personen dürfen potentiell kontaminierten Gegenständen nicht ausgesetzt sein.

Das medizinische Fachpersonal sollte sicherstellen, dass die Patienten dazu in der Lage sind, die Injektions-

stellen mit Okklusivverbänden abdecken zu können (siehe Abschnitt 6.6). Patienten sollten ebenfalls angewiesen werden, das Berühren oder Kratzen der Injektionsstellen zu vermeiden, da dies zu einer ungewollten Übertragung von Imlygic auf andere Bereiche ihres Körpers oder ihre engen Kontaktpersonen führen könnte. Obwohl nicht bekannt ist, ob Imlygic durch sexuellen Kontakt übertragen werden kann, ist bekannt, dass der HSV-1-Wildtyp durch Sexualkontakt übertragen werden kann. Patienten sollten angewiesen werden, während sexueller Kontakte ein Latexkondom zu benutzen, um eine mögliche Übertragung von Imlygic zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um eine Schwangerschaft während der Imlygic- Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).
Pflegekräfte sollten angewiesen werden, Schutzhandschuhe zu tragen, während sie Patienten beim Anlegen oder Wechseln von Okklusivverbänden unterstützen und die Sicherheitsmaßnahmen für die Entsorgung von benutzen Verbänden und Reinigungsmaterial zu beachten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).
Im Falle einer unbeabsichtigten Imlygic-Exposition sollten die exponierten Personen angewiesen werden, den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder Desinfektionsmittel zu reinigen. Wenn sich Anzeichen oder Symptome einer Herpesinfektion entwickeln, sollten die Betroffenen das medizinische Fachpersonal kontaktieren. Talimogen laherparepvec ist gegenüber Aciclovir empfindlich.

Herpesinfektionen bei Patienten, die mit Imlygic behandelt wurden

In klinischen Studien wurde über Herpesinfektionen (einschließlich Lippenherpes und herpetischer Keratitis) bei Patienten berichtet, die mit Imlygic behandelt wurden. Es wird erwartet, dass die Symptome einer möglicherweise mit Imlygic in Zusammenhang stehenden lokalen oder systemischen Infektion den Symptomen von durch HSV-1-Wildtyp verursachten Infektionen ähnlich sind.
Es ist bekannt, dass Personen mit einer HSV-1-Wildtyp-Infektion, bedingt durch die Reaktivierung von latentem HSV-1-Wildtyp, ein lebenslanges Risiko für symptomatische Herpesinfektionen haben. Eine symptomatische Herpesinfektion durch eine mögliche Reaktivierung von Imlygic sollte berücksichtigt werden.
Patienten, die eine Herpesinfektion entwickeln, sollten angewiesen werden, die üblichen Hygienemaßnahmen zur Vermeidung einer viralen Übertragung einzuhalten.
Talimogen laherparepvec ist gegenüber Aciclovir empfindlich. Die Risiken und der Nutzen einer Imlygic-Behandlung sollten berücksichtigt werden, bevor Aciclovir oder andere antivirale Wirkstoffe, die zur Behandlung von Herpesinfektionen indiziert sind, angewendet werden. Diese Wirkstoffe können die Wirksamkeit von Imlygic beeinträchtigen, wenn sie systemisch oder topisch direkt an der Injektionsstelle angewendet werden.

Zellulitis an der Injektionsstelle

Nach der Behandlung mit Imlygic kann eine Nekrose oder Ulzeration von Tumorgewebe auftreten. Das Auftreten von Zellulitis und systemischen bakteriellen Infektionen wurde berichtet. Eine sorgfältige Wundpflege und Infektionsschutzmaßnahmen werden empfohlen, insbesondere, wenn Gewebenekrosen zu offenen Wunden führen.

Wundheilungsstörungen an der Injektionsstelle

In klinischen Studien wurde über Wundheilungsstörungen an der Injektionsstelle berichtet. Imlygic kann das Risiko von Wundheilungsstörungen bei Patienten mit zugrundeliegenden Risikofaktoren (z. B. vorhergehende Bestrahlung an der Injektionsstelle oder Läsionen in schlecht vaskularisierten Bereichen) erhöhen.
Wenn sich eine anhaltende Infektion oder eine verzögerte Heilung entwickelt, sollten die Risiken und der Nutzen von Imlygic berücksichtigt werden, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

Immunvermittelte Ereignisse

In klinischen Studien wurde über immunvermittelte Ereignisse einschließlich Glomerulonephritis, Vaskulitis, Pneumonitis, Verschlechterung einer Psoriasis und Vitiligo bei Patienten, die mit Imlygic behandelt wurden, berichtet.
Die Risiken und der Nutzen von Imlygic sollten berücksichtigt werden, bevor die Behandlung bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung begonnen oder bevor die Behandlung bei Patienten, die immunvermittelte Ereignisse entwickeln, fortgesetzt wird.

Plasmozytom an der Injektionsstelle

Nach Anwendung von Imlygic wurde über ein Plasmozytom in der Umgebung der Injektionsstelle berichtet. Die Risiken und der Nutzen von Imlygic sollten bei Patienten mit Multiplem Myelom oder bei Patienten, die ein Plasmozytom während der Behandlung entwickeln, berücksichtigt werden.

Obstruktive Atemwegserkrankung

Nach Anwendung von Imlygic wurde über obstruktive Atemwegserkrankungen berichtet. Vorsicht ist bei der Injektion von Läsionen geboten, die sich in der Nähe der Hauptatemwege befinden.

HSV-1-seronegative Patienten

Es wurde berichtet, dass bei Patienten mit einer anfänglichen HSV-1-Seronegativität Pyrexie, Schüttelfrost und grippeähnliche Erkrankungen, insbesondere innerhalb des Zeitraums der ersten 6 Behandlungen, mit einer größeren Inzidenz auftraten als bei jenen, die anfänglich HSV-1 seropositiv waren (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten

Imlygic enthält Sorbitol (E 420). Bei Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

Jede Imlygic-Dosis von 4 ml enthält ungefähr 30 mg (1,3 mmol) Natrium. Dies sollte von Patienten, die eine kontrollierte kochsalzarme Diät einhalten, berücksichtigt werden.

Nachverfolgbarkeit von Imlygic

Um die Nachverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollte der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Produktes eindeutig in der Patientenakte eingetragen (oder angegeben) werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Imlygic durchgeführt. Aciclovir oder andere antivirale Wirkstoffe können die Wirksamkeit von Imlygic beeinträchtigen, wenn sie systemisch oder topisch direkt an der Injektionsstelle angewendet werden. Berücksichtigen Sie die Risiken und Nutzen einer Imlygic-Behandlung bevor Aciclovir oder andere antivirale Wirkstoffe, die zur Behandlung von Herpesinfektionen indiziert sind, angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen, die schwanger werden können/Kontrazeption

Frauen, die schwanger werden können, sollten angewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um während der Imlygic-Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Alle Patienten sollten angewiesen werden, während sexueller Kontakte ein Latexkondom zu benutzen, um eine mögliche Übertragung von Imlygic zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es wurden keine geeigneten und gut kontrollierten Studien mit Talimogen laherparepvec bei Schwangeren durchgeführt.

Wenn eine Schwangere eine HSV-1-Wildtyp-Infektion (primär oder reaktiviert) hat, besteht die Möglichkeit, dass das Virus die Plazentaschranke überschreitet sowie das Risiko einer Übertragung während der Geburt durch die Freisetzung von Viren. HSV-1-Wildtyp-Infektionen wurden mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen einschließlich Multiorganversagen und Tod in Verbindung gebracht, wenn ein Fötus oder Neugeborenes an einer Infektion mit Herpes-Wildtyp erkrankt. Auch wenn bisher noch keine klinischen Daten zu Talimogen laherparepvec-Infektionen bei Schwangeren exisitieren, könnte für den Fötus oder das Neugeborene ein Risiko bestehen, falls Talimogen laherparepvec ähnlich wirken würde. Es wurden keine Auswirkungen auf die embryo- fötale Entwicklung in tierexperimentellen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Als vorsorgliche Maßnahme sollte die Anwendung von Talimogen laherparepvec während der Schwangerschaft vermieden werden.

Beim malignen Melanom können transplazentare Metastasen auftreten. Da Talimogen laherparepvec entwickelt wurde, um in Tumorgewebe einzudringen und zu replizieren, könnte über Tumorgewebe, das die Plazenta passiert hat, ein Risiko für eine fötale Exposition gegenüber Talimogen laherparepvec bestehen.

Wenn Imlygic während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung von Imlygic schwanger wird, muss die Patientin über die möglichen Gefahren für den Fötus und/oder das Neugeborene informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Talimogen laherparepvec in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Imlygic verzichtet werden soll / die Behandlung mit Imlygic zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung der Wirkung von Talimogen laherparepvec auf die Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Talimogen laherparepvec könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund von möglichen unerwünschten Wirkungen wie Schwindel und Verwirrtheit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten darüber informiert werden, Vorsicht beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen walten zu lassen, bis sie sicher sind, dass Talimogen laherparepvec keinen ungünstigen Einfluss auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Imlygic wurde in der Zulassungsstudie, in der 292 Patienten mindestens 1 Dosis Imlygic erhalten haben, beurteilt (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Expositionsdauer gegenüber Imlygic betrug 23 Wochen (5,3 Monate). Sechsundzwanzig (26) Patienten waren Imlygic für mindestens ein Jahr ausgesetzt.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen (≥ 25%) bei mit Imlygic behandelten Patienten waren Fatigue (50,3%), Schüttelfrost (48,6%), Pyrexie (42,8%), Übelkeit (35,6%), grippeähnliche Erkrankungen (30,5%) und Schmerzen an der Injektionsstelle (27,7%). Insgesamt achtundneunzig Prozent (98%) dieser berichteten unerwünschten Wirkungen hatten einen milden oder mäßigen Schweregrad. Die am häufigsten vorkommende unerwünschte Wirkung des Grades 3 oder höher war Zellulitis (2,1%; siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Tabelle 3 zeigt die unerwünschten Wirkungen, die in klinischen Studien bei Melanom-Patienten, die mit Imlygic im Vergleich zu GM-CSF behandelt wurden, beobachtet wurden. Die Wirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3: In klinischen Studien beobachtete unerwünschte Wirkungen bei Melanom-Patienten, die mit Imlygic behandelt wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Zellulitis, oraler Herpes
Gelegentlich	Infektion der Inzisionsstelle
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Tumorschmerzen, infizierte Neoplasien
Gelegentlich	Plasmozytom an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Peripheres Ödem
Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Immunvermittelte Ereignisse†
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Verwirrtheit, Angst, Depression, Schwindel, Schlaflosigkeit
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Herpetische Keratitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Erröten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten
Häufig	Belastungsdyspnoe, oropharyngeale Schmerzen, Infektion der oberen Atemwege
Gelegentlich	obstruktive Atemwegserkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit
Häufig	abdominale Schmerzen, abdominales Unwohlsein
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Vitiligo, Hautausschlag, Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Rückenschmerzen, Schmerzen in der Leiste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Pyrexie, Schüttelfrost, Fatigue, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle§
Häufig	Unwohlsein, Schmerzen in der Achselhöhle
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Wundkomplikationen, Wundsekretion, Quetschung, Schmerzen durch den Eingriff

§ Reaktionen an der Injektionsstelle schließen ein: sehr häufig Schmerzen an der Injektionsstelle, häufig Erythem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Schwellung der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Entzündung der Injektionsstelle, Ausfluss von Sekret, Ausfluss an der Injektionsstelle, gelegentlich Erwärmung der Injektionsstelle.

† Immunvermittelte Ereignisse schließen ein: gelegentlich Vaskulitis, Pneumonitis, Verschlechterung einer Psoriasis und Glomerulonephritis.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Immunvermittelte Ereignisse

Immunvermittelte Ereignisse, die in der Zulassungsstudie berichtet wurden, umfassten einen Fall einer sich

verschlechternden Psoriasis bei einem Patienten mit einer Vorgeschichte einer Psoriasis, einen Fall einer Pneumonitis bei einem Patienten mit einer Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einen Fall einer Vaskulitis und zwei Fälle einer Glomerulonephritis, bei denen in einem Fall ein akutes Nierenversagen auftrat.

Plasmozytom

In klinischen Studien wurde ein Fall eines Plasmozytoms an der Injektionsstelle bei einem Patienten beobachtet, bei dem ein Multiples Myelom festgestellt wurde.

Zellulitis

In der Zulassungsstudie (Studie 005/05) wurden Ereignisse von Zellulitis dokumentiert, von denen einige als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden. Jedoch führte keines zu einem dauerhaften Abbruch der Imlygic-Behandlung. Eine sorgfältige Wundversorgung und Infektionsschutzmaßnahmen werden empfohlen, insbesondere wenn eine Gewebenekrose zu offenen Wunden führt.

Grippeähnliche Symptome

Grippeähnliche Symptome traten bei 90% der mit Imlygic behandelten Patienten auf. Pyrexie, Schüttelfrost und grippeähnliche Erkrankungen, die jederzeit während der Imlygic-Behandlung auftreten können, gingen gewöhnlich innerhalb von 72 Stunden zurück. Diese Ereignisse wurden häufiger innerhalb des Zeitraums der ersten 6 Behandlungen berichtet, insbesondere bei Patienten, die anfänglich HSV-1 negativ waren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bezüglich einer Überdosierung mit Imlygic vor. In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 4 ml mit einer Konzentration von 10^8 PFU/ml alle zwei Wochen ohne Nachweis einer dosislimitierenden Toxizität angewendet. Die maximale Dosis von Imlygic, die noch sicher angewendet werden kann, wurde nicht bestimmt. Im Fall einer vermuteten Überdosierung oder unbeabsichtigten intravenösen Anwendung, sollte der Patient symptomatisch, z. B. mit Aciclovir oder anderen antiviralen Wirkstoffen, behandelt (siehe Abschnitt 4.4) und unterstützende Maßnahmen nach Bedarf eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel,
ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Talimogen laherparepvec ist eine onkolytische Immuntherapie, die sich von HSV-1 ableitet. Talimogen laherparepvec wurde verändert, um innerhalb von Tumoren zu replizieren und das immunstimulierende Protein humanes GM-CSF zu produzieren. Talimogen laherparepvec bewirkt das Absterben von Tumorzellen und die Freisetzung von Antigenen, die von Tumor-Zellen abstammen. Es wird angenommen, dass es zusammen mit GM-CSF eine systemische Antitumor-Immunantwort und eine Effektor-T-Zell-Antwort fördert. Mäuse mit einer vollständigen Rückbildung der Primärtumoren nach der Behandlung waren resistent gegenüber einer nachfolgenden Tumor-Reexposition.

Die Veränderungen von HSV-1 zu Talimogen laherparepvec schließen die Deletion von ICP34.5 und ICP47 ein. Während antivirale Immunantworten normale Zellen nach einer Infektion mit Talimogen laherparepvec schützen, wurde bei Tumoren gezeigt, dass diese anfällig für Schädigungen und Zelltod durch ICP34.5-defiziente HSV-1-Viren, einschließlich Talimogen laherparepvec, sind. Die Deletion von ICP47 verhindert die Herunterregulierung von Antigen-präsentierenden Molekülen und erhöht die Expression des HSV US11-Gens, was wiederum die virale Replikation in Tumorzellen verstärkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie 005/05

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Imlygic-Monotherapie im Vergleich zu subkutan angewendetem GM-CSF wurden in einer multinationalen, offenen und randomisierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit einem Melanom der Stadien IIIB, IIIC und IV, welches als nicht chirurgisch resektabel eingestuft wurde, untersucht. Eine vorherige systemische Melanom-Behandlung war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben. Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, Knochenmetastasen, umfangreicher viszeraler Erkrankung, primärem Melanom der Augen oder Schleimhaut, Hinweis auf eine Immunsuppression oder einer Behandlung mit einem systemischen Wirkstoff gegen Herpesviren wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Imlygic oder GM-CSF randomisiert (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic wurde in einer Dosierung von bis zu 4 ml mit einer Anfangskonzentration von 10^6 (1 Million) PFU/ml an Tag 1, gefolgt von einer Konzentration von 10^8 (100 Millionen) PFU/ml an Tag 21 sowie nachfolgend alle zwei Wochen durch intraläsionale Injektion angewendet. GM-CSF wurde subkutan mit 125 µg/m^2 täglich für 14 Tage, gefolgt von einer 14-tägigen Ruhepause, in sich wiederholenden Intervallen angewendet.

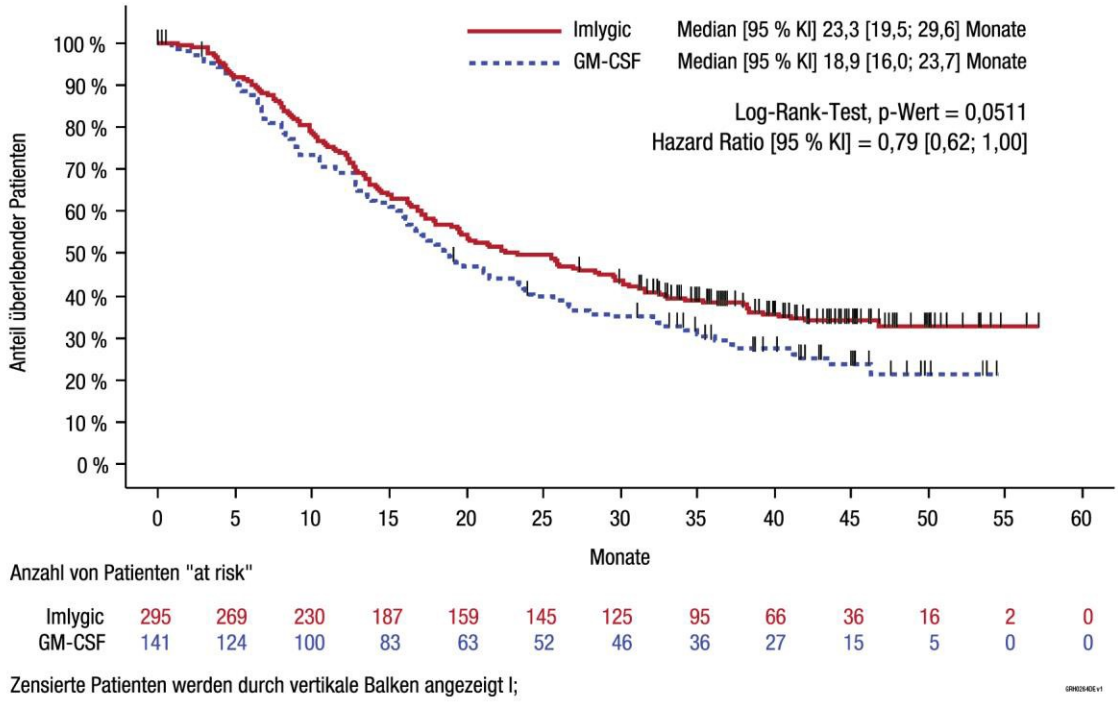
Um verzögerte, immunvermittelte Anti-Tumor-Effekte zu ermöglichen, wurden Patienten für mindestens 6 Monate oder bis keine injizierbaren Läsionen mehr vorhanden waren behandelt. Während dieser Zeit wurde die Behandlung ungeachtet einer Größenzunahme einer vorhandenen Läsion/vorhandener Läsionen und/oder der Entstehung einer neuen Läsion/neuer Läsionen fortgesetzt, es sei denn, der Patient entwickelte eine unzumutbare Toxizität oder der Prüfer glaubte, dass es im besten Interesse des Patienten gewesen ist, die Behandlung abzubrechen oder eine andere Melanomtherapie zu erhalten. Nach 6 Monaten der Behandlung mussten die Patienten die Behandlung bis zu einer klinisch relevanten Krankheitsprogression fortsetzen (d. h. Krankheitsprogression im Zusammenhang mit einem Rückgang des Performance-Status und/oder es waren nach Meinung des Prüfers alternative Therapien erforderlich). Patienten, die innerhalb von 12 Behandlungsmonaten angesprochen hatten, konnten die Behandlung für bis zu weiteren 6 Monaten fortsetzen. Die mittlere (SD) Behandlungsdauer der Intent-to-Treat-Population (ITT) betrug 15,76 (15,79) Wochen im GM- CSF-Arm und 26,83 (18,39) Wochen im Imlygic-Arm. Der primäre Endpunkt war die dauerhafte Ansprechrate (durable response rate, DRR) [definiert als der prozentuale Anteil an Patienten mit einem kompletten Ansprechen (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR), welches für mindestens 6 Monate aufrechterhalten werden konnte] gemäß verblindeter zentraler Bewertung. Die sekundären Endpunkte schlossen das Gesamtüberleben (overall survival, OS), die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) [PR + CR], die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Therapieversagen (Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Episode einer klinisch relevanten Krankheitsprogression ohne Ansprechen nach dem Progressionsereignis oder bis zum Tod) ein.
Das mittlere Alter betrug 63 (Bereich: 22 bis 94) Jahre, wobei 26,5% über 65 Jahre alt und 23,3% über 74 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Patienten waren Kaukasier (98%). Die Studienpopulation bestand zu 57% aus männlichen Patienten, 70% der Patienten hatten einen anfänglichen ECOG- Performance-Status 0. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 22% eine Erkrankung im Stadium IVM1c und 53% der Patienten hatten zuvor neben Operation, adjuvanter Therapie oder Bestrahlung eine Melanomtherapie wie Chemotherapie und Zytokin-basierte Immuntherapie erhalten. Insgesamt waren 58% aller in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Beginn seropositiv für HSV-1-Wildtyp und 32,6% seronegativ. Der HSV-1-Serostatus für die restlichen 9,4% war unbekannt.
Der Unterschied der DRR zwischen Imlygic und GM-CSF in der ITT-Population war zugunsten von Imlygic statistisch signifikant (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der ITT-Population der Imlygic Studie 005/05

	Studienendpunkt	***Imlygic*** ***N = 295***	***GM-CSF*** ***N = 141***
Dauerhafte Ansprechrate	primär	16,3% (n = 48) (95% KI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% KI: 0,0; 4,5)
		Odds Ratio 8,9; (95% KI: 2,7; 29,2) p < 0,0001	
Gesamtansprechrate (% CR, % PR)	sekundär	26,4% (n = 78) (95% KI: 21,4%; 31,5%) (10,8% CR, 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95% KI: 1,9%; 9,5%) (0,7% CR, 5% PR)
Gesamtüberleben	sekundär	Median 23,3 (95% KI: 19,5; 29,6) Monate	Median 18,9 (95% KI: 16,0; 23,7) Monate
		HR: 0,79; (95% KI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Dauer des Ansprechens (anhaltendes Ansprechen zum	sekundär	Nicht erreicht (Bereich: > 0,0 bis > 16,8 Monate)	Median 2,8 Monate (Bereich: 1,2 bis > 14,9 Monate)
Zeitpunkt der letzten Tumor-Auswertung)		HR: 0,46; (95% KI: 0,35; 0,60)	
Zeit bis zum Ansprechen (Median)	sekundär	4,1 Monate	3,7 Monate
Zeit bis zum Therapieversagen (Median)	sekundär	8,2 Monate (95% KI: 6,5; 9,9)	2,9 Monate (95% KI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95% KI: 0,32; 0,54)	

Bei den mit Imlygic behandelten Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, dauerte das Ansprechen bei 56 Patienten (72%) zum Zeitpunkt der Primäranalyse noch an. Von den Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, kam es bei 42 Patienten (54%) zu einer Zunahme der Gesamtgröße der vorhandenen Läsion(en) um ≥ 25% und/oder es entstanden eine neue Läsion/neue Läsionen, bevor letztendlich ein Ansprechen erreicht wurde.
In einer Analyse zur Beurteilung der systemischen Aktivität von Imlygic zeigten 27 von 79 Patienten (34,2%) eine Gesamtabnahme um ≥ 50% der nicht-viszeralen Läsionen, die nicht mit Imlygic injiziert worden waren, und 8 von 71 Patienten (11,3%) wiesen eine Gesamtabnahme um ≥ 50% der viszeralen Läsionen auf, die nicht mit Imlygic injiziert worden waren.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve – Gesamtüberleben (ITT Population)



Es wurden insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre alt) und jüngeren erwachsenen Patienten beobachtet.

Explorative Subgruppen

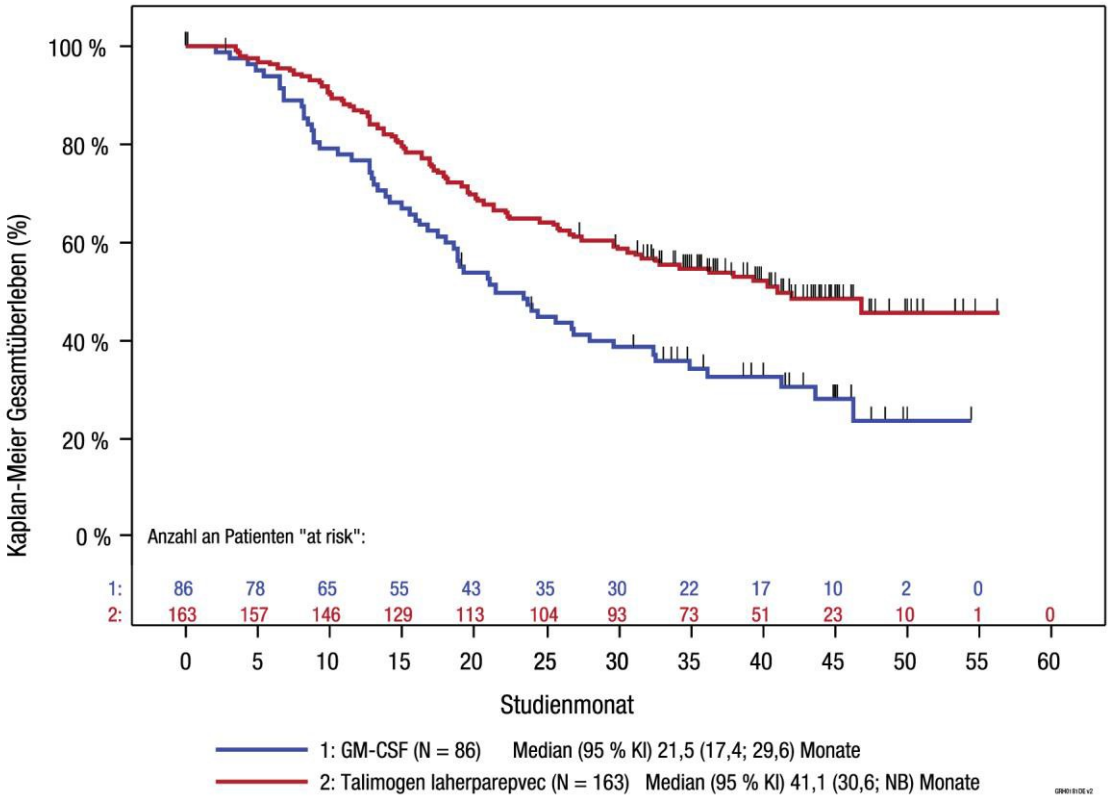
Explorative Subgruppenanalysen für DRR und Gesamtüberleben nach Krankheitsstadium wurden ebenfalls durchgeführt (siehe Abbildung 5 und Tabelle 5). Obwohl die Power der Zulassungsstudie nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in diesen individuellen Subgruppen ausgelegt war, hatten Patienten ohne viszerale Erkrankung durch die Behandlung mit Imlygic einen größeren Nutzen als jene mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse von explorativen Subgruppenanalysen der Imlygic-Studie 005/05

	DRR, (%)		***ORR, (%)***		***OS (Hazard Ratio)***
	Imlygic	***GM-CSF***	***Imlygic***	***GM-CSF***	***Imlygic versus GM-CSF***
Stadium§ IIIB/IIIC Stadium IVM1a (Imlygic: n = 163; GM-CSF: n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57; (95% KI: 0,40; 0,80)
Stadium§ IVM1b/ IVM1c (Imlygic: n = 131; GM-CSF: n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07; (95% KI: 0,75; 1,52)

§ Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC), 6. Auflage

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens im randomisiertem Behandlungsarm für die Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a (explorative Subgruppenanalyse)



Zensierte Patienten werden durch vertikale Balken angezeigt |
NB = nicht bestimmbar
Aufgrund des explorativen Charakters der Analyse und basierend auf der aktuellen Datenlage ist nicht erwiesen, dass ein Zusammenhang einer Wirkung von Imlygic auf das Gesamtüberleben besteht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Imlygic eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen beim Melanom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Talimogen laherparepvec ist ein gentechnisch verändertes und replikationsfähiges HSV-1-Virus. Daher werden dessen Pharmakokinetik und die Bioverteilung durch die intraläsionale Injektionsstelle, tumor-selektive Replikation und die Freisetzung aus Tumorgewebe gesteuert.

Resorption

Die zelluläre Aufnahme von Talimogen laherparepvec erfolgt durch HSV-1-Rezeptoren auf Tumoren und nicht-tumorösen Zellen nach lokaler Injektion in Tumore. Da Talimogen laherparepvec injiziert wird und intratumoral repliziert, sind die Bioverfügbarkeit und die systemische Konzentration von Talimogen laherparepvec nicht prädiktiv für die Aktivität des Wirkstoffs und wurden deshalb nicht berechnet.

Metabolismus/Elimination

Talimogen laherparepvec wird durch einen allgemeinen Wirtsabwehrmechanismus abgebaut (z. B. Autophagie, adaptive Immunantworten). Talimogen laherparepvec wird durch typische katabole Stoffwechselwege für endogene Proteine und DNA abgebaut. Wie bei anderen Infektionen mit HSV- 1-Wildtyp kann eine latente Ansammlung von Talimogen laherparepvec-DNA in neuronalen Zellkörpern, die die Injektionsstellen innervieren, fortbestehen. Deshalb ist das Auftreten einer latenten Infektion mit Talimogen laherparepvec nicht auszuschließen.

Bioverteilung (im Körper) und Virus-Ausscheidung (Exkretion/Sekretion)

Talimogen laherparepvec-DNA, die nicht mit einem viralen Infektiositätsrisiko korrelieren muss, wurde über eine hochsensitive und spezifische quantitative Polimerase Kettenreaktion (quantitative Polymerase Chain Reaction = qPCR) quantifiziert. Ferner wurde Talimogen laherparepvec in ausgewählten Patientenproben aus klinischen Studien mittels viralem Infektiositäts-Test an den Injektionsstellen und in einigen Fällen an potentiellen Herpesläsionen quantitiv bestimmt.

Klinische Bioverteilung, Elimination und Ausscheidung

Die Bioverteilung und Ausscheidung von intraläsional angewendetem Talimogen laherparepvec werden in einer Melanom-Studie untersucht. Eine Interimsanalyse von 30 Patienten zeigt, dass in der Studie Talimogen laherparepvec-DNA bei 90% der Patienten im Blut und bei 20% der Patienten im Urin in vorübergehenden und niedrigen Konzentrationen nachgewiesen wurde. Der Anteil an Patienten mit nachweisbarer

Talimogen laherparepvec-DNA in Blut und Urin war im zweiten Zyklus am höchsten. Talimogen laherparepvec-DNA wurde in Proben aus injizierten Läsionen bei ungefähr 90% der Patienten nachgewiesen. Allerdings wurden mittels des 50% Tissue Culture Infectious Dose ($TCID_{50}$)-Assay nur 14% der Patienten positiv auf infektiöses Virus getestet, und diese alle innerhalb von 8 Tagen nach Behandlung. Siebzehn Prozent der Proben von der Außenseite der Okklusivverbände wurden positiv getestet auf Talimogen laherparepvec-DNA, aber keine wurde positiv getestet auf das Vorkommen von infektiösem Virus. In Proben aus oraler Mukosa fand sich innerhalb der Studie nur eine Probe mit nachweisbarer Talimogen laherparepvec-DNA, die aber nicht positiv getestet wurde auf das Vorkommen von infektiösem Virus.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Talimogen laherparepvec in speziellen Populationen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Dosierungen von bis zu 4 x 10^8 PFU/kg oder 10^7 PFU/Dosis (60-fach über der höchsten geplanten klinischen Dosis), wurden einzelne oder wiederholte Dosierungen von Talimogen laherparepvec, die durch subkutane, intravenöse oder intratumorale Injektion angewendet wurden, von immunkompetenten Mäusen, Ratten und Hunden gut vertragen. Es wurden keine neuropathologische oder unerwünschte neurologische Wirkungen beobachtet. In einer in vivo-Studie mit intrazerebraler Injektion war Talimogen laherparepvec im Vergleich zu einer HSV-1-Wildtyp-Dosis, die bei Mäusen in 50% der Fälle zum Tod führte, 10.000-fach weniger neurovirulent.

Talimogen laherparepvec wurde in verschiedene Xenograft-Tumore in Dosierungen von bis zu 2 x 10^8 PFU/kg (30-fach über der höchsten geplanten klinischen Dosis) bei immungeschwächten Mäusen (nackt und SCID) injiziert. Eine letale systemische virale Infektion wurde bei bis zu 20% der Nacktmäuse (hauptsächlich defizient bezüglich der T-Lymphozyten-Funktion) und bei 100% der SCID-Mäuse (ohne T- und B-Lymphozyten) beobachtet.

In unterschiedlichen Studien wurde eine tödliche disseminierte virale Infektion bei 14% der Nacktmäuse nach einer Behandlung mit Talimogen laherparepvec mit Dosen, die 10- bis 100-fach höher waren als jene, die zu einer 100%igen Letalität durch HSV-1-Wildtyp führten, beobachtet.

Mutagenität

Das genotoxische Potential von Talimogen laherparepvec wurde nicht in tierexperimentellen oder klinischen Langzeitstudien untersucht. Da HSV-1-Wildtyp nicht in das Wirtsgenom integriert, kann das Risiko einer Insertionsmutagenese mit Talimogen laherparepvec vernachlässigt werden.

Kanzerogenität

Das kanzerogene Potential von Talimogen laherparepvec wurde nicht in tierexperimentellen oder klinischen Langzeitstudien untersucht. Vorhandene Daten von Talimogen laherparepvec und HSV-1- Wildtyp weisen jedoch nicht auf ein karzinogenes Risiko für Menschen hin.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es gab keine Auswirkungen auf männliches oder weibliches Reproduktionsgewebe nach einer Behandlung ausgewachsener Mäuse mit Dosen von bis zu 4 x 10^8 PFU/kg (basierend auf PFU/kg, 60- fach höher im Vergleich zur maximalen klinischen Dosis). Es wurden keine Auswirkungen auf die embryo-fötale Entwicklung beobachtet, wenn Talimogen laherparepvec während der Organogenese bei trächtigen Mäusen in Dosen von bis zu 4 x 10^8 (400 Millionen) PFU/kg (basierend auf PFU/kg, 60-fach höher im Vergleich zur maximalen klinischen Dosis) angewendet wurde. Eine vernachlässigbare Menge an Talimogen laherparepvec-DNA (< 0,001% der mütterlichen Blutspiegel) wurde in fötalem Blut nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Myo-Inositol Sorbitol (E420)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Auftauen der Imlygic-Durchstechflaschen

- Gefrorene Imlygic-Durchstechflaschen vor der Anwendung bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) auftauen, bis Imlygic flüssig ist (ca. 30 Minuten). Behutsam schwenken. NICHT schütteln.
- Die Durchstechflaschen sollten bis zur Anwendung im Originalumkarton aufgetaut und gelagert werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auftauen

- Imlygic muss nach dem Auftauen bis zur Anwendung bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.
- ***Imlygic 10^6 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung:*** Aufgetaute Durchstechflaschen mit Imlygic 10^6 (1 Million) PFU/ml dürfen nicht länger als 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.
- ***Imlygic 10^8 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung:*** Aufgetaute Durchstechflaschen mit Imlygic 10^8 (100 Millionen) PFU/ml dürfen nicht länger als 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.
- Imlygic darf, nachdem es aufgetaut wurde, nicht wieder eingefroren werden. Entsorgen Sie alle aufgetauten Imlygic-Durchstechflaschen, die über die vorgegebene Zeit hinaus aufbewahrt wurden.
- Imlygic erst unmittelbar vor der Anwendung in eine Spritze aufziehen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern und transportieren (-90 °C bis -70 °C).
Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Imlygic sollte Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) nur während des Auftauens und der Anwendung ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml konservierungsmittelfreie Lösung in einer Durchstechflasche (zyklisches Olefin-Polymer- Kunststoffharz) zum Einmalgebrauch mit Stopfen (Chlorobutylelastomer) und Siegel (Aluminium) mit einem Schnappdeckel (Polypropylen).
Der Deckel der Durchstechflasche ist farblich kodiert: Bei 10^6 (1 Million) PFU/ml ist er hellgrün und bei 10^8 (100 Millionen) PFU/ml köngisblau.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Befolgen Sie die lokalen institutionellen Richtlinien für Handhabung, Anwendung, persönliche Schutzausrüstung, unbeabsichtigtes Verschütten und Abfallentsorgung.

- Tragen Sie während der Vorbereitung und Anwendung von Imlygic Schutzkleidung oder einen Labormantel, eine Schutzbrille oder einen Gesichtsschutz und Handschuhe. Decken Sie jede freiliegende Wunde vor der Anwendung ab. Vermeiden Sie den Kontakt mit der Haut, den Augen oder den Schleimhäuten.
- Wechseln Sie die Handschuhe nach der Anwendung bevor Sie die injizierten Läsionen mit Okklusivverbänden abdecken. Wischen Sie die Außenseite der Okklusivverbände mit einem Alkoholtupfer ab. Es wird empfohlen, die Injektionsstellen immer, wenn möglich, mit luft- und wasserdichten Verbänden abzudecken. Um das Risiko einer viralen Übertragung zu minimieren, sollten Patienten ihre Injektionsstelle für mindestens 8 Tage nach der letzten Behandlung oder, falls die Injektionsstelle nässt oder Flüssigkeit absondert, für längere Zeit abdecken. Weisen Sie die Patienten an, die Verbände so anzulegen, wie es das medizinische Fachpersonal gezeigt hat, und den Verband zu ersetzen, falls dieser abfällt.
- Entsorgen Sie alle Gegenstände, die mit Imlygic in Kontakt gekommen sind (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Kanüle, jegliche Watte oder Mull) entsprechend der lokalen institutionellen Abläufe.

Unbeabsichtigte Exposition

- Im Fall einer unbeabsichtigten berufsbedingter Exposition gegenüber Imlygic während der Vorbereitung und Anwendung (z. B. durch Spritzen in die Augen oder auf Schleimhäute), spülen Sie für mindestens 15 Minuten mit klarem Wasser. Im Falle einer Exposition verletzter Haut oder durch einen Nadelstich, reinigen Sie die betroffene Stelle gründlich mit Seife und Wasser und/oder Desinfektionsmittel.
- Bearbeiten Sie jegliches verschüttetes Imlygic mit einem viruziden Mittel und saugstarkem Material.
- Weisen Sie Patienten an, benutzte Verbände und Reinigungsmaterial in einem verschließbaren Plastikbeutel unterzubringen, da diese potentiell kontaminiert sind, und den Beutel im Haushaltsabfall zu entsorgen.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den institutionellen Richtlinien für gentechnisch veränderte Organismen oder biogefährdenden Abfall zu beseitigen, wie jeweils anwendbar.

7. Inhaber der Zulassung

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Niederlande

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1064/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.