

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imlygic 10<sup>6</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung  
Imlygic 10<sup>8</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### **2.1 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 die 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.

### **2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Imlygic 10<sup>6</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

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

Imlygic 10<sup>8</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen Imlygic in einer nominalen Konzentration von 1 x 10<sup>8</sup> (100 Millionen) 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<sup>6</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

Klare bis halbdurchsichtige Flüssigkeit nach Auftauen aus gefrorenem Zustand.

Sie kann weiße, sichtbare, verschiedenartig geformte, virushaltige Partikel enthalten.

Imlygic 10<sup>8</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung

Halbdurchsichtige bis opake Flüssigkeit nach Auftauen aus gefrorenem Zustand.

Sie kann weiße, sichtbare, verschiedenartig geformte, virushaltige 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**

Behandlungs-termin	Behandlungs-intervall	Maximales Gesamt-injektions-volumen	Konzentration der Dosis	Priorisierung der zu injizierenden Läsionen
Erster	-	Bis zu 4 ml	$10^6$ (1 Million) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Injizieren Sie zuerst die größte(n) Läsion(en).</li><li>• Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.</li></ul>

Behandlungs-termin	Behandlungs-intervall	Maximales Gesamt-injektions-volumen	Konzentration der Dosis	Priorisierung der zu injizierenden Läsionen
Zweiter	3 Wochen nach Behandlungsbeginn	Bis zu 4 ml	10 <sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Injizieren Sie zuerst neue Läsionen (Läsionen, die sich eventuell nach Behandlungsbeginn gebildet haben).</li> <li>Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.</li> </ul>
Alle nachfolgenden Behandlungstermine (einschließlich Wiederaufnahme der Behandlung)	2 Wochen nach der vorhergehenden Behandlung	Bis zu 4 ml	10 <sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Injizieren Sie zuerst neue Läsionen (Läsionen, die sich eventuell nach der vorhergehenden Behandlung gebildet haben).</li> <li>Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.</li> </ul>

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. Solange 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  $\geq 65$  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 unmittelbarem 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*

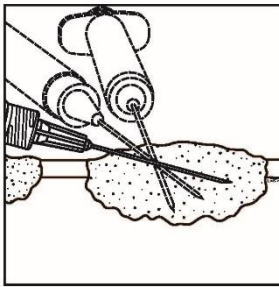
- Tauen Sie die Imlygic-Durchstechflasche(n) bei Raumtemperatur auf. Aufgetautes Imlygic kann vor der Anwendung gelagert werden (siehe Abschnitt 6.3).
- Ziehen Sie unter Anwendung von aseptischen Techniken die gewünschte Menge an Imlygic aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf. Eine 22- bis 26-Gauge-Nadel wird dafür empfohlen.
- 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 obenstehender 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

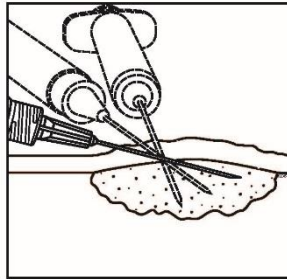
Verteilung zu erreichen. Wenn eine Läsion größer ist als die Reichweite der Nadel, können mehrere Einstichstellen verwendet werden.

Kutane Läsion



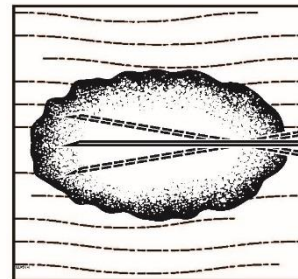
**Abbildung 1:**  
**Durchführung der Injektion bei kutanen Läsionen**

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 herauszuziehen. 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 den 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 Patienten 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 dasselbe 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 potenziell kontaminierten Gegenständen nicht ausgesetzt sein.

Das medizinische Fachpersonal sollte sicherstellen, dass die Patienten dazu in der Lage sind, die Injektionsstellen mit Okklusivverbänden abzudecken (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 auf 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 benutzten 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. Bei Verdacht auf Herpesläsionen haben Patienten, enge Kontaktpersonen oder medizinisches Fachpersonal die Möglichkeit auf eine weiterführende Testung durch den pharmazeutischen Unternehmer, um die Infektion näher zu bestimmen.

#### 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 Wundversorgung und Infektionsschutzmaßnahmen werden empfohlen, insbesondere wenn eine Gewebenekrose zu offenen Wunden führt.

#### Wundheilungsstörungen an der Injektionsstelle

In klinischen Studien wurde über Wundheilungsstörungen an der Injektionsstelle berichtet. Imlygic kann das Risiko von Wundheilungsstörungen bei Patienten mit zugrunde liegenden Risikofaktoren (z. B. vorhergehende Bestrahlung an der Injektionsstelle oder Läsionen in schlecht vaskularisierten Bereichen) erhöhen.

Wenn sich eine anhaltende Infektion entwickelt oder sich die Heilung verzögert, 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 zugrunde liegenden 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

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Sorbitol (E 420) pro 4 ml-Dosis. Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die Sorbitol (oder Fructose) enthalten, und die ernährungsbedingte Aufnahme von Sorbitol (oder Fructose) sollten berücksichtigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 30 mg Natrium pro 4 ml-Dosis, was 1,5 % der von der WHO empfohlenen täglichen Höchstdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

## Nachverfolgbarkeit von Imlygic

Um die Nachverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten 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, bestehen 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 existieren, könnte für den Fötus oder das Neugeborene ein Risiko bestehen, falls Talimogen laherparepvec ähnlich wirken würde. Es wurden keine Auswirkungen auf die embryofetale 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 fetale 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 sollen 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 pivotalen Studie, 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). Sechszwanzig (26) Patienten waren Imlygic für mindestens ein Jahr ausgesetzt.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen ( $\geq 25\%$ ) 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

Unerwünschte Wirkungen wurden basierend auf klinischen Studien bei Melanom-Patienten, die mit Imlygic im Vergleich zu GM-CSF behandelt wurden, sowie aufgrund von Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen wird nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien bei Melanom-Patienten und Erfahrungen nach Markteinführung**

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

\* Siehe „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“

## Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

### *Immunvermittelte Ereignisse*

Immunvermittelte Ereignisse, die in der pivotalen klinischen Studie 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 pivotalen klinischen Studie (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 einer unbeabsichtigten intravenösen Anwendung sollte der Patient symptomatisch, z. B. mit Aciclovir oder anderen antiviralen Wirkstoffen, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4), und es sollten unterstützende Maßnahmen nach Bedarf eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, ATC-Code: L01XX51.

#### 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 Tumorzellen 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 der 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  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$  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 so lange, 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 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 weitere 6 Monate 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), was dauerhaft 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**

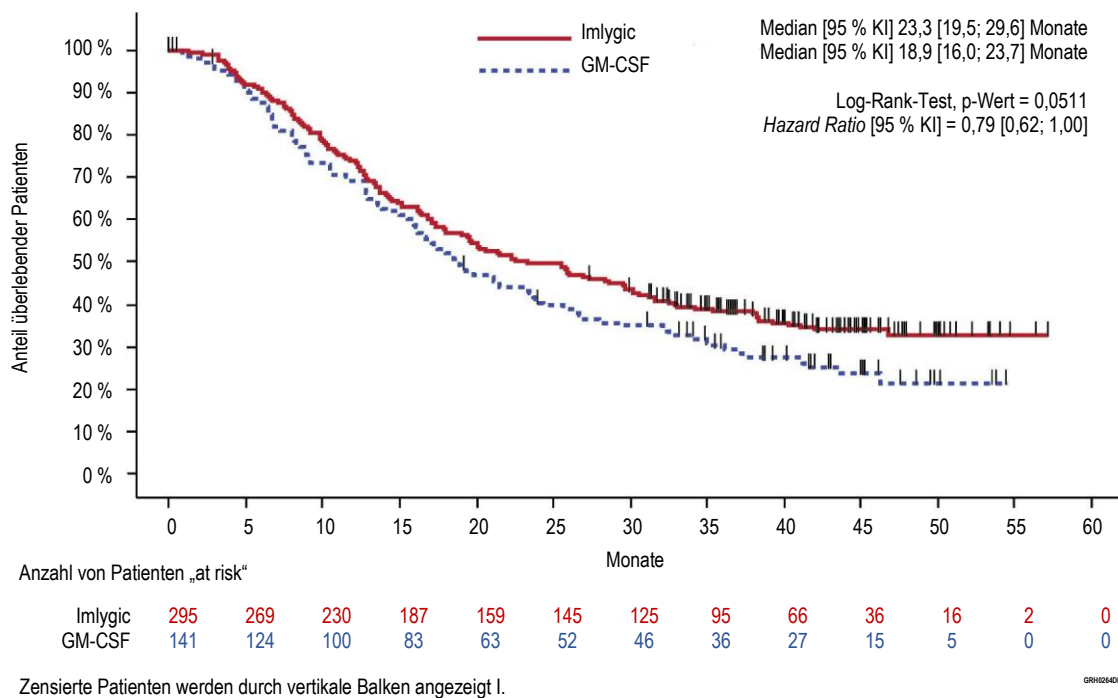
	<b>Studien- endpunkt</b>	<b>Imlygic N = 295</b>	<b>GM-CSF N = 141</b>
Dauerhafte Ansprechrate	primär	16,3 % (n = 48) (95 % KI: 12,1; 20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % KI: 0,0; 4,5)
Odds Ratio 8,9; (95 % KI: 2,7; 29,2) p < 0,0001			
Gesamtansprechrate (% CR, % PR)	sekundär	26,4 % (n = 78) (95 % KI: 21,4 %; 31,5 %) (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 Zeitpunkt der letzten Tumor-Auswertung)	sekundär	Nicht erreicht (Bereich: > 0,0 bis > 16,8 Monate)	Median 2,8 Monate (Bereich: 1,2 bis > 14,9 Monate)
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  $\geq 25$  %, 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  $\geq 50$  % der nicht-viszeralen Läsionen, die nicht mit Imlygic

injiziert worden waren, und 8 von 71 Patienten (11,3 %) wiesen eine Gesamtabnahme um  $\geq 50\%$  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 ( $\geq 65$  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 pivotalen Studie 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.

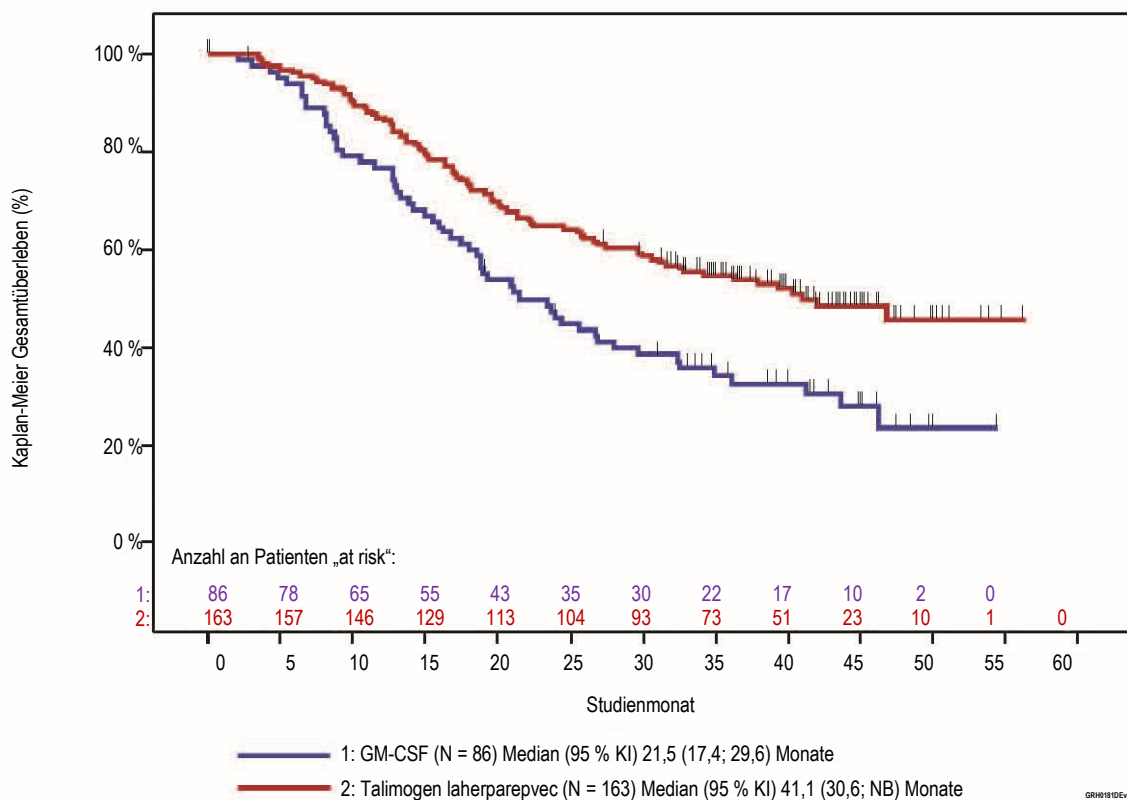
**Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse von explorativen Subgruppenanalysen der Imlygic-Studie 005/05**

	DRR (%)		ORR (%)		OS (Hazard Ratio)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic versus GM-CSF
Stadium <sup>§</sup> 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)

	DRR (%)		ORR (%)		OS ( <i>Hazard Ratio</i> )
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic versus GM-CSF
Stadium <sup>§</sup> 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)

<sup>§</sup> Stadieneinteilung des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, 6. Auflage.

**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens im randomisierten Behandlungsarm für die Krankheitsstadien IIB, IIC 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 mit 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, die 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 Tumoren. 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 Virusausscheidung (Exkretion/Sekretion)

Talimogen laherparepvec-DNA, die nicht mit einem viralen Infektiositätsrisiko korrelieren muss, wurde über eine hochsensitive und spezifische quantitative Polymerase-Kettenreaktion (*quantitative Polymerase Chain Reaction* = qPCR) quantifiziert. Ferner wurde Talimogen laherparepvec in ausgewählten Patientenproben aus klinischen Studien mittels viralem Infektiositätstest an den Injektionsstellen und in einigen Fällen an potenziellen Herpesläsionen quantitativ 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<sub>50</sub>)-Assay nur 14 % der Patienten positiv auf ein 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  $4 \times 10^8$  PFU/kg oder  $10^7$  PFU/Dosis (das 60-Fache 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 neuropathologischen oder unerwünschten neurologischen 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-mal weniger neurovirulent.

Talimogen laherparepvec wurde in verschiedene Xenograft-Tumoren in Dosierungen von bis zu  $2 \times 10^8$  PFU/kg (das 30-Fache 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-mal höher waren als jene, die zu einer 100-prozentigen 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  $4 \times 10^8$  PFU/kg (basierend auf PFU/kg 60-mal höher im Vergleich zur maximalen klinischen Dosis). Es wurden keine Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung beobachtet, wenn Talimogen laherparepvec während der Organogenese bei trächtigen Mäusen in Dosen von bis zu  $4 \times 10^8$  (400 Millionen) PFU/kg (basierend auf PFU/kg 60-mal höher im Vergleich zur maximalen klinischen Dosis) angewendet wurde. Eine vernachlässigbare Menge an Talimogen laherparepvec-DNA (< 0,001 % der mütterlichen Blutspiegel) wurde in fetalem Blut nachgewiesen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Dinatriumphosphat-Dihydrat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Myo-Inositol  
Sorbitol (E 420)  
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

5 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 nach dem Auftauen so schnell wie in der Praxis möglich anwenden.
- Aufgetautes Imlygic ist stabil, wenn es bei Temperaturen von 2 °C bis zu 25 °C und vor Licht geschützt in der Originaldurchstechflasche, in einer Spritze oder in der Originaldurchstechflasche und anschließend in einer Spritze aufbewahrt wird. Die in Tabelle 6 und Tabelle 7 angegebenen Aufbewahrungszeiten dürfen nicht überschritten werden.
- Wenn aufgetautes Imlygic in der Originaldurchstechflasche und anschließend in einer Spritze aufbewahrt wird,
  - sollte während der Dauer der Aufbewahrung und bis zur Anwendung der gleiche Temperaturbereich beibehalten werden.
  - darf die Aufbewahrungszeit in der Spritze bei Raumtemperatur bis zu 25 °C bei 10<sup>6</sup> (1 Million) PFU/ml 2 Stunden und bei 10<sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml 4 Stunden nicht überschreiten (siehe Tabelle 6).
  - darf die maximale kumulative Aufbewahrungszeit (die Aufbewahrungszeit in der Durchstechflasche zuzüglich der Aufbewahrungszeit in der Spritze) nicht die in Tabelle 7 angegebene Dauer überschreiten.
- Imlygic darf, nachdem es einmal aufgetaut wurde, nicht wieder eingefroren werden. Entsorgen Sie jegliches aufgetautes Imlygic in der Durchstechflasche oder der Spritze, welches über die unten angegebenen Zeiten hinaus aufbewahrt wurde.

**Tabelle 6: Maximale Aufbewahrungszeit für aufgetautes Imlygic in einer Spritze**

	<b>10<sup>6</sup> (1 Million) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml</b>
<b>2 °C bis 8 °C</b>	8 Stunden	8 Stunden
<b>bis zu 25 °C</b>	2 Stunden	4 Stunden

**Tabelle 7: Maximale kumulative Aufbewahrungszeit (die Aufbewahrungszeit in der Durchstechflasche zuzüglich der Aufbewahrungszeit in der Spritze) für aufgetautes Imlygic**

	<b>10<sup>6</sup> (1 Million) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml</b>
<b>2 °C bis 8 °C</b>	24 Stunden	1 Woche (7 Tage)
<b>bis zu 25 °C</b>	12 Stunden	24 Stunden

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

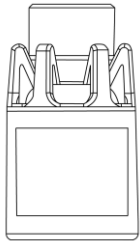
Tiefgekühlt lagern und transportieren (-90 °C bis -70 °C).

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Imlygic ist eine 1 ml konservierungsmittelfreie Lösung in einer Durchstechflasche (zyklisches Olefin-Polymer-Kunststoffharz) zum Einmalgebrauch mit Stopfen (Chlorobutylelastomer) und Siegel (Aluminium) mit einem Schnappdeckel (Polypropylen), die in zwei unterschiedlichen Aufmachungen zur Verfügung gestellt wird:

Abbildung 6: Durchstechflasche zum Einmalgebrauch, die dauerhaft in einer klaren Kunststoffhülse aus Copolyester eingeführt ist.



ODER

Abbildung 7: Durchstechflasche zum Einmalgebrauch ohne klare Kunststoffhülse.



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 königsblau.

## 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, wenn möglich, stets 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 jeglichen Mull) entsprechend den lokalen institutionellen Abläufen.

### Unbeabsichtigte Exposition

- Im Fall einer unbeabsichtigten berufsbedingten 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 eines Nadelstichs 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 potenziell 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(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

BioVex Inc. – ein Tochterunternehmen der Amgen, Inc.  
34 Commerce Way  
Woburn  
Massachusetts  
01801  
USA

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von IMLYGIC in jedem Mitgliedsstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen Zulassungsbehörde über den Inhalt und das Format des Informationsprogramms und den kontrollierten Vertrieb einigen. Dies schließt Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und jeglichen anderen Aspekt des Programms mit ein.

Das Informationsprogramm soll darauf abzielen, über die wichtigen Risiken, die mit IMLYGIC in Zusammenhang stehen, zu informieren:

- Herpesinfektion, die im ganzen Körper auftritt (disseminierte Herpesinfektion) bei immungeschwächten Individuen (Patienten mit angeborener oder erworbener zellulärer und/oder humoraler Immunschwäche, d. h. HIV/AIDS, Leukämie, Lymphom, variables Immundefektsyndrom, oder Patienten, die chronisch hochdosierte Steroide oder andere Immunsuppressiva benötigen).
- Unbeabsichtigte IMLYGIC-Exposition von medizinischem Fachpersonal.
- Verbreitung von IMLYGIC auf enge Kontaktpersonen oder Pflegekräfte nach direktem Kontakt mit injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten.
- Symptomatische Herpesinfektion bedingt durch Latenz und Reaktivierung von IMLYGIC oder Herpes (HSV-1-Wildtyp) bei Patienten.
- Patienten mit einem geschwächten Immunsystem (immungeschwächte Patienten), die mit IMLYGIC behandelt wurden und an einer gleichzeitig bestehenden Infektion leiden.
- Kombination mit anderen Therapien wie Chemotherapie oder Immunsuppressiva.
- Schwangere und stillende Frauen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem IMLYGIC vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal und Patienten/Pflegekräfte, von denen erwartet wird, dass sie IMLYGIC verschreiben, abgeben und anwenden, Zugang zu folgendem Lehrmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- Lehrmaterial für Ärzte.
- Informationsmaterial für Patienten.

Das **Lehrmaterial für Ärzte** soll enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal.
- Patientenausweis.

- Der **Leitfaden für medizinisches Fachpersonal** soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Informationen zum Risiko von Herpesinfektion bei Patienten, die mit IMLYGIC behandelt werden.
- Informationen zum Risiko von disseminierter Herpesinfektion bei immungeschwächten Individuen, die mit IMLYGIC behandelt werden.
- Empfehlungen bei unbeabsichtigter Imlygic-Exposition von medizinischem Fachpersonal:
- Während der Handhabung und Anwendung von IMLYGIC immer Schutzkleidung/Laborkittel, Sicherheitsbrillen und Handschuhe zu tragen;
- Den Kontakt mit Haut, Augen, Schleimhäuten sowie den direkten Kontakt ohne Handschuhe mit den injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten von behandelten Patienten zu vermeiden;
- Anleitung zur Ersthilfe nach unbeabsichtigter Exposition;
- Immungeschwächtes und schwangeres medizinisches Fachpersonal sollte IMLYGIC nicht handhaben oder anwenden.
- Empfehlungen bei unbeabsichtigter Übertragung von IMLYGIC vom Patienten auf enge Kontaktpersonen und medizinisches Fachpersonal:



- Anleitung dazu, wie man sich nach Anwendung/versehentlicher Übertragung verhalten sollte, auf welche Weise und wie oft der Verband zu wechseln ist und wer den Verband nicht wechseln sollte;
  - Anleitung zur Minimierung des Risikos der Exposition von engen Kontaktpersonen gegenüber Blut und Körperflüssigkeiten für die Dauer der IMLYGIC-Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Anwendung von IMLYGIC. Die folgenden Aktivitäten sollten vermieden werden:
    - Sexueller Kontakt ohne Latexkondom
    - Küssen, wenn ein Beteiligter eine offene Wunde Mundstelle hat
    - Gemeinsame Verwendung von Besteck, Geschirr und Trinkgefäßen
    - Gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln, Rasierklingen und Zahnbürsten;
  - Fachgerechte Entsorgung und Dekontamination von Abfällen entsprechend den Empfehlungen für die Entsorgung von biogefährlichem Abfall;
  - Informationen für die Anwendung von IMLYGIC während der Schwangerschaft;
  - Anleitung zum Umgang mit möglichen unerwünschten Ereignissen, einschließlich der Angabe der Chargennummer, wenn Nebenwirkungen berichtet werden.
- Der **Patientenausweis** soll folgende wesentliche Informationen enthalten:
    - Einen Warnhinweis für sämtliches medizinische Fachpersonal, das die Patienten behandelt (auch in Notfällen), dass die Patienten IMLYGIC anwenden;
    - Kontaktdaten des Arztes, der IMLYGIC verschreibt;
    - Detailinformationen zum Datum des Behandlungsbeginns mit IMLYGIC, zur Chargennummer, zum Zeitpunkt der Anwendung, zum Hersteller und zum Inhaber der Zulassung;
    - Informationen über Herpesläsionen.
  - Das Informationsmaterial für Patienten soll enthalten:
    - Packungsbeilage
    - Einen Leitfaden für Patienten/Pflegepersonal und enge Kontaktpersonen
  - Der **Leitfaden für Patienten/Pflegepersonal und enge Kontaktpersonen** soll folgende wesentliche Informationen enthalten:
    - Beschreibung der wichtigen Risiken, die mit der Anwendung von IMLYGIC in Zusammenhang stehen;
    - Anleitung dazu, wie man sich nach der Anwendung verhalten sollte, auf welche Weise und wie oft der Verband zu wechseln ist und wer den Verband nicht wechseln sollte;
    - Informationen zu den Zeichen und Symptomen des Risikos von Herpesinfektionen;
    - Informationen zur Anwendung von IMLYGIC während der Schwangerschaft;
    - Empfehlungen bei unbeabsichtigter Übertragung von IMLYGIC vom Patienten auf enge Kontaktpersonen und medizinisches Fachpersonal:
    - Anleitung zur Minimierung des Risikos der Exposition von engen Kontaktpersonen gegenüber Blut und Körperflüssigkeiten für die Dauer der IMLYGIC-Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Anwendung von IMLYGIC. Die folgenden Aktivitäten sollten vermieden werden:
      - Sexueller Kontakt ohne Latexkondom
      - Küssen, wenn ein Beteiligter eine offene Wunde Mundstelle hat
      - Gemeinsame Verwendung von Besteck, Geschirr und Trinkgefäßen
      - Gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln, Rasierklingen und Zahnbürsten;
    - Fachgerechte Entsorgung und Dekontamination von Abfällen entsprechend den Empfehlungen für die Entsorgung von biogefährlichem Abfall.
    - Anleitung zum Verhalten nach versehentlicher Übertragung.

Das kontrollierte Vertriebsprogramm zielt darauf ab, die Lieferkette für das Produkt so zu gestalten, dass die Bedingungen für die Kühlung eingehalten werden und der Vertrieb von IMLYGIC an qualifizierte Zentren bis hin zum Patienten kontrolliert wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem IMLYGIC vermarktet wird, ein System etabliert wird, welches darauf abzielt, den Vertrieb von IMLYGIC über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus zu kontrollieren. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt werden, bevor das Produkt abgegeben wird:

- Angemessen geschultes und erfahrenes medizinisches Fachpersonal, um das Risiko des Auftretens von bestimmten Nebenwirkungen bei Patienten, medizinischem Fachpersonal und engen Kontaktpersonen der Patienten zu minimieren.
  - Geschultes medizinisches Fachpersonal und Hilfspersonal für eine sichere und angemessene Lagerung, Handhabung und Anwendung von IMLYGIC sowie für die klinische Nachsorge von Patienten, die mit IMLYGIC behandelt werden.
  - Bereithaltung spezifischer Sicherheitsinformationen für die Patienten sowie Herausstellung der Wichtigkeit gegenüber den Patienten, diese Informationen an Familie und Pflegekräfte weiterzugeben.
  - Geschultes medizinisches Fachpersonal, um die Information zur Chargennummer für alle Injektionen in der Krankenakte des Patienten und dem Patientenausweis zu dokumentieren sowie die Chargennummer mitzuteilen, wenn Nebenwirkungen gemeldet werden.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die vorläufigen Ergebnisse der Studie 20120325 (multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Korrelation zwischen objektiver Ansprechrare und dem Ausgangswert der intratumoralen CD8+-T-Lymphozyten-Zelldichte bei Patienten mit nicht reseziertem Melanom im Stadium IIIb bis IVM1c, die mit Talimogen laherparepvec behandelt werden) einreichen.	31.12.2018
Einreichung der vorläufigen Ergebnisse der Studie 20110266 (multizentrische, randomisierte, offene Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von neoadjuvanter Behandlung mit Talimogen laherparepvec mit chirurgischem Eingriff vs. alleinigem chirurgischem Eingriff bei resektablem Melanom im Stadium IIIb bis IVM1a).	31.12.2019
Einreichung der vorläufigen Ergebnisse zur Wirksamkeit des Phase III-Teils der Studie 20110265 (multizentrische Studie zur Beurteilung der Kombination von Talimogen laherparepvec mit Pembrolizumab).	30.06.2019

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imlygic 10<sup>6</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung  
Talimogen laherparepvec

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml mit 1 x 10<sup>6</sup> (1 Million) Plaque-bildenden Einheiten (PFU)  
Talimogen laherparepvec.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Myo-Inositol,  
Sorbitol (E 420), Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intraläsionale Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei -90 °C bis -70 °C tiefgekühlt lagern und transportieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1064/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imlygic 10<sup>6</sup> PFU/ml Injektionszubereitung  
Talimogen laherparepvec  
Intraläsionale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imlygic 10<sup>8</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung  
Talimogen laherparepvec

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml mit 1 x 10<sup>8</sup> (100 Millionen) Plaque-bildenden Einheiten (PFU)  
Talimogen laherparepvec.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Myo-Inositol,  
Sorbitol (E 420), Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intraläsionale Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei -90 °C bis -70 °C tiefgekühlt lagern und transportieren.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1064/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imlygic 10<sup>8</sup> PFU/ml Injektionszubereitung  
Talimogen laherparepvec  
Intraläsionale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Imlygic 10<sup>6</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung Imlygic 10<sup>8</sup> Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung Talimogen laherparepvec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal (Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal).
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Imlygic und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor und während der Anwendung von Imlygic beachten?
3. Wie ist Imlygic anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imlygic aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Imlygic und wofür wird es angewendet?

Imlygic wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Art von Hautkrebs, der Melanom genannt wird und der sich in der Haut oder in die Lymphknoten ausgebreitet hat und nicht operativ entfernt werden kann.

Der wirksame Bestandteil von Imlygic ist Talimogen laherparepvec. Dies ist eine abgeschwächte Form des Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), das für gewöhnlich als Lippenherpes-Virus bezeichnet wird. Um Imlygic aus HSV-1 herzustellen, wurde das Virus so verändert, dass es sich in Tumoren effektiver vermehren kann als in normalen Zellen. Dies führt zu einer Zerstörung von infizierten Tumorzellen. Imlygic wirkt auch, indem es Ihrem Immunsystem hilft, Tumoren im ganzen Körper zu erkennen und zu zerstören.

#### 2. Was sollten Sie vor und während der Anwendung von Imlygic beachten?

**Imlygic wird bei Ihnen nicht angewendet,**

- wenn Sie allergisch gegen Talimogen laherparepvec oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Ihr medizinisches Fachpersonal Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie ein stark geschwächtes Immunsystem haben.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Imlygic anwenden.

### Patienten mit einem geschwächten Immunsystem

Bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem können lebensbedrohliche Herpesinfektionen auftreten. Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie ein geschwächtes Immunsystem haben oder jemals hatten, wenn Sie HIV/AIDS, Blut- oder Knochenmarkkrebs haben oder wenn Sie Steroide oder andere Medikamente nehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken.

### Unbeabsichtigte Ausbreitung von Imlygic bei sich selbst oder anderen

Imlygic kann sich durch den direkten Kontakt mit Ihren Körperflüssigkeiten oder Injektionsstellen auf andere Teile Ihres Körpers oder auf andere Menschen ausbreiten.

Sie sollten Folgendes tun, um zu vermeiden, dass Imlygic sich auf andere Bereiche Ihres Körpers oder Ihre engen Kontaktpersonen ausbreitet (enge Kontaktpersonen sind Haushaltsmitglieder, Pflegekräfte, Sexualpartner oder jemand, mit dem Sie ein Bett teilen):

- Vermeiden Sie den direkten Kontakt zwischen Ihren Injektionsstellen bzw. Ihren Körperflüssigkeiten (z. B. Blut und Urin) und engen Kontaktpersonen (z. B. benutzen Sie Latexkondome, wenn Sie sexuell aktiv sind; vermeiden Sie es, enge Kontaktpersonen zu küssen, wenn Sie oder eine von ihnen eine offene Wunde Stelle am Mund hat), während Sie mit Imlygic behandelt werden und bis zu 30 Tage nach Ihrer letzten Dosis.
- Vermeiden Sie es, die Injektionsstellen zu berühren oder daran zu kratzen.
- Halten Sie Ihre Injektionsstellen immer mit einem luft- und wasserdichten Verband abgedeckt. Legen Sie den Verband so an, wie es Ihnen das medizinische Fachpersonal gezeigt hat. Wenn sich der Verband löst oder abfällt, ersetzen Sie ihn umgehend mit einem sauberen Verband.
- Deponieren Sie alle benutzten Verbände und Reinigungsmaterialien in einem verschließbaren Plastikbeutel und entsorgen Sie sie in Ihrem Haushaltsabfall.

Sie sollten Ihren engen Kontaktpersonen mitteilen,

- den direkten Kontakt mit Ihren Körperflüssigkeiten oder Injektionsstellen zu vermeiden.
- Handschuhe während Ihres Verbandwechsels zu tragen.

Wenn Ihre engen Kontaktpersonen unbeabsichtigt mit Imlygic in Kontakt gekommen sind, sollten sie die betroffene Stelle auf ihrem Körper mit Seife und Wasser und/oder einem Desinfektionsmittel reinigen. Wenn sich bei ihnen Anzeichen oder Symptome einer Herpesinfektion entwickeln, bitten Sie sie, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren. Bei Verdacht auf Herpesläsionen (Blasen oder Wunde Stellen) haben Patienten oder enge Kontaktpersonen die Möglichkeit auf eine weiterführende Testung durch den pharmazeutischen Unternehmer, um die Infektion näher zu bestimmen. Bitte wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal.

### Enge Kontaktpersonen, die schwanger sind oder ein geschwächtes Immunsystem haben, und Neugeborene

Stellen Sie sicher, dass Ihre engen Kontaktpersonen, die schwanger sind oder ein geschwächtes Immunsystem haben, nicht die Injektionsstellen, benutzte Verbände oder Reinigungsmaterial berühren. Halten Sie benutzte Verbände oder Reinigungsmaterial fern von Neugeborenen.

### Herpesinfektion

Lippenherpes oder eine schwerere Herpesinfektion kann während oder nach der Behandlung mit Imlygic auftreten. Anzeichen und Symptome, die mit der Behandlung mit Imlygic in Zusammenhang stehen, können dieselben sein wie diejenigen, die bei Herpesinfektionen auftreten und Schmerzen, ein Brennen oder Kribbeln an einer Blase am Mund oder an den Genitalien, an Fingern oder Ohren, Augenschmerzen, Lichtempfindlichkeit, Ausfluss aus den Augen oder verschwommene Sicht,

Schwäche in Armen oder Beinen, extreme Benommenheit (Gefühl der Schläfrigkeit) und geistige Verwirrtheit einschließen. Wenn Sie diese Symptome haben, sollten Sie die üblichen Hygienemaßnahmen einhalten, um eine virale Übertragung auf andere zu vermeiden. Bei Verdacht auf Herpesläsionen (Blasen oder wunde Stellen) haben Patienten oder enge Kontaktpersonen die Möglichkeit auf eine weiterführende Testung durch den pharmazeutischen Unternehmer, um die Infektion näher zu bestimmen. Bitte wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal.

#### Infektion und verzögerte Heilung an der Injektionsstelle von Imlygic

Imlygic kann eine Infektion an der Injektionsstelle verursachen. Anzeichen und Symptome einer Infektion schließen Schmerzen, Rötung, Wärme, Schwellung, Ausfluss oder eine wunde Stelle (Geschwür), Fieber und Schüttelfrost ein. Möglicherweise dauert es länger als üblich, bis die Injektionsstelle verheilt. Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, sollten Sie dies Ihrem medizinischen Fachpersonal mitteilen.

#### Autoimmunreaktionen

Imlygic kann Autoimmunreaktionen verursachen (eine Überreaktion des Immunsystems des Körpers). Einige Patienten, die Imlygic anwenden, haben eine Nierenentzündung (Glomerulonephritis), Verengung oder Verstopfung der Blutgefäße (Vaskulitis), Schwellung der Lunge (Pneumonitis), Verschlimmerung von Hautabschälungen (Psoriasis) und Stellen auf der Haut ohne Farbe (Vitiligo) entwickelt. Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie eine Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung haben.

#### Plasmozytom

Imlygic kann bewirken, dass sich krebsartige weiße Blutzellen an oder in der Umgebung der Injektionsstelle sammeln (Plasmozytom). Bitte informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie eine Vorgeschichte von Blutkrebs einschließlich multiplen Myeloms haben.

#### Probleme beim Atmen

Wenn Sie einen Tumor in Ihrem Hals haben, macht Sie Ihr medizinisches Fachpersonal möglicherweise darauf aufmerksam, dass Sie während der Behandlung mit Imlygic eine Verengung Ihrer Atemwege verspüren.

#### Patienten ohne vorherige Herpesinfektion

Wenn Sie in der Vergangenheit niemals eine Herpesinfektion hatten, ist es wahrscheinlicher, dass Sie im Zeitraum der ersten sechs Behandlungen mit Imlygic Fieber, Schüttelfrost und grippeähnliche Erkrankungen entwickeln.

#### **Kinder und Jugendliche**

Imlygic wird nicht für Kinder und Jugendliche empfohlen, da die Wirkung von Imlygic bei Patienten unter 18 Jahren unbekannt ist.

#### **Anwendung von Imlygic zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich Arzneimittel wie z. B. Aciclovir, die eingesetzt werden, um Herpesinfektionen zu behandeln oder ihnen vorzubeugen. Aciclovir und andere antivirale Behandlungen können die Wirkung von Imlygic vermindern.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Fragen Sie Ihr medizinisches Fachpersonal um Rat, wenn Sie

- vermuten, schwanger zu sein,
- oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Ihr medizinisches Fachpersonal wird festlegen, ob Imlygic das Richtige für Sie ist.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihr medizinisches Fachpersonal um Rat. Imlygic kann Ihrem ungeborenen Kind schaden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Imlygic eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem medizinischen Fachpersonal über geeignete Verhütungsmethoden.

Es ist nicht bekannt, ob Imlygic in die Muttermilch übertritt. Es ist wichtig, Ihr medizinisches Fachpersonal zu informieren, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr medizinisches Fachpersonal wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Imlygic verzichtet werden soll. Dabei werden sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Imlygic für Sie berücksichtigt.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie mit Imlygic behandelt werden, können bei Ihnen Symptome wie Schwindel oder Verwirrtheit auftreten. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Seien Sie vorsichtig, wenn Sie am Verkehr teilnehmen oder Sie Maschinen bedienen, bis Sie sicher sind, dass sich Imlygic nicht nachteilig auf Sie auswirkt.

## **Imlygic enthält Natrium und Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 30 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) in jeder 4 ml-Dosis. Dies entspricht 1,5 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme für einen Erwachsenen.

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Sorbitol pro 4 ml-Dosis.

## **3. Wie ist Imlygic anzuwenden?**

Imlygic wird in einer medizinischen Einrichtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal angewendet. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt bis zu 4 ml Imlygic bei einer Konzentration von  $10^6$  (1 Million) PFU/ml. Nachfolgende Dosierungen betragen bis zu 4 ml bei einer Konzentration von  $10^8$  (100 Millionen) PFU/ml.

Ihr medizinisches Fachpersonal wird Imlygic mit einer Nadel und einer Spritze direkt in Ihren Tumor/Ihre Tumoren injizieren. Ihre zweite Injektion wird drei Wochen nach der ersten Injektion angewendet. Danach werden Sie, solange Sie einen Tumor/Tumoren haben, alle zwei Wochen Injektionen erhalten.

Ihr medizinisches Fachpersonal wird entscheiden, welcher Tumor/welche Tumoren injiziert wird/werden, und wird eventuell nicht alle Tumoren injizieren. Ihr(e) existierender/existierenden Tumor(en) kann/können größer werden, und neue Tumoren können entstehen, während Sie mit Imlygic behandelt werden.

Sie sollten sich darauf einstellen, für mindestens sechs Monate oder länger mit Imlygic behandelt zu werden.

## Wenn Sie die Anwendung von Imlygic vergessen haben

Es ist wichtig für Sie, dass Sie alle Termine zur Anwendung von Imlygic einhalten. Wenn Sie einen Termin versäumen, fragen Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wann Sie Ihre nächste Dosis einplanen sollen.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Eine durch Bakterien verursachte Infektion (Zellulitis) an der Injektionsstelle wurde bei Patienten, die Imlygic erhalten haben, häufig beobachtet. Wenn Sie die Wunden sauber halten und diese verbunden sind, können Sie dazu beitragen, diese Art der Infektion zu vermeiden.

Sehr häufig wurden grippeähnliche Erkrankungen, Fieber und Schüttelfrost bei Patienten beobachtet, die mit Imlygic behandelt wurden. Diese Symptome gehen im Allgemeinen innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Behandlung zurück.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Imlygic erhalten haben:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

- Schwellung des Gewebes (peripheres Ödem)
- Kopfschmerzen
- Husten
- Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit
- Muskelschmerzen (Myalgie), schmerzende/geschwollene Gelenke (Arthralgie), Gliederschmerzen
- Grippeähnliche Erkrankungen, Fieber (Pyrexie), Schüttelfrost, Erschöpfung, Schmerzen
- Schmerzen, Rötung, Blutung, Schwellung, Entzündung, Sekretion, Ausfluss und Wärme an der Injektionsstelle

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Durch Bakterien verursachte Infektion (Zellulitis), Lippenherpes (oraler Herpes)
- Tumorschmerzen, infizierter Tumor
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Nebenwirkungen, die mit dem Immunsystem in Zusammenhang stehen, wie Verengung oder Verstopfung der Blutgefäße (Vaskulitis), Lungenentzündung (Pneumonitis), Verschlimmerung von Hautabschälungen (eine sich verschlechternde Psoriasis) und Nierenentzündung (Glomerulonephritis)
- Austrocknung
- Verwirrtheit, Angstzustände, Depression, Schwindel, Schlafstörung (Insomnie)
- Schmerzen im Ohr, im Hals, im Bauch, in der Leiste, im Rücken und im Unterarm
- Beschleunigter Ruhepuls (Tachykardie)
- Blutgerinnsel in einer tiefen Vene (tiefe Venenthrombose), hoher Blutdruck (Hypertonie), Rötung im Gesicht (Erröten)
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Infektion der oberen Atemwege
- Abdominale Beschwerden
- Stellen der Haut ohne Farbe (Vitiligo), Hautausschlag, entzündete Haut (Dermatitis)
- Allgemeines Unwohlsein
- Gewichtsverlust
- Wundkomplikationen, Sekretion, Bluterguss (Kontusion), Schmerzen nach Eingriffen



**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):

- Infektion der Schnittwunde
- Krebsartige weiße Blutzellen an oder nahe der Injektionsstelle (Plasmozytom)
- Durch Herpes verursachte Augeninfektion (herpetische Keratitis)
- Verengung der Atemwege (obstruktive Atemwegserkrankung)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

### **5. Wie ist Imlygic aufzubewahren?**

Imlygic wird durch medizinisches Fachpersonal in Ihrer medizinischen Einrichtung gelagert.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ bzw. dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bei -90 °C bis -70 °C tiefgefroren lagern und transportieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Imlygic enthält**

- Der Wirkstoff ist Talimogen laherparepvec.  
Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbare Lösung bei einer nominalen Konzentration von  $1 \times 10^6$  (1 Million) Plaque-bildenden Einheiten (PFU)/ml oder  $1 \times 10^8$  (100 Millionen) (PFU)/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Myo-Inositol, Sorbitol (E 420), Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

#### **Wie Imlygic aussieht und Inhalt der Packung**

Imlygic ist eine klare bis halb durchsichtige ( $10^6$  PFU/ml) bzw. halb durchsichtige bis undurchsichtige ( $10^8$  PFU/ml) Flüssigkeit. Es wird als 1 ml konservierungsmittelfreie Lösung in einer Durchstechflasche zum Einmalgebrauch (zyklisches Olefin-Polymer-Kunststoffharz) mit Stopfen (Chlorobutylelastomer) und Siegel (Aluminium) mit Schnapdeckel (Polypropylen) zur Verfügung gestellt.

Der Deckel der Durchstechflasche ist farblich kodiert: Er ist bei  $10^6$  PFU/ml hellgrün und bei  $10^8$  PFU/ml königsblau.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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

**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 Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

---

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Auftauen der Imlygic-Durchstechflaschen

- Tauen Sie die gefrorenen Imlygic-Durchstechflaschen vor der Anwendung bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) auf, 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 nach dem Auftauen so schnell wie in der Praxis möglich anwenden.
- Aufgetautes Imlygic ist stabil, wenn es bei Temperaturen von 2 °C bis zu 25 °C und vor Licht geschützt in der Originaldurchstechflasche, in einer Spritze oder in der Originaldurchstechflasche und anschließend in einer Spritze aufbewahrt wird. Die in Tabelle 1 und Tabelle 2 angegebenen Aufbewahrungszeiten dürfen nicht überschritten werden.

- Wenn aufgetautes Imlygic in der Originaldurchstechflasche und anschließend in einer Spritze aufbewahrt wird,
  - sollte während der Dauer der Aufbewahrung und bis zur Anwendung der gleiche Temperaturbereich beibehalten werden.
  - darf die Aufbewahrungszeit in der Spritze bei Raumtemperatur bis zu 25 °C bei 10<sup>6</sup> (1 Million) PFU/ml 2 Stunden und bei 10<sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml 4 Stunden nicht überschreiten (siehe Tabelle 1).
  - darf die maximale kumulative Aufbewahrungszeit (die Aufbewahrungszeit in der Durchstechflasche zuzüglich der Aufbewahrungszeit in der Spritze) nicht die in Tabelle 2 angegebene Dauer überschreiten.
- Imlygic darf, nachdem es einmal aufgetaut wurde, nicht wieder eingefroren werden. Entsorgen Sie jegliches aufgetautes Imlygic in der Durchstechflasche oder der Spritze, welches über die unten angegebenen Zeiten hinaus aufbewahrt wurde.

**Tabelle 1: Maximale Aufbewahrungszeit für aufgetautes Imlygic in einer Spritze**

	<b>10<sup>6</sup> (1 Million) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml</b>
<b>2 °C bis 8 °C</b>	8 Stunden	8 Stunden
<b>bis zu 25 °C</b>	2 Stunden	4 Stunden

**Tabelle 2: Maximale kumulative Aufbewahrungszeit (die Aufbewahrungszeit in der Durchstechflasche zuzüglich der Aufbewahrungszeit in der Spritze) für aufgetautes Imlygic**

	<b>10<sup>6</sup> (1 Million) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml</b>
<b>2 °C bis 8 °C</b>	24 Stunden	1 Woche (7 Tage)
<b>bis zu 25 °C</b>	12 Stunden	24 Stunden

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.