

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań
Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Talimogen laherparepek jest atenuowanym wirusem opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) otrzymywanym przez czynnościową delecję 2 genów (ICP34.5 i ICP47) oraz wprowadzenie sekwencji kodującej dla ludzkiego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) (patrz punkt 5.1).

Talimogen laherparepek wytwarzany jest w komórkach linii Vero metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 1 ml produktu leczniczego Imlygic o stężeniu nominalnym wynoszącym 1 x 10⁶ (1 milion) jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml.

Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 1 ml produktu leczniczego Imlygic o stężeniu nominalnym wynoszącym 1 x 10⁸ (100 milionów) jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o objętości 1 ml zawiera 7,7 mg sodu i 20 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty do półprzezroczystego płyn powstały po rozmrożeniu produktu zamrożonego.

W roztworze mogą być widoczne białe, różnokształtne cząstki zawierające wirusa.

Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Półprzezroczysty do nieprzejrzystego płyn powstały po rozmrożeniu produktu zamrożonego.

W roztworze mogą być widoczne białe, różnokształtne cząstki zawierające wirusa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imlygic jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych (stadium IIIB, IIIC i IVM1a) bez zajęcia kości, mózgu, płuc lub innych narządów wewnętrznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie talimogenem laherparepwek powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem kompetentnego lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Pacjentom leczonym produktem Imlygic należy przekazać Kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz poinformować o ryzyku związanym z leczeniem (patrz również ulotka dla pacjenta).

Dawkowanie

Imlygic jest dostępny w fiolkach o pojemności 1 ml przeznaczonych do jednorazowego wykorzystania, w dwóch różnych stężeniach:

- 10^6 (1 milion) PFU/ml - wyłącznie dawka początkowa.
- 10^8 (100 milionów) PFU/ml - wszystkie następne dawki.

Całkowita objętość wstrzyknięcia podawanego podczas każdej sesji leczenia nie powinna być większa niż 4 ml. Zalecana dawka początkowa to maksymalnie 4 ml produktu Imlygic o stężeniu 10^6 (1 milion) PFU/ml. W następnych dawkach należy podawać maksymalnie 4 ml produktu Imlygic o stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml.

Zalecany schemat dawkowania przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania

Sesja leczenia	Odstęp między sesjami	Maksymalna całkowita objętość wstrzyknięcia	Stężenie dawki	Klasyfikacja zmian pod względem pierwszeństwa leczenia
Pierwsza	-	Do 4 ml	10^6 (1 milion) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Najpierw wstrzyknąć produkt w zmianę(-y) największą(-e).• Pozostałe zmiany należy ostrzykiwać w kolejności określonej na podstawie rozmiarów, do momentu podania maksymalnej objętości wstrzyknięcia.
Druga	3 tygodnie po pierwszym podaniu	Do 4 ml	10^8 (100 milionów) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Najpierw należy wstrzyknąć produkt we wszystkie nowe zmiany (które mogły powstać po pierwszym podaniu).• Pozostałe zmiany należy ostrzykiwać w kolejności określonej na podstawie rozmiarów, do momentu podania maksymalnej objętości wstrzyknięcia.

Sesja leczenia	Odstęp między sesjami	Maksymalna całkowita objętość wstrzyknięcia	Stężenie dawki	Klasyfikacja zmian pod względem pierwszeństwa leczenia
Wszystkie następne sesje leczenia (także w przypadku wznowienia leczenia)	2 tygodnie po poprzednim podaniu	Do 4 ml	10 ⁸ (100 milionów) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Najpierw należy wstrzyknąć produkt we wszystkie nowe zmiany (które mogły powstać po poprzednim podaniu). Pozostałe zmiany należy ostrzykiwać w kolejności określonej na podstawie rozmiarów, do momentu podania maksymalnej objętości wstrzyknięcia.

Sposób określania objętości dawki produktu Imlygic (przypadającej na zmianę)

Objętość roztworu wstrzykiwana w każdą zmianę zależy od wielkości zmiany i należy ją ustalić zgodnie z wytycznymi podanymi w tabeli 2. Całkowita objętość wstrzyknięcia podawanego podczas każdej sesji leczenia nie powinna być większa niż 4 ml.

Tabela 2 Wybór objętości wstrzyknięcia produktu Imlygic w zależności od wielkości zmiany

Wielkość zmiany (najdłuższy wymiar)	Imlygic objętość wstrzyknięcia
> 5 cm	do 4 ml
> 2,5 cm do 5 cm	do 2 ml
> 1,5 cm do 2,5 cm	do 1 ml
> 0,5 cm do 1,5 cm	do 0,5 ml
≤ 0,5 cm	do 0,1 ml

Przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie mogą powiększyć się istniejące zmiany lub mogą pojawić się nowe zmiany. Dopóki obecne są zmiany nadające się do ostrzykiwania należy podawać Imlygic co najmniej przez 6 miesięcy, chyba że zdaniem lekarza leczenie produktem Imlygic nie przynosi pacjentowi korzyści lub konieczne jest inne leczenie.

Jeśli po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi pojawią się nowe zmiany i jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent odniesie korzyści z leczenia, leczenie produktem Imlygic będzie można podjąć ponownie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę talimogenu laherparepwek. Jednakże, modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Imlygic u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Imlygic należy podawać we wstrzyknięciach bezpośrednio do zmian skórnych, podskórnych i (lub) w węzłach chłonnych, które są widoczne, wyczuwalne palpacyjnie lub możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed obsługą lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie. Podczas przygotowywania lub podawania talimogenu laherparepwek należy nosić środki ochrony osobistej (patrz punkt 6.6).

Osoby należące do fachowego personelu medycznego, które mają obniżoną odporność lub są w ciąży, nie powinny podawać produktu Imlygic. Powinny unikać bezpośredniego kontaktu z miejscem jego wstrzyknięcia i z płynami ustrojowymi leczonych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Imlygic należy przygotowywać i podawać zgodnie z poniższymi instrukcjami:

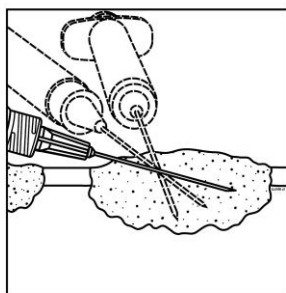
Postępowanie przed wykonaniem wstrzyknięcia

- Zawartość fiolki (fiolek) z produktem Imlygic rozmrozić w temperaturze pokojowej. Rozmrożone fiolki mogą być przechowywane przed podaniem (patrz punkt 6.3). Informacje dotyczące postępowania z rozmrożonymi fiolkami, patrz punkt 6.6.
- Do strzykawki pobrać z fiolki żadaną ilość produktu Imlygic stosując zasady aseptyki. Zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 22-26 G.
- Miejsce wstrzyknięcia można przygotować, aplikując miejscowo środek znieczulający. Środek znieczulający można również podać we wstrzyknięciach na obrzeżach zmiany chorobowej, nie należy jednak wstrzykiwać go bezpośrednio w zmianę.
- Skórę w miejscu zmiany i wokół niej należy odkazić gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

Wykonanie wstrzyknięcia

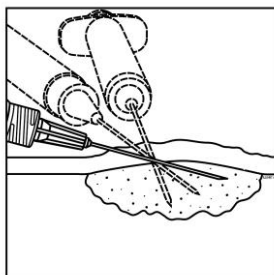
- Produkt Imlygic należy wstrzyknąć bezpośrednio do zmian skórnych, podskórnych i (lub) zmian w węzłach chłonnych, które są widoczne, wyczuwalne palpacyjnie lub możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym.
- W przypadku każdej zmiany objętość wstrzyknięcia należy określić według wytycznych podanych w tabeli 2 powyżej.
- Produkt Imlygic należy wstrzykiwać w obrębie zmiany techniką promieniową polegającą na wprowadzeniu igły podczas jednego wkłucia maksymalnie na zewnątrz leczonego obszaru, delikatnym wycofaniu igły i obróceniu jej pod innym kątem, aby ponowić wstrzyknięcie, co umożliwi równomierne i całkowite rozprowadzenie produktu. W przypadku zmian o promieniu większym od maksymalnego zasięgu igły, można wykonać wiele seryjnych wkłuć.

Zmiany skórne



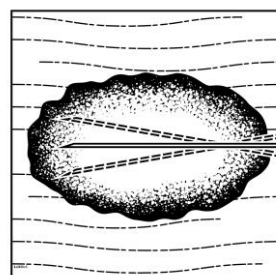
Rysunek 1.
Wykonanie wstrzyknięcia do zmian skórnych

Zmiany podskórne



Rysunek 2.
Wykonanie wstrzyknięcia do zmian podskórnych

Zmiany w węzłach chłonnych



Rysunek 3.
Wykonanie wstrzyknięcia do zmian w węzłach chłonnych

- Imlygic rozprowadzić równomiernie i całkowicie w obrębie zmiany, wycofując igłę bez wyjmowania jej ze zmiany. Wstrzykując pozostałą dawkę, należy zmieniać kierunek wprowadzania igły tyle razy, ile to będzie konieczne. Powtarzać czynność, dopóki cała dawka nie zostanie równomiernie rozprowadzona.
- Igłę należy wyjąć ze zmiany powoli, aby uniknąć wycieku lub rozprysnięcia produktu Imlygic w miejscu wkłucia.
- Powyższe czynności należy powtórzyć kolejno, podając lek do innej zmiany. Zawsze należy wymienić igłę po wyjęciu jej ze zmiany chorobowej, a przed podaniem wstrzyknięcia do innej zmiany.

Postępowanie po wykonaniu wstrzyknięcia

- Miejsce wstrzyknięcia należy uciskać jałowym gazikiem przez co najmniej 30 sekund.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia i wokół niego należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem, a na ostrzykniętą zmianę należy założyć opatrunek absorpcyjny i okluzyjny.

4.3 Przeciwwskazania

- U pacjentów, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość na talimogen laherparepwek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- U pacjentów z silnie obniżoną odpornością (np. z ciężkimi wrodzonymi lub nabytymi niedoborami odporności komórkowej i (lub) humoralnej) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci uprzednio leczeni

Dane dotyczące skuteczności produktu Imlygic stosowanego w leczeniu drugiego rzutu lub kolejnych rzutów są ograniczone.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Nie przeprowadