

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable
Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Talimogén laherparepvec es un virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) atenuado generado por supresión funcional de 2 genes (ICP34.5 e ICP47) y la inserción de la secuencia de codificación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF) (ver sección 5.1).

Talimogén laherparepvec se produce en células Vero mediante tecnología del ADN recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable

Cada vial contiene un volumen a liberar de 1 ml de Imlygic a una concentración nominal de 1 x 10⁶ (1 millón) unidades formadoras de placa (UFP)/ml.

Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable

Cada vial contiene un volumen a liberar de 1 ml de Imlygic a una concentración nominal de 1 x 10⁸ (100 millones) unidades formadoras de placa (UFP)/ml.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada dosis de 4 ml contiene aproximadamente 30 mg (1,3 mmol) de sodio y 80 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable

Líquido de transparente a semitranslúcido después de la descongelación desde su estado congelado.

Puede contener partículas blancas, visibles y de diversas formas que contienen virus.

Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable

Líquido de semitranslúcido a opaco después de la descongelación desde su estado congelado.

Puede contener partículas blancas, visibles y de diversas formas que contienen virus.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Imlygic está indicado para el tratamiento de adultos con melanoma irreseccable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con talimogén laherparepvec debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el tratamiento del cáncer.

A los pacientes tratados con Imlygic se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente y se les debe informar sobre los riesgos de Imlygic (consultar también el prospecto).

Posología

Imlygic se proporciona en viales de un solo uso de 1 ml cada uno con dos concentraciones diferentes:

- 10^6 (1 millón) UFP/ml: solo para la dosis inicial.
- 10^8 (100 millones) UFP/ml: para todas las dosis posteriores.

El volumen total de inyección para cada visita del tratamiento debe ser de un máximo de 4 ml. La dosis inicial recomendada es de un máximo de 4 ml de Imlygic a una concentración de 10^6 (1 millón) UFP/ml. En las dosis posteriores se deben administrar hasta un máximo de 4 ml de Imlygic a una concentración de 10^8 (100 millones) UFP/ml.

La pauta posológica recomendada para Imlygic se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Pauta posológica recomendada para Imlygic

Visita del tratamiento	Intervalo del tratamiento	Volumen máximo total de inyección	Concentraciones de la dosis	Priorización de las lesiones a inyectar
Inicial	-	Hasta 4 ml	10^6 (1 millón) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none">• Inyectar en las lesiones más grandes primero.• Priorizar la inyección del resto de lesiones según el tamaño de la lesión hasta consumir el volumen máximo de inyección.
Segunda	3 semanas después del tratamiento inicial	Hasta 4 ml	10^8 (100 millones) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none">• Inyectar primero en cualquier lesión nueva (lesiones que puedan haber aparecido desde el tratamiento inicial).• Priorizar la inyección del resto de lesiones según el tamaño de la lesión hasta consumir el volumen máximo de inyección.

Visita del tratamiento	Intervalo del tratamiento	Volumen máximo total de inyección	Concentraciones de la dosis	Priorización de las lesiones a inyectar
Todas las visitas subsiguientes del tratamiento (incluida la de reinicio)	2 semanas después del tratamiento anterior	Hasta 4 ml	10 ⁸ (100 millones) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Inyectar primero en cualquier lesión nueva (lesiones que puedan haber aparecido desde el tratamiento anterior). • Priorizar la inyección del resto de lesiones según el tamaño de la lesión hasta consumir el volumen máximo de inyección.

Determinación del volumen de inyección de Imlygic (por lesión)

El volumen de Imlygic que se inyectará en cada lesión depende del tamaño de la lesión y se debe determinar como se indica en la tabla 2. El volumen total de inyección para cada sesión del tratamiento debe ser como máximo de 4 ml.

Tabla 2. Selección del volumen de inyección de Imlygic según el tamaño de la lesión

Tamaño de la lesión (dimensión más larga)	Volumen de inyección de Imlygic
> 5 cm	hasta 4 ml
de > 2,5 cm a 5 cm	hasta 2 ml
de > 1,5 cm a 2,5 cm	hasta 1 ml
de > 0,5 cm a 1,5 cm	hasta 0,5 ml
≤ 0,5 cm	hasta 0,1 ml

Los pacientes pueden experimentar un aumento del tamaño de las lesiones existentes o la aparición de una nueva lesión antes de lograr una respuesta. Mientras queden lesiones por inyectar, se debe seguir administrando Imlygic durante al menos 6 meses, a menos que el médico considere que el paciente no se está beneficiando del tratamiento con Imlygic o que requiere otro tratamiento.

El tratamiento con Imlygic se puede volver a iniciar si aparecen nuevas lesiones después de una respuesta completa y el médico considera que el paciente se beneficiará del tratamiento.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Imlygic en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de talimogén laherparepvec. No obstante, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración

Imlygic se debe administrar mediante una inyección intralesional en lesiones cutáneas, subcutáneas y/o nodulares visibles, palpables o detectables mediante guía ecográfica.

En caso de que los profesionales sanitarios se hayan expuesto accidentalmente a Imlygic, ver las secciones 4.4 y 6.6.

Los profesionales sanitarios inmunodeprimidos o embarazadas no deben administrar Imlygic y no deben entrar en contacto directo con las zonas de inyección de Imlygic ni con fluidos corporales de los pacientes tratados (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Para preparar y administrar Imlygic a los pacientes, se deben seguir las siguientes instrucciones:

Antes de la inyección

- Descongelar el vial o viales de Imlygic a temperatura ambiente. Una vez descongelado, Imlygic se puede conservar antes de la administración (ver sección 6.3).
- Extraer la cantidad deseada de Imlygic del vial con una jeringa utilizando una técnica aséptica. Se recomienda utilizar una aguja de calibre entre 22 y 26 G.
- El lugar de la inyección puede tratarse con un agente anestésico tópico. Se puede inyectar un anestésico inyectable en la periferia de la lesión, pero no debe inyectarse directamente en la lesión.
- Limpiar la lesión y las zonas circundantes con un algodón con alcohol y dejar secar.

Inyección

- Inyectar Imlygic intralesionalmente en lesiones cutáneas, subcutáneas y/o nodulares visibles, palpables o detectables mediante guía ecográfica.
- Determinar el volumen de inyección para cada lesión utilizando la tabla 2 facilitada anteriormente.
- Utilizando un único punto de inserción, inyectar Imlygic siguiendo múltiples recorridos en la medida que lo permita el alcance radial de la aguja dentro de la lesión para lograr una dispersión completa y uniforme. Se pueden utilizar múltiples puntos de inserción si una lesión es más grande que el alcance radial de la aguja.

Lesiones cutáneas

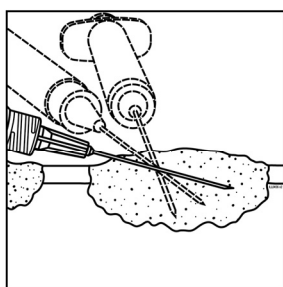


Figura 1.
Administración de la inyección en lesiones cutáneas

Lesiones subcutáneas

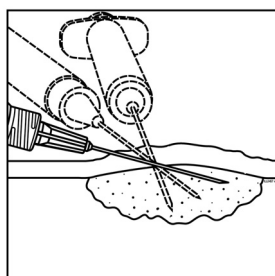


Figura 2.
Administración de la inyección en lesiones subcutáneas

Lesiones nodulares

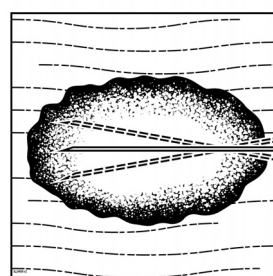


Figura 3.
Administración de la inyección en lesiones nodulares

- Dispersar Imlygic completa y uniformemente dentro de la lesión sacando la aguja sin salir de la lesión. Redirigir la aguja tantas veces como sea necesario al mismo tiempo que se inyecta el resto de la dosis de Imlygic. Continuar hasta que toda la dosis se haya dispersado completa y uniformemente.
- Al retirar la aguja de la lesión, hacerlo lentamente para evitar el derrame o salpicaduras de Imlygic en el punto de inserción.
- Repetir estos pasos en otras lesiones en las que se deba inyectar. Utilizar una aguja nueva cada vez que se retire por completo la aguja de una lesión y cada vez que se inyecte una lesión diferente.

Después de la inyección

- Aplicar presión en el lugar de la inyección con una gasa estéril durante al menos 30 segundos.
- Limpiar el lugar de la inyección y la zona circundante con alcohol, y cubrir la lesión inyectada con un apósito absorbente y con un vendaje oclusivo seco.

Eliminación

Deseche todos los materiales que hayan estado en contacto con Imlygic (p. ej., el vial, la jeringa, la aguja, los algodones o las gasas) de conformidad con los procedimientos locales del centro (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a talimogén laherparepvec o a alguno de sus excipientes.
- Pacientes gravemente inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con deficiencia inmune celular y/o humoral congénita o adquirida grave) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes previamente tratados

Los datos sobre la eficacia de Imlygic como segunda línea de tratamiento o posteriores son limitados.

Pacientes inmunodeprimidos

Imlygic no se ha estudiado en pacientes inmunodeprimidos. Según los datos obtenidos en animales, los pacientes gravemente inmunodeprimidos pueden tener un mayor riesgo de sufrir una infección herpética diseminada y no deben ser tratados con Imlygic (ver las secciones 4.3 y 5.3). La infección herpética diseminada también se puede dar en pacientes inmunodeprimidos (como aquellos con VIH/SIDA, leucemia, linfoma, inmunodeficiencia común variable, o los que requieren de forma crónica esteroides a dosis altas u otros agentes inmunosupresores). Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento antes de administrar Imlygic a estos pacientes.

Exposición accidental a Imlygic

La exposición accidental puede llevar a la transmisión de Imlygic y a infección herpética. Los profesionales sanitarios y las personas cercanas (p. ej., miembros del hogar, cuidadores, parejas sexuales o personas que compartan la misma cama) deben evitar el contacto directo con las lesiones inyectadas o fluidos corporales de los pacientes tratados durante la totalidad del período de tratamiento y hasta 30 días después de la última administración del tratamiento (ver sección 6.6). Se han notificado pinchazos de aguja y salpicaduras accidentales en profesionales sanitarios durante la preparación y la administración de Imlygic.

Las personas cercanas que estén embarazadas o inmunodeprimidas no deben cambiar el vendaje a los pacientes ni limpiar el lugar de la inyección. Las mujeres embarazadas, los recién nacidos y las personas inmunodeprimidas no deben estar expuestos a materiales potencialmente contaminados.

Los profesionales sanitarios deben asegurarse de que los pacientes son capaces de cumplir con el requisito de cubrir las zonas de inyección con vendajes oclusivos (ver sección 6.6). Se debe aconsejar a los pacientes que no se toquen o rasquen las zonas de inyección, ya que esto podría causar una transferencia accidental de Imlygic a otras zonas de su cuerpo o a sus personas cercanas.

A pesar de que se desconoce si Imlygic puede ser transmitido por contacto sexual, se sabe que el VHS-1 salvaje sí se puede transmitir por contacto sexual. Se debe aconsejar a los pacientes que utilicen un preservativo de látex si mantienen relaciones sexuales para prevenir una posible transmisión de Imlygic. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo durante el tratamiento con Imlygic (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a los cuidadores que usen guantes protectores cuando ayuden a los pacientes a colocarse o cambiarse los vendajes oclusivos y que adopten precauciones de seguridad a la hora de desechar los vendajes y los materiales de limpieza utilizados (ver las secciones 4.2 y 6.6).

En caso de una exposición accidental a Imlygic, se debe aconsejar a las personas expuestas que limpien bien la zona afectada con agua y jabón y/o desinfectante. Si aparecen signos o síntomas de infección herpética, deben ponerse en contacto con su profesional sanitario. Talimogén laherparepvec es sensible al aciclovir. En caso de sospecha de lesiones herpéticas, el Titular de la Autorización de Comercialización pone a disposición de los pacientes, las personas cercanas a ellos o los profesionales sanitarios la opción de someterse a pruebas complementarias para caracterizar la infección.

Infección herpética en pacientes tratados con Imlygic

En estudios clínicos, se han notificado infecciones herpéticas (incluido herpes labial y queratitis herpética) en pacientes tratados con Imlygic. Los síntomas de una infección local o sistémica posiblemente relacionada con Imlygic serán similares a los síntomas causados por las infecciones por VHS-1 salvaje.

Se sabe que las personas con infección por VHS-1 salvaje están en riesgo de por vida de sufrir infección herpética sintomática debido a la reactivación del VHS-1 salvaje latente. Se debe considerar la infección herpética sintomática debida a la posible reactivación de Imlygic.

Se debe aconsejar a los pacientes que desarrollen infecciones herpéticas que sigan unas prácticas higiénicas estándar para evitar la transmisión vírica.

Talimogén laherparepvec es sensible al aciclovir. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con Imlygic antes de administrar aciclovir u otros agentes antivíricos indicados para el tratamiento de la infección herpética. Estos agentes pueden interferir en la efectividad de Imlygic si se administran sistémica o tópicamente directamente en el lugar de la inyección.

Celulitis en el lugar de la inyección

Se puede producir necrosis o ulceración del tejido tumoral después del tratamiento con Imlygic. Se han notificado celulitis e infección bacteriana sistémica. Se recomienda una atención cuidadosa de la herida y tomar precauciones para evitar la infección, particularmente si la necrosis tisular causa heridas abiertas.

Alteración de la cicatrización en el lugar de la inyección

En estudios clínicos, se ha notificado alteración de la cicatrización en el lugar de la inyección. Imlygic puede incrementar el riesgo de alteración de la cicatrización en pacientes con factores de riesgo subyacentes (p. ej., radiación previa en el lugar de la inyección o lesiones en zonas con mala vascularización).

Se deben considerar los riesgos y los beneficios de Imlygic antes de continuar con el tratamiento si se desarrolla una infección persistente o una cicatrización lenta.

Acontecimientos con mediación del sistema inmune

En estudios clínicos, se han notificado acontecimientos mediados por el sistema inmune, que incluyen glomerulonefritis, vasculitis, neumonitis, empeoramiento de la psoriasis y vitíligo, en pacientes tratados con Imlygic.

Se deben considerar los riesgos y los beneficios de Imlygic antes de iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad autoinmune subyacente o antes de continuar con el tratamiento en pacientes que desarrollan acontecimientos de mediación del sistema inmune.

Plasmacitoma en el lugar de la inyección

Se ha notificado plasmacitoma cerca del lugar de la inyección después de la administración de Imlygic. Se deben considerar los riesgos y los beneficios de Imlygic en pacientes con mieloma múltiple o que desarrollen plasmacitoma durante el tratamiento.

Trastorno obstructivo de las vías respiratorias

Se ha notificado trastorno obstructivo de las vías respiratorias después del tratamiento con Imlygic. Se debe tener precaución al inyectar en lesiones cerca de las vías respiratorias principales.

Pacientes seronegativos para VHS-1

Se notificó que los pacientes que eran seronegativos para VHS-1 en la situación basal tenían una mayor incidencia de pirexia, escalofríos y síndrome pseudogripal en comparación con aquellos que eran seropositivos para VHS-1 en la situación basal, especialmente durante el período de los 6 primeros tratamientos (ver sección 4.8).

Todos los pacientes

Este medicamento contiene 80 mg de sorbitol (E420) en cada 4 ml. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

Este medicamento contiene aproximadamente 30 mg de sodio por cada dosis de 4 ml, equivalente al 1,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad de Imlygic

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o declarar) con claridad el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Imlygic. Aciclovir y otros agentes antivíricos pueden interferir en la efectividad de Imlygic si se administran sistémica o tópicamente directamente en el lugar de la inyección. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con Imlygic antes de administrar aciclovir u otros agentes antivíricos indicados para el tratamiento de la infección herpética.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo durante el tratamiento con Imlygic.

Se debe aconsejar a todos los pacientes que utilicen un preservativo de látex si mantienen relaciones sexuales para prevenir una posible transmisión de Imlygic (ver sección 4.4).

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con talimogén laherparepvec en mujeres embarazadas.

Si una mujer embarazada tiene una infección por VHS-1 salvaje (primaria o reactivación), es posible que el virus atraviese la barrera placentaria, y también existe riesgo de transmisión durante el parto debido a la propagación vírica. Las infecciones por VHS-1 salvaje se han asociado con efectos adversos graves, incluido fallo multiorgánico y muerte, en fetos o recién nacidos que han contraído la infección por herpes salvaje. A pesar de que no existen datos clínicos hasta la fecha de infecciones por talimogén laherparepvec en mujeres embarazadas, podría existir un riesgo para el feto o el recién nacido si talimogén laherparepvec actuase de la misma manera. No se han observado efectos sobre el desarrollo embriofetal en estudios con animales (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de talimogén laherparepvec durante el embarazo.

Se pueden producir metástasis transplacentarias de melanoma maligno. Debido a que talimogén laherparepvec está diseñado para introducirse y replicarse en el tejido tumoral, podría existir un riesgo de exposición fetal a talimogén laherparepvec a partir del tejido tumoral que ha atravesado la placenta.

Si se utiliza Imlygic durante el embarazo o la paciente se queda embarazada mientras utiliza Imlygic, se le debe advertir de los posibles riesgos para el feto y/o el recién nacido.

Lactancia

Se desconoce si talimogén laherparepvec se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Imlygic tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar los efectos de talimogén laherparepvec sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Talimogén laherparepvec puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles reacciones adversas, como mareo y estado confusional (ver sección 4.8), se debe aconsejar a los pacientes que actúen con precaución al conducir o utilizar máquinas hasta que estén seguros de que talimogén laherparepvec no les afecta negativamente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Imlygic se evaluó en el estudio pivotal en el que 292 pacientes recibieron como mínimo 1 dosis de Imlygic (ver sección 5.1). La mediana de la duración de la exposición a Imlygic fue de 23 semanas (5,3 meses). Veintiséis (26) pacientes estuvieron expuestos a Imlygic durante al menos un año.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con Imlygic fueron fatiga (50,3%), escalofríos (48,6%), pirexia (42,8%), náuseas (35,6%), síndrome pseudogripal (30,5%) y dolor en el lugar de la inyección (27,7%). En conjunto, el noventa y ocho por ciento (98%) de estas reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve o moderada. La reacción adversa de grado 3 o superior más frecuente fue la celulitis (2,1%) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se determinaron con base en ensayos clínicos en pacientes con melanoma tratados con Imlygic en comparación con GM-CSF y en la fase de poscomercialización. La incidencia de las reacciones adversas se presenta según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 3. Reacciones adversas de ensayos clínicos en pacientes con melanoma y de la fase de poscomercialización

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Celulitis*, herpes oral
Poco frecuentes	Infección en el lugar de la incisión
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuentes	Dolor tumoral, neoplasia infectada
Poco frecuentes	Plasmacitoma en el lugar de la inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Edema periférico
Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Acontecimientos con mediación del sistema inmune ^{†*}
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Estado confusional, ansiedad, depresión, mareo, insomnio
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Queratitis herpética
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Dolor de oído
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Trombosis venosa profunda, hipertensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Disnea, dolor orofaríngeo, infección de las vías respiratorias altas
Poco frecuentes	Trastorno obstructivo de las vías respiratorias

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, diarrea, estreñimiento, náuseas
Frecuentes	Dolor abdominal, malestar abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Vitíligo, erupción cutánea, dermatitis
Poco frecuentes	Dermatitis granulomatosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia, artralgia, dolor en una extremidad
Frecuentes	Dolor de espalda, dolor en las ingles
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Síndrome pseudogripal [*] , pirexia, escalofríos, fatiga, dolor, reacciones en el lugar de la inyección [§]
Frecuentes	Malestar, dolor axilar
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Peso disminuido
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Complicación de la herida, secreción de la herida, contusión, dolor durante el procedimiento

[§] Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen: el término muy frecuente de dolor en el lugar de la inyección, los términos frecuentes de eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, supuración de secreción, supuración en el lugar de la inyección y el término poco frecuente de calor en el lugar de la inyección.

[†] Los acontecimientos con mediación del sistema inmune incluyen: los eventos poco frecuentes de vasculitis, neumonitis, empeoramiento de la psoriasis y glomerulonefritis.

* Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos con mediación del sistema inmune

Los acontecimientos con mediación del sistema inmune notificados en el estudio clínico pivotal incluyeron un caso de empeoramiento de la psoriasis en un paciente con antecedentes de psoriasis, un caso de neumonitis en un paciente con antecedentes de enfermedad autoinmune, un caso de vasculitis, y dos casos de glomerulonefritis de los cuales uno presentó insuficiencia renal aguda.

Plasmacitoma

En ensayos clínicos, se observó un caso de plasmacitoma en el lugar de la inyección en un paciente que fue diagnosticado con mieloma múltiple.

Celulitis

En el ensayo clínico pivotal (estudio 005/05), se registraron acontecimientos de celulitis, algunos de los cuales se consideraron como acontecimientos adversos graves. Sin embargo, ninguno provocó la interrupción permanente del tratamiento con Imlygic. Se recomienda una atención cuidadosa de la herida y tomar precauciones para evitar la infección, particularmente si la necrosis tisular causa heridas abiertas.

Síntomas de tipo gripal

El 90% de los pacientes tratados con Imlygic experimentaron síntomas de tipo gripal. La pirexia, los escalofríos y el síndrome pseudogripal, que pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Imlygic, desaparecieron generalmente en un plazo de 72 horas. Estos acontecimientos se notificaron con mayor frecuencia en el período de los 6 primeros tratamientos, en particular en pacientes que habían dado negativo para VHS-1 en condiciones basales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe experiencia clínica de sobredosis de Imlygic. En ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 4 ml a una concentración de 10^8 UFP/ml cada 2 semanas sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis. No se ha determinado la dosis máxima de Imlygic que puede administrarse de forma segura. En caso de sospecha de sobredosis o de una administración intravenosa accidental, se debe tratar al paciente sintomáticamente, p. ej. con aciclovir u otros agentes antivíricos (ver sección 4.4), y establecer las medidas de soporte necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, código ATC: L01XX51.

Mecanismo de acción

Talimogén laherparepvec es una inmunoterapia oncolítica derivada del VHS-1. Talimogén laherparepvec ha sido modificado para replicarse dentro de los tumores y producir la proteína estimuladora inmune GM-CSF humana. Talimogén laherparepvec causa la muerte de las células tumorales y la liberación de antígenos derivados del tumor. Se cree que junto con el GM-CSF, promoverá una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica y una respuesta de los linfocitos T efectoras. Los ratones que lograron una regresión completa de sus tumores primarios después del tratamiento fueron resistentes a la reexposición tumoral posterior.

Las modificaciones de talimogén laherparepvec a partir del VHS-1 incluyen la supresión de ICP34.5 e ICP47. Mientras que la respuesta inmunitaria antiviral protege a las células normales después de una infección por talimogén laherparepvec, se ha mostrado que los tumores son susceptibles a las lesiones y a la muerte celular provocadas por virus VHS-1 deficientes en ICP34.5, entre los que se incluye talimogén laherparepvec. La supresión de ICP47 evita la regulación negativa de moléculas presentadoras de antígeno y aumenta la expresión del gen US11 del VHS, aumentando de este modo la replicación vírica en las células tumorales.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio 005/05

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Imlygic en monoterapia, en comparación con el GM-CSF administrado por vía subcutánea, en un estudio clínico de fase 3 aleatorizado, abierto y multinacional de pacientes con melanoma en estadio IIIB, IIIC y IV considerado no reseccable quirúrgicamente. Se permitió el tratamiento sistémico previo para el melanoma, pero no era un requisito. Los pacientes con metástasis cerebrales activas, metástasis óseas, enfermedad visceral extensa, melanoma ocular o mucoso primario, evidencia de inmunosupresión, o que recibían tratamiento con un agente antiherpético sistémico quedaron excluidos del estudio.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir Imlygic o GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic se administró mediante inyección intralesional a una concentración inicial de 10^6 (1 millón) UFP/ml el día 1, seguida de una concentración de 10^8 (100 millones) UFP/ml el día 21 y cada 2 semanas desde ese momento a una dosis de hasta 4 ml. GM-CSF se administró por

vía subcutánea a 125 µg/m² cada día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 14 días en intervalos repetidos.

Para permitir que se produjeran efectos antitumorales de inmunidad retardada, los pacientes fueron tratados durante un mínimo de 6 meses o hasta que no quedaron más lesiones inyectables. Durante este período, se debía continuar con el tratamiento aunque aumentase el tamaño de las lesiones existentes y/o apareciesen nuevas lesiones, a menos que el paciente desarrollara toxicidad no tolerada o que a juicio del investigador fuera mejor para el paciente suspender el tratamiento o administrarle otro tratamiento para el melanoma. Después de 6 meses de tratamiento, los pacientes continuaban en tratamiento hasta que la enfermedad progresara de forma clínicamente relevante (es decir, progresión de la enfermedad asociada con un deterioro de su estado funcional y/o que en opinión del investigador necesitara un tratamiento alternativo). Los pacientes que experimentaron una respuesta a los 12 meses de tratamiento podían continuar con el tratamiento hasta un máximo de 6 meses adicionales. La duración media (DE) del tratamiento para la población con intención de tratar (ITT) fue de 15,76 semanas (15,79) en el grupo de GM-CSF y de 26,83 semanas (18,39) en el grupo de Imlygic. La variable principal fue la tasa de respuesta duradera (TRD) [definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) mantenida de forma continuada durante un mínimo de 6 meses] mediante la revisión central enmascarada. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) [RP+RC], el tiempo hasta la respuesta, la duración de la respuesta, y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (tiempo desde la aleatorización hasta el primer episodio de progresión de la enfermedad clínicamente relevante en el que no se logra una respuesta después del acontecimiento de progresión o hasta la muerte).

La edad media fue de 63 años (intervalo: 22 a 94); el 26,5% tenían más de 65 años y el 23,3% tenían más de 74 años. La mayoría de los pacientes, el 98%, eran de raza caucásica. Los pacientes varones representaban el 57% de la población del estudio, y el 70% de los pacientes presentaron un estado funcional ECOG 0 en la situación basal. De los pacientes incluidos, el 22% presentaba enfermedad en estadio IV M1c y el 53% de los pacientes había recibido terapia previa para el melanoma como quimioterapia e inmunoterapia basada en citoquinas además de cirugía, terapia adyuvante o radiación. En conjunto, el 58% de todos los pacientes incluidos en el estudio eran seropositivos para VHS-1 salvaje en la situación basal y el 32,6% eran seronegativos; el estado serológico para el VHS-1 del 9,4% restante era desconocido.

La diferencia en la TRD entre Imlygic y GM-CSF en la población ITT fue estadísticamente significativa (ver tabla 4) a favor de Imlygic.

Tabla 4. Resumen de resultados para la población ITT del estudio 005/05 de Imlygic

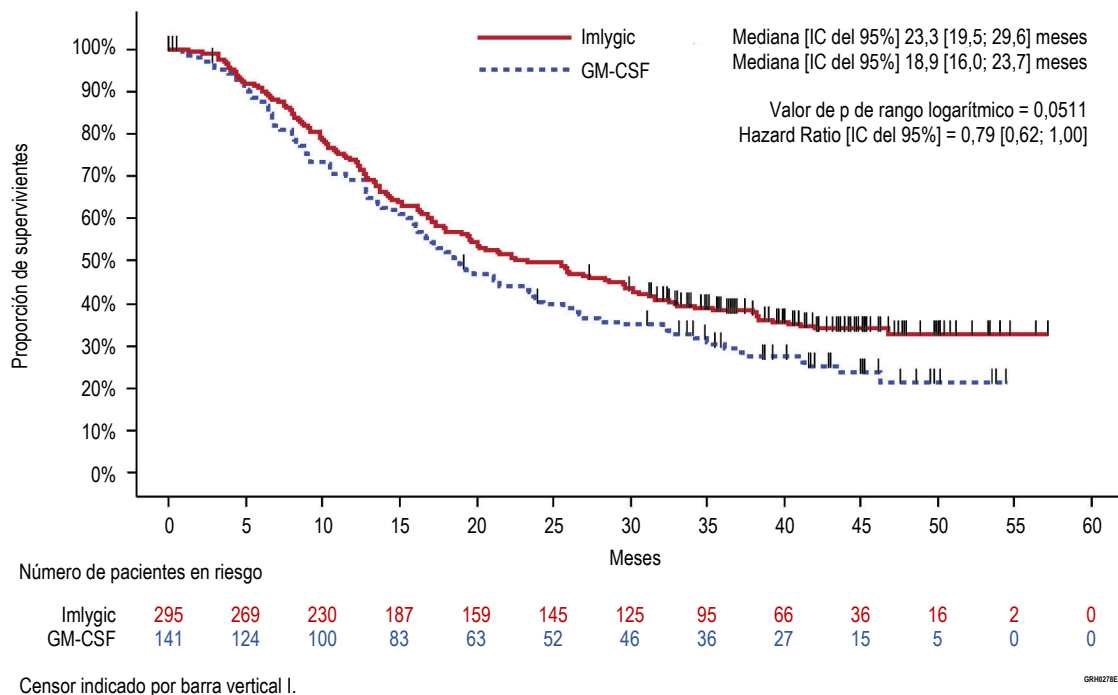
	Variable del estudio	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Tasa de respuesta duradera	Principal	16,3% (n = 48) (IC del 95%: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (IC del 95%: 0,0; 4,5)
		Odds ratio 8,9; (IC del 95%: 2,7; 29,2) <i>p</i> < 0,0001	
Tasa de respuesta global (% RC, % RP)	Secundaria	26,4% (n = 78) (IC del 95%: 21,4%, 31,5%) (10,8% RC, 15,6% RP)	5,7% (n = 8) (IC del 95%: 1,9%, 9,5%) (0,7% RC, 5% RP)
Supervivencia global	Secundaria	Mediana 23,3 (IC del 95%: 19,5; 29,6) meses	Mediana 18,9 (IC del 95%: 16,0; 23,7) meses
		HR: 0,79; (IC del 95%: 0,62; 1,00) <i>p</i> = 0,051	
Duración de la respuesta (respuesta en curso en la última evaluación tumoral)	Secundaria	No alcanzado (Intervalo: de > 0,0 a > 16,8 meses)	Mediana 2,8 meses (Intervalo: de 1,2 a > 14,9 meses)
		HR: 0,46; (IC del 95%: 0,35; 0,60)	

	Variable del estudio	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Tiempo hasta la respuesta (mediana)	Secundaria	4,1 meses	3,7 meses
Tiempo hasta el fracaso del tratamiento (mediana)	Secundaria	8,2 meses (IC del 95%: 6,5; 9,9)	2,9 meses (IC del 95%: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (IC del 95%: 0,32; 0,54)	

De entre los pacientes que respondieron al tratamiento con Imlygic, 56 (72%) respuestas seguían en curso en el momento del análisis principal. De los pacientes que respondieron al tratamiento, 42 (54%) experimentaron un incremento $\geq 25\%$ en el tamaño global de la lesión o lesiones existentes y/o desarrollaron una nueva lesión o lesiones antes de lograr finalmente una respuesta.

En un análisis para evaluar la actividad sistémica de Imlygic, 27 pacientes de 79 (34,2%) lograron una disminución global $\geq 50\%$ en las lesiones no viscerales que no habían sido inyectadas con Imlygic, y 8 pacientes de 71 (11,3%) lograron una disminución global $\geq 50\%$ en las lesiones viscerales que no habían sido inyectadas con Imlygic.

Figura 4. Gráfica de Kaplan-Meier – supervivencia global (población ITT)



En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes adultos más jóvenes.

Subgrupos exploratorios

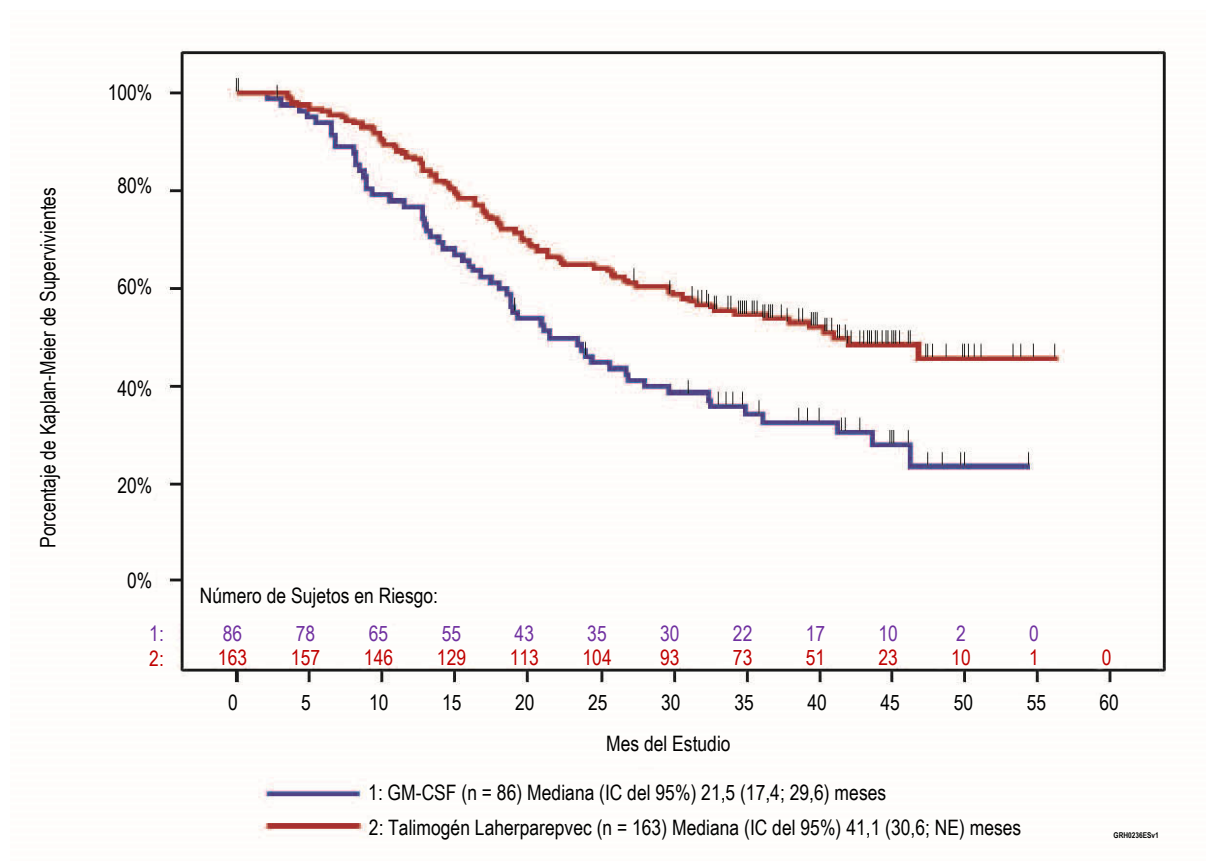
También se realizaron análisis exploratorios de subgrupos para la TRD y la supervivencia global por estadio de la enfermedad (ver figura 5 y tabla 5). Aunque el estudio pivotal no tuvo la potencia suficiente para evaluar la eficacia en estos subgrupos individuales, los pacientes con enfermedad no visceral se beneficiaron en mayor medida del tratamiento con Imlygic que aquellos con una enfermedad más avanzada.

Tabla 5. Resumen de resultados del análisis exploratorio de los subgrupos del estudio 005/05 de Imlygic

	TRD, (%)		TRG, (%)		SG (hazard ratio)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic frente a GM-CSF
Estadio [§] IIIB/IIIC/ estadio IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (IC del 95%: 0,40; 0,80)
Estadio [§] IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (IC del 95%: 0,75; 1,52)

[§] American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6ª edición.

Figura 5. Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global por grupo de tratamiento aleatorizado para enfermedad en estadio IIIB/IIIC/estadio IVM1a (análisis exploratorio de subgrupos)



Censor indicado por barra vertical |
NE = no estimable

Debido a la naturaleza exploratoria de los análisis y en base a la evidencia actual, no se ha establecido que Imlygic esté asociado con un efecto en la supervivencia global.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Imlygic en uno o más grupos de la población pediátrica en el melanoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Talimogén laherparepvec es un virus VHS-1 genéticamente modificado y con capacidad de replicación. Por lo tanto, su farmacocinética y biodistribución dependen de la zona de inyección intralesional, de su replicación selectiva en el tumor y de su liberación del tejido tumoral.

Absorción

La captación celular de talimogén laherparepvec tiene lugar a través de receptores para VHS-1 presentes en células tumorales y no tumorales después de la inyección local en los tumores. Como talimogén laherparepvec se inyecta y se replica dentro del tumor, la biodisponibilidad y la concentración sistémica de talimogén laherparepvec no son predictivas de la actividad del fármaco y, por lo tanto, no han sido evaluadas.

Metabolismo/eliminación

Talimogén laherparepvec se elimina a través de mecanismos generales de defensa del huésped (p. ej., autofagia, respuestas inmunitarias adaptativas). Talimogén laherparepvec se degrada mediante vías catabólicas típicas de proteínas endógenas y del ADN. Como con otras infecciones por VHS-1 salvaje, puede persistir una reserva latente de ADN de talimogén laherparepvec en cuerpos de células nerviosas que inervan las zonas de inyección; por lo tanto, no se puede excluir la aparición de una infección latente por talimogén laherparepvec.

Biodistribución (dentro del cuerpo) y propagación vírica (excreción/secreción)

El ADN de talimogén laherparepvec fue cuantificado mediante un ensayo cuantitativo de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCPC) con una gran sensibilidad y especificidad que puede no estar correlacionado con el riesgo de infectividad vírica. Talimogén laherparepvec también fue cuantificado en muestras de pacientes seleccionados en estudios clínicos mediante ensayos de infectividad vírica en las zonas de inyección y en algunos casos de lesiones herpéticas potenciales.

Biodistribución clínica, eliminación y propagación

La biodistribución y propagación de talimogén laherparepvec administrado intralesionalmente se investigaron en un estudio clínico que midió el ADN de talimogén laherparepvec presente en la sangre, en la orina, en el lugar de la inyección, en el exterior de los vendajes oclusivos, en la mucosa oral, en la zona anogenital y en lesiones con sospecha de ser herpéticas. Sesenta pacientes con melanoma recibieron una inyección intralesional de Imlygic a una dosis y con una pauta iguales a las del estudio clínico 005/05 (ver sección 5.1). Durante el tratamiento se obtuvieron muestras de los vendajes oclusivos. Durante el tratamiento y hasta un máximo de 30 días después de la finalización de éste se obtuvieron muestras de sangre y de orina. Durante el tratamiento y durante un máximo de 60 días después de la finalización de éste se obtuvieron muestras del lugar de la inyección, de la mucosa oral y de la zona anogenital. Se obtuvieron muestras de lesiones con sospecha de ser herpéticas siempre que un paciente sufriera lesiones cuyo origen pudiera ser herpético. Si el resultado de la prueba de RCPC del ADN de talimogén laherparepvec era positivo, se realizaba un ensayo DICT₅₀ para medir la infectividad vírica. En los 60 pacientes tratados, los datos indican que el ADN de talimogén laherparepvec estaba presente en todas las zonas durante el estudio (ver tabla 6).

Tabla 6. Pacientes con ADN detectable durante el tratamiento

Fluido corporal/zona	Pacientes con ADN detectable durante el tratamiento (n = 60)
Sangre	59 (98%)
Orina	19 (32%)
Lugar de la inyección	60 (100%)
Exterior del vendaje oclusivo	48 (80%)
Mucosa oral	8 (13%)
Zona anogenital	5 (19%) ^a

^a Se realizaron pruebas de ADN de Imlygic en la zona anogenital a 26 pacientes.

La proporción de muestras y sujetos con ADN de talimogén laherparepvec fue mayor durante el ciclo 2 de tratamiento para sangre, orina, lugar de la inyección y vendajes oclusivos; fue mayor en el ciclo 1 de tratamiento para mucosa oral; y fue mayor en los ciclos 1 y 2 para la zona anogenital. Ninguna muestra de los pacientes con ADN de talimogén laherparepvec detectable en sangre, orina, mucosa oral y zona anogenital presentaba ADN de talimogén laherparepvec 30 días después de la finalización del tratamiento. Ninguna muestra de pacientes con ADN detectable en lesiones inyectadas presentaba ADN de talimogén laherparepvec detectable 60 días después de la finalización del tratamiento.

En total, 3 de 19 pacientes con lesiones con sospecha de tener origen herpético presentaron ADN de talimogén laherparepvec en cualquier momento durante el estudio. La actividad vírica se midió en muestras con resultado positivo para ADN de talimogén laherparepvec en el lugar de la inyección, en los vendajes oclusivos, en la mucosa oral, en la zona anogenital y en las lesiones con sospecha de ser herpéticas. No se detectó actividad vírica en muestras de los vendajes oclusivos, de la mucosa oral, de la zona anogenital y de las lesiones con sospecha de ser herpéticas. El virus talimogén laherparepvec se detectó en el lugar de la inyección en 7 pacientes (11%) en varios momentos a lo largo del estudio; después del ciclo 2 o de la finalización del tratamiento, ninguna muestra arrojaba resultados positivos de infectividad vírica.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos utilizando talimogén laherparepvec en poblaciones especiales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

A dosis de hasta 4×10^8 UFP/kg o 10^7 UFP/dosis (60 veces más que la dosis clínica más alta propuesta), las dosis únicas o repetidas de talimogén laherparepvec administradas por vía SC, IV o inyección intratumoral fueron bien toleradas por ratones, ratas y perros inmunocompetentes. No se observaron neuropatologías ni efectos neurológicos adversos. En un estudio *in vivo* de inyección intracerebral, talimogén laherparepvec fue 10.000 veces menos neurovirulento comparado con la dosis de VHS-1 salvaje, que provoca la muerte en ratones el 50% de las veces.

Talimogén laherparepvec se inyectó en varios tumores xenoinjertados a dosis de hasta 2×10^8 UFP/kg (30 veces más que la dosis clínica más alta propuesta) en ratones inmunodeficientes (atímicos y IDCG). Se observó infección vírica sistémica letal en hasta un 20% de ratones atímicos (principalmente con deficiencia de la función de los linfocitos T) y en un 100% de ratones IDCG (faltos tanto de linfocitos T como B).

En diferentes estudios, se observó una infección vírica diseminada mortal en el 14% de los ratones atímicos después del tratamiento con talimogén laherparepvec a dosis que son de 10 a 100 veces más altas que aquellas que causan la muerte del 100% con el VHS-1 salvaje.

Mutagenicidad

El potencial genotóxico de talimogén laherparepvec no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales o humanos. Debido a que el VHS-1 salvaje no se integra en el genoma del huésped, el riesgo de mutagénesis por inserción con talimogén laherparepvec es insignificante.

Carcinogenicidad

El potencial carcinógeno de talimogén laherparepvec no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales o humanos. No obstante, los datos disponibles para talimogén laherparepvec y el VHS-1 salvaje no indican un riesgo carcinógeno en los humanos.

Toxicidad reproductiva y para el desarrollo

No se observaron impactos sobre los tejidos reproductivos de machos y hembras después del tratamiento de ratones adultos a dosis de hasta 4×10^8 UFP/kg (60 veces superior, basándose en UFP/kg, en comparación con la dosis clínica máxima). No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal cuando se administró talimogén laherparepvec durante la organogénesis a ratones gestantes a dosis de hasta 4×10^8 (400 millones) UFP/kg (60 veces superior, basándose en UFP/kg, en comparación con la dosis clínica máxima). Se hallaron cantidades insignificantes ($< 0,001\%$ de niveles sanguíneos maternos) de ADN de talimogén laherparepvec en la sangre fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dihidrato
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Cloruro sódico
Mioinositol
Sorbitol (E420)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

5 años.

Descongelación de viales de Imlygic

- Antes de su uso, descongelar los viales de Imlygic congelados a temperatura ambiente (entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) hasta que Imlygic sea líquido (aproximadamente 30 minutos). Girar suavemente. NO agitar.
- Los viales deben ser descongelados y conservados en su embalaje original hasta la administración con el fin de protegerlos de la luz.

Después de la descongelación

- Después de la descongelación, administre Imlygic tan pronto como sea posible.
- Una vez descongelado, Imlygic es estable cuando se conserva a temperaturas de $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ protegido de la luz en el vial original, en una jeringa o en el vial seguido por un tiempo de

conservación en una jeringa. No superar los plazos de conservación especificados en la tabla 7 y en la tabla 8.

- Si Imlygic descongelado se conserva en el vial original seguido por un tiempo de conservación en una jeringa:
 - se debe mantener el mismo rango de temperatura durante todo el periodo de conservación hasta la administración.
 - el tiempo de conservación en la jeringa a temperatura ambiente hasta 25 °C no puede exceder las 2 horas para la dosis de 10⁶ (1 millón) UFP/ml y las 4 horas para la dosis de 10⁸ (100 millones) UFP/ml (ver tabla 7).
 - el tiempo máximo acumulado de conservación (tiempo de conservación en vial más tiempo de conservación en jeringa) no puede superar las duraciones especificadas en la tabla 8.
- Una vez descongelado, Imlygic no se debe volver a congelar. Deseche cualquier vial o jeringa de Imlygic descongelado conservado durante más tiempo del especificado abajo.

Tabla 7. Tiempo máximo de conservación en jeringa de Imlygic descongelado

	10 ⁶ (1 millón) UFP/ml	10 ⁸ (100 millones) UFP/ml
entre 2 °C y 8 °C	8 horas	8 horas
hasta 25 °C	2 horas	4 horas

Tabla 8. Tiempo máximo acumulado de conservación (tiempo de conservación en vial más tiempo de conservación en jeringa) de Imlygic descongelado

	10 ⁶ (1 millón) UFP/ml	10 ⁸ (100 millones) UFP/ml
entre 2 °C y 8 °C	24 horas	1 semana (7 días)
hasta 25 °C	12 horas	24 horas

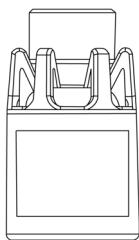
6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar congelado (entre -90 °C y -70 °C).
 Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Imlygic se presenta en un vial de un solo uso (resina plástica de polímero de olefina cíclica) con tapón (elastómero de clorobutilo) y precinto (aluminio) con tapa flip off (polipropileno) de un ml de solución sin conservantes en dos presentaciones diferentes:

Figura 6. Vial de un solo uso insertado permanentemente en una funda de plástico de copoliéster transparente



O

Figura 7. Vial de un solo uso sin funda de plástico transparente



La tapa del vial tiene un color de codificación: verde claro para el vial de 10^6 (1 millón) UFP/ml y azul real para el vial de 10^8 (100 millones) UFP/ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga las directrices locales del centro sobre manipulación y administración, equipos de protección personal, derramamientos accidentales y eliminación de residuos.

- Utilice una bata protectora o una bata de laboratorio, gafas de seguridad o pantalla facial y guantes durante la preparación o la administración de Imlygic. Cubra cualquier herida expuesta antes de la administración. Evite el contacto con la piel, los ojos y las membranas mucosas.
- Después de la administración, cámbiese los guantes antes de colocar los vendajes oclusivos en las lesiones inyectadas. Limpie el exterior del vendaje oclusivo con una toallita con alcohol. Se recomienda mantener los lugares de inyección cubiertos con un vendaje resistente al aire y al agua en todo momento, si es posible. Para minimizar el riesgo de transmisión vírica, los pacientes deben mantener el lugar de la inyección cubierto durante al menos 8 días desde el último tratamiento o más tiempo si el lugar de la inyección exuda o supura. Se debe aconsejar a los pacientes que apliquen el vendaje tal como le ha enseñado el profesional sanitario y que cambien el vendaje si se les cae.
- Deseche todos los materiales que hayan estado en contacto con Imlygic (p. ej., el vial, la jeringa, la aguja, los algodones o las gasas) de conformidad con los procedimientos locales del centro.

Exposición accidental

- Si se produce una exposición laboral accidental a Imlygic (p. ej., por una salpicadura en los ojos o las membranas mucosas) durante su preparación o administración, enjuague la zona con agua limpia durante al menos 15 minutos. Si toca piel lesionada o sufre un pinchazo con la aguja, limpie bien la zona afectada con agua y jabón y/o desinfectante.
- Trate todos los derramamientos de Imlygic con un agente viricida y materiales absorbentes.
- Se debe aconsejar a los pacientes que coloquen los vendajes usados y materiales de limpieza en una bolsa de plástico hermética, ya que pueden estar contaminados, y que la tiren a la basura como residuos domésticos.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Los medicamentos no utilizados deben desecharse de conformidad con las directrices del centro para organismos modificados genéticamente o para residuos de riesgo biológico, según proceda.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1064/001

EU/1/15/1064/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 diciembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

BioVex Inc. – Subsidiaria de Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Previamente al lanzamiento de IMLYGIC en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, modo de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El objetivo del programa informativo es informar sobre riesgos importantes asociados con IMLYGIC:

- Infección herpética que ocurre en todo el cuerpo (infección herpética diseminada) en individuos inmunodeprimidos (aquellos con cualquier deficiencia inmunológica celular y/o humoral congénita o adquirida, por ejemplo, VIH/SIDA, leucemia, linfoma, inmunodeficiencia común variable, o aquellos que requieren dosis altas de esteroides u otros agentes inmunosupresores)
- Exposición accidental de los Profesionales Sanitarios (PS) a IMLYGIC
- Propagación de IMLYGIC a los contactos cercanos o a los profesionales sanitarios tras el contacto directo con las lesiones inyectadas o los fluidos corporales
- Infección herpética sintomática debido a latencia y reactivación de IMLYGIC o del herpes (tipo VHS-1 salvaje) en los pacientes
- Pacientes con sistema inmune debilitado (pacientes inmunodeprimidos) tratados con IMLYGIC y que padecen infecciones concomitantes
- Combinación con otros tratamientos como quimioterapia o agentes inmunosupresores
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercialice IMLYGIC, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores implicados en la prescripción, dispensación y utilización de IMLYGIC tienen acceso a/disponen de los siguientes materiales informativos:

- Material informativo para el médico
- Dossier informativo para el paciente

El material informativo dirigido al médico debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- La guía para los profesionales sanitarios
- La tarjeta de información para el paciente
- **La guía dirigida a profesionales sanitarios** debe contener los siguientes elementos clave:
 - Información sobre el riesgo de infección herpética en pacientes tratados con IMLYGIC
 - Información sobre el riesgo de infección herpética diseminada en individuos inmunodeprimidos tratados con IMLYGIC
 - Recomendaciones para los PS respecto a la exposición accidental a IMLYGIC:
 - Utilizar siempre ropa de protección/bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes durante la preparación y administración de IMLYGIC;
 - Evitar el contacto de la piel, ojos, mucosas y el contacto directo de las manos sin guantes con las lesiones inyectadas o fluidos corporales de los pacientes tratados;
 - Instrucciones sobre primeros auxilios tras la exposición accidental;
 - Los profesionales sanitarios inmunodeprimidos o embarazadas no deben preparar ni administrar IMLYGIC.
 - Recomendación respecto a la transmisión accidental de IMLYGIC del paciente a los contactos cercanos o a los PS:

- Instrucciones sobre cómo actuar después de la administración/transmisión accidental y cómo y con qué frecuencia se deben cambiar los vendajes y quién no debe cambiar los vendajes;
 - Instrucciones para minimizar el riesgo de exposición de los contactos cercanos a la sangre y fluidos corporales mientras dure el tratamiento con IMLYGIC y hasta 30 días después de la última administración de IMLYGIC. Se deben evitar las siguientes actividades:
 - Mantener relaciones sexuales sin utilizar un preservativo de látex
 - Besar si cualquiera de las partes tiene una úlcera abierta en la boca
 - Compartir cubiertos, vajilla o vasos
 - Compartir agujas de inyección, cuchillas de afeitar o cepillos de dientes;
 - Eliminar los residuos y descontaminar de forma adecuada, siguiendo las recomendaciones de eliminación para residuos de riesgo biológico
 - Información sobre el uso de IMLYGIC durante el embarazo
 - Instrucciones sobre cómo manejar posibles efectos adversos incluyendo proporcionar el número de lote cuando se notifiquen reacciones adversas al medicamento
- **La tarjeta de información para el paciente** debe contener los siguientes mensajes clave:
 - Un mensaje de advertencia para los PS que traten al paciente en cualquier momento, incluyendo en condiciones de emergencia, indicando que el paciente está en tratamiento con IMLYGIC
 - Los datos de contacto del médico prescriptor de IMLYGIC
 - Los detalles sobre la fecha de inicio del tratamiento con IMLYGIC, el número de lote, la fecha de administración, el fabricante del producto y el titular de la licencia
 - Información sobre las infecciones herpéticas
- El dossier de información para el paciente debe incluir:
 - El prospecto
 - Una guía para el paciente/cuidador y contactos cercanos
- **La guía para el paciente/cuidador y contactos cercanos** debe contener los siguientes mensajes clave:
 - Una descripción de los riesgos importantes asociados con el uso de IMLYGIC;
 - Instrucciones sobre cómo actuar después de la administración y cómo y con qué frecuencia se deben cambiar los vendajes y quién no debe cambiar los vendajes;
 - Información sobre los signos y síntomas del riesgo de reacción herpética;
 - Información sobre el uso de IMLYGIC durante el embarazo;
 - Recomendación respecto a la transmisión accidental de IMLYGIC del paciente a los contactos cercanos o a los PS:
 - Instrucciones para minimizar el riesgo de exposición de los contactos cercanos a la sangre y fluidos corporales mientras dure el tratamiento con IMLYGIC y hasta 30 días después de la última administración de IMLYGIC. Se deben evitar las siguientes actividades:
 - Mantener relaciones sexuales sin utilizar un preservativo de látex
 - Besar si cualquiera de las partes tiene una úlcera abierta en la boca
 - Compartir cubiertos, vajilla o vasos
 - Compartir agujas de inyección, cuchillas de afeitar o cepillos de dientes;
 - Eliminar los residuos y descontaminar de forma adecuada, siguiendo las recomendaciones de eliminación para residuos de riesgo biológico.
 - Instrucciones sobre cómo actuar en caso de transmisión accidental.

El programa de distribución controlada tiene por objeto gestionar la cadena de suministro del producto para asegurar que se cumplan los requisitos de almacenamiento en frío y para controlar la distribución de IMLYGIC a los centros cualificados y hasta los pacientes.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro en el que se comercialice IMLYGIC, se establezca un sistema destinado controlar la distribución de IMLYGIC más allá del nivel de control garantizado por las medidas rutinarias de minimización de riesgos. Antes de dispensar el producto se deben cumplir los siguientes requisitos:

- PS adecuadamente entrenados y experimentados con el fin de minimizar el riesgo de aparición de las reacciones adversas descritas en los pacientes, los profesionales sanitarios y los contactos cercanos de los pacientes;
 - PS y personal de apoyo entrenados respecto a la conservación, manejo y administración segura y adecuada, y el seguimiento clínico de los pacientes tratados con IMLYGIC;
 - Proporcionar la información de seguridad descrita a los pacientes y comunicarles la importancia de compartir esta información con la familia y los cuidadores;
 - PS entrenados para registrar la información sobre el número de lote de todas las inyecciones en la historia clínica del paciente y en la tarjeta de información para el paciente y para proporcionar el número de lote cuando se notifiquen reacciones adversas al medicamento.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Presentar los resultados preliminares del Estudio 20110266 (ensayo de fase 2, multicéntrico, aleatorizado y abierto que evalúa la eficacia y la seguridad del tratamiento neoadyuvante con talimogén laherparepvec más cirugía frente a solo cirugía para el melanoma resecable en estadio IIIB a IVM1a)	31 de diciembre de 2019
Presentar los resultados preliminares de eficacia de la fase III del Estudio 20110265 (ensayo multicéntrico para evaluar talimogén laherparepvec en combinación con pembrolizumab)	30 de junio de 2019

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable
talimogén laherparepvec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1 ml de 1 x 10⁶ (1 millón) unidades formadoras de placa (UFP) de talimogén laherparepvec.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Hidrogenofosfato de sodio dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, cloruro sódico, mioinositol, sorbitol (E420), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intralesional.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado entre -90 °C y -70 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.
Los medicamentos no utilizados deben desecharse de conformidad con las directrices del centro para organismos modificados genéticamente o para residuos de riesgo biológico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1064/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Imlygic 10⁶ UFP/ml inyectable
talimogén laherparepvec
Vía intralesional

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable
talimogén laherparepvec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1 ml de 1 x 10⁸ (100 millones) unidades formadoras de placa (UFP) de talimogén laherparepvec.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Hidrogenofosfato de sodio dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, cloruro sódico, mioinositol, sorbitol (E420), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intralesional.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado entre -90 °C y -70 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.
Los medicamentos no utilizados deben desecharse de conformidad con las directrices del centro para organismos modificados genéticamente o para residuos de riesgo biológico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1064/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Imlygic 10⁸ UFP/ml inyectable
talimogén laherparepvec
Vía intralesional

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable **Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placa (UFP)/ml solución inyectable** talimogén laherparepvec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su profesional sanitario (médico o enfermero).
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su profesional sanitario, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Imlygic y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Imlygic
3. Cómo se le administrará Imlygic
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imlygic
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Imlygic y para qué se utiliza

Imlygic se utiliza para tratar a pacientes adultos con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma que se ha extendido en la piel o a los ganglios linfáticos, cuando la cirugía no es una opción.

El principio activo de Imlygic es talimogén laherparepvec, una forma debilitada del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), comúnmente llamado virus del herpes labial. Para obtener Imlygic a partir del VHS-1, se ha modificado el virus de manera que se multiplica de forma más efectiva en los tumores que en las células normales. Esto causa la destrucción de las células tumorales infectadas. Imlygic también actúa ayudando a su sistema inmunitario a reconocer y destruir tumores en todo su cuerpo.

2. Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Imlygic

No le deben administrar Imlygic:

- si es alérgico a talimogén laherparepvec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su profesional sanitario le ha dicho que su sistema inmunitario está gravemente debilitado.

Advertencias y precauciones

Consulte a su profesional sanitario antes de que le administren Imlygic.

Pacientes con sistemas inmunitarios debilitados

Se puede producir una infección por herpes potencialmente mortal en pacientes con sistemas inmunitarios debilitados. Informe a su profesional sanitario si usted tiene o ha tenido en algún

momento un sistema inmunitario debilitado, si tiene VIH/SIDA, cáncer de la sangre o de médula ósea, o si está tomando esteroides u otros medicamentos que inhiben su sistema inmunitario.

Propagación accidental de Imlygic a usted mismo o a otras personas

Imlygic se puede propagar a otras partes de su cuerpo o a otras personas por contacto directo con sus fluidos corporales o las zonas de inyección.

Debe hacer lo siguiente para evitar la propagación de Imlygic a otras zonas de su cuerpo o a personas cercanas (tales como miembros del hogar, cuidadores, pareja sexual, o cualquier persona con la que comparta cama):

- Evite el contacto directo entre sus zonas de inyección o fluidos corporales (p. ej., sangre y orina) y las personas cercanas (p. ej., utilice preservativos de látex cuando tenga relaciones sexuales, evite besar a otra persona si usted o ella tienen una llaga abierta en la boca) mientras esté siendo tratado con Imlygic y durante los 30 días posteriores a la última dosis.
- Evite tocar o rascar las zonas de la inyección.
- Mantenga las zonas de inyección cubiertas con vendajes resistentes al aire y al agua en todo momento. Colóquese los vendajes tal y como le ha indicado su profesional sanitario. Si el vendaje se afloja o se cae, cámbielo inmediatamente por un vendaje limpio.
- Coloque todos los vendajes usados y materiales de limpieza en una bolsa de plástico hermética y tírela a la basura junto con los residuos domésticos.

Debe informar a las personas cercanas de que:

- Eviten el contacto directo con sus zonas de inyección y líquidos corporales.
- Utilicen guantes cuando le cambien el vendaje.

Si sus allegados entran en contacto accidentalmente con Imlygic, deben limpiar la zona del cuerpo afectada con agua y jabón y/o con un desinfectante. Si experimentan signos o síntomas de infección herpética, debe pedirles que contacten con su profesional sanitario. En caso de sospecha de lesiones herpéticas (ampollas o úlceras), el Titular de la Autorización de Comercialización pone a disposición de los pacientes o las personas cercanas a ellos la opción de someterse a pruebas complementarias para caracterizar la infección. Pregunte a su profesional sanitario.

Personas cercanas embarazadas o que tengan un sistema inmunitario debilitado y recién nacidos

Asegúrese de que las personas cercanas embarazadas o que tengan un sistema inmunitario debilitado no toquen las zonas de inyección, los vendajes usados ni los materiales de limpieza. Mantenga los vendajes utilizados y los materiales de limpieza lejos de los recién nacidos.

Infección herpética

Se pueden producir herpes labiales u otra infección herpética más grave durante o después del tratamiento con Imlygic. Los signos y los síntomas relacionados con el tratamiento con Imlygic pueden ser los mismos que los de las infecciones herpéticas, e incluyen dolor, quemazón u hormigueo en una ampolla alrededor de la boca o los genitales, o en los dedos o las orejas, dolor ocular, sensibilidad a la luz, secreción ocular o visión borrosa, debilidad de los brazos o las piernas, somnolencia extrema (sentirse adormilado) y confusión mental. Si nota estos signos, debe seguir unas pautas de higiene estándar para evitar la transmisión vírica a otras personas. En caso de sospecha de lesiones herpéticas (ampollas o úlceras), el Titular de la Autorización de Comercialización pone a disposición de los pacientes o las personas cercanas a ellos la opción de someterse a pruebas complementarias para caracterizar la infección. Pregunte a su profesional sanitario.

Infección y cicatrización lenta en el lugar de la inyección de Imlygic

Imlygic puede causar infección en el lugar de la inyección. Los signos y los síntomas de la infección incluyen dolor, enrojecimiento, calor, hinchazón, secreción o una herida (úlceras), fiebre y escalofríos.

Puede que la zona de inyección tarde más de lo normal en curarse. Debe informar a su profesional sanitario si nota alguno de estos síntomas.

Reacciones autoinmunes

Imlygic puede provocar reacciones autoinmunes (una reacción exagerada del sistema inmunitario del cuerpo). Algunas personas que toman Imlygic han desarrollado inflamación de los riñones (glomerulonefritis), estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos (vasculitis), inflamación de los pulmones (neumonitis), empeoramiento de la descamación de la piel (psoriasis), y zonas de la piel sin ningún color (vitíligo). Informe a su profesional sanitario si tiene antecedentes de enfermedades autoinmunes.

Plasmacitoma

Imlygic puede causar la acumulación de glóbulos blancos cancerosos en o cerca del lugar de la inyección (plasmacitoma). Informe a su profesional sanitario si tiene antecedentes de cáncer de la sangre, incluido el mieloma múltiple.

Dificultad para respirar

Si usted tiene un tumor en el cuello, su profesional sanitario puede advertirle de que es posible que experimente compresión de las vías respiratorias durante el tratamiento con Imlygic.

Pacientes sin infección herpética previa

Si usted no ha sufrido nunca una infección herpética, tiene más probabilidades de experimentar fiebre, escalofríos y síndrome pseudogripal en el período de los 6 primeros tratamientos con Imlygic.

Niños y adolescentes

Imlygic no está recomendado en niños y adolescentes, ya que se desconocen sus efectos en personas menores de 18 años.

Uso de Imlygic con otros medicamentos

Informe a su profesional sanitario si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos para tratar o prevenir infecciones herpéticas, como aciclovir. Aciclovir y otros tratamientos antivíricos pueden disminuir los efectos de Imlygic.

Embarazo y lactancia

Consulte a su profesional sanitario si usted:

- cree que podría estar embarazada;
- o tiene intención de quedarse embarazada.

Su profesional sanitario decidirá si Imlygic es adecuado para usted.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su profesional sanitario antes de que le administren este medicamento. Imlygic puede dañar al feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con Imlygic. Consulte a su profesional sanitario acerca de los métodos anticonceptivos adecuados.

Se desconoce si Imlygic se excreta en la leche materna. Es importante que informe a su profesional sanitario si se encuentra en período de lactancia o tiene intención de dar el pecho. Su profesional sanitario le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Imlygic,

teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de Imlygic para usted.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con Imlygic puede experimentar síntomas como mareo o confusión. Esto puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Tenga precaución al conducir o utilizar máquinas hasta que esté seguro de que Imlygic no le afecta negativamente.

Imlygic contiene sodio y sorbitol

Este medicamento contiene aproximadamente 30 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis de 4 ml. Esto equivale al 1,5% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 80 mg de sorbitol en cada dosis de 4 ml.

3. Cómo se le administrará Imlygic

Imlygic se administra en un centro sanitario bajo la supervisión de un profesional sanitario. La dosis inicial recomendada es de un máximo de 4 ml de Imlygic a una concentración de 10^6 (1 millón) UFP/ml. Las dosis posteriores serán de hasta un máximo de 4 ml de Imlygic a una concentración de 10^8 (100 millones) UFP/ml.

Su profesional sanitario inyectará Imlygic directamente en sus tumores con una aguja y una jeringa. Usted recibirá la segunda inyección 3 semanas después de la primera inyección. Después, recibirá inyecciones cada 2 semanas mientras tenga los tumores.

Su profesional sanitario decidirá qué tumores inyectar y es posible que no los inyecte todos. Es posible que sus tumores aumenten de tamaño y que aparezcan nuevos tumores mientras está siendo tratado con Imlygic.

Debe prever que será tratado con Imlygic durante al menos 6 meses o más.

Si no se le administra una dosis de Imlygic

Es importante para usted que acuda a todas sus visitas para que le administren Imlygic. Si no ha podido acudir a una visita, pregunte a su profesional sanitario para cuándo programar su siguiente dosis.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han observado casos frecuentes de infección causada por bacterias (celulitis) en el lugar de la inyección en pacientes que recibieron Imlygic. Mantener las heridas limpias y vendadas puede ayudar a prevenir estos tipos de infecciones.

Se han observado casos muy frecuentes de síndrome pseudogripal, fiebre y escalofríos en pacientes tratados con Imlygic. Estos síntomas desaparecen por lo general durante las primeras 72 horas posteriores al tratamiento.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Imlygic:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Inflamación de tejidos (edema periférico)
- Dolor de cabeza
- Tos
- Vómitos, diarrea, estreñimiento, náuseas
- Dolor muscular (mialgia), dolor/inflamación de articulaciones (artralgia), dolor de las extremidades
- Síndrome pseudogripal, fiebre (pirexia), escalofríos, fatiga, dolor
- Dolor, enrojecimiento, hemorragia, hinchazón, inflamación, secreción, supuración y calor en la zona de inyección

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección causada por bacterias (celulitis), herpes labial (herpes oral)
- Dolor tumoral, tumor infectado
- Recuento de glóbulos rojos bajo (anemia)
- Efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario, tal como, estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos (vasculitis), inflamación de los pulmones (neumonitis), empeoramiento de la descamación de la piel (empeoramiento de la psoriasis), e inflamación de los riñones (glomerulonefritis)
- Deshidratación
- Confusión, ansiedad, depresión, mareo, dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor de oído, garganta, abdomen, ingle, espalda y axila
- Frecuencia cardíaca más alta en reposo (taquicardia)
- Coágulo sanguíneo en una vena profunda (trombosis venosa profunda), tensión arterial elevada (hipertensión), enrojecimiento de la cara (rubefacción)
- Dificultad para respirar (disnea), infección de las vías respiratorias altas
- Molestia abdominal
- Zonas de la piel sin ningún color (vitíligo), erupción cutánea, piel inflamada (dermatitis)
- Malestar general
- Pérdida de peso
- Complicación de la herida, secreción, hematomas (contusión), dolor después del procedimiento

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección en el lugar de la incisión
- Acumulación de glóbulos blancos cancerosos en o cerca del lugar de la inyección (plasmacitoma)
- Infección ocular causada por herpes (queratitis herpética)
- Compresión de vías respiratorias (trastorno obstructivo de las vías respiratorias)
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su profesional sanitario, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Imlygic

Imlygic será conservado por los profesionales sanitarios en su centro sanitario.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar y transportar congelado entre -90 °C y -70 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Imlygic

- El principio activo es talimogén laherparepvec.
Cada vial contiene 1 ml extraíble de solución a una concentración nominal de 1×10^6 (1 millón) unidades formadoras de placa (UFP)/ml o 1×10^8 (100 millones) UFP/ml.
- Los demás componentes son hidrogenofosfato de sodio dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, cloruro sódico, mioinositol, sorbitol (E420), agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto de Imlygic y contenido del envase

Imlygic es un líquido de transparente a semitranslúcido (10^6 UFP/ml) o de semitranslúcido a opaco (10^8 UFP/ml). Se suministra como 1 ml de solución sin conservantes en un vial de un solo uso (resina plástica de polímero de olefina cíclica) con tapón (elastómero de clorobutilo) y precinto (aluminio) con tapa flip off (polipropileno).

La tapa del vial tiene un color de codificación: verde claro para el vial de 10^6 UFP/ml y azul real para el vial de 10^8 UFP/ml.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:Descongelación de viales de Imlygic

- Antes de su uso, descongelar los viales de Imlygic congelados a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) hasta que Imlygic sea líquido (aproximadamente 30 minutos). Girar suavemente. NO agitar.
- Los viales deben ser descongelados y conservados en su embalaje original hasta la administración con el fin de protegerlos de la luz.

Después de la descongelación

- Después de la descongelación, administre Imlygic tan pronto como sea posible.
- Una vez descongelado, Imlygic es estable cuando se conserva a temperaturas de 2 °C hasta 25 °C protegido de la luz en el vial original, en una jeringa o en el vial seguido por un tiempo de conservación en una jeringa. No superar los plazos de conservación especificados en la tabla 1 y en la tabla 2.
- Si Imlygic descongelado se conserva en el vial original seguido por un tiempo de conservación en una jeringa:
 - se debe mantener el mismo rango de temperatura durante todo el periodo de conservación hasta la administración.
 - el tiempo de conservación en la jeringa a temperatura ambiente hasta 25 °C no puede exceder las 2 horas para la dosis de 10⁶ (1 millón) UFP/ml y las 4 horas para la dosis de 10⁸ (100 millones) UFP/ml (ver tabla 1).
 - el tiempo máximo acumulado de conservación (tiempo de conservación en vial más tiempo de conservación en jeringa) no puede superar las duraciones especificadas en la tabla 2.
- Una vez descongelado, Imlygic no se debe volver a congelar. Deseche cualquier vial o jeringa de Imlygic descongelado conservado durante más tiempo del especificado abajo.

Tabla 1. Tiempo máximo de conservación en jeringa de Imlygic descongelado

	10⁶ (1 millón) UFP/ml	10⁸ (100 millones) UFP/ml
entre 2 °C y 8 °C	8 horas	8 horas
hasta 25 °C	2 horas	4 horas

Tabla 2. Tiempo máximo acumulado de conservación (tiempo de conservación en vial más tiempo de conservación en jeringa) de Imlygic descongelado

	10⁶ (1 millón) UFP/ml	10⁸ (100 millones) UFP/ml
entre 2 °C y 8 °C	24 horas	1 semana (7 días)
hasta 25 °C	12 horas	24 horas

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Los medicamentos no utilizados deben desecharse de conformidad con las directrices del centro para organismos modificados genéticamente o para residuos de riesgo biológico, según proceda.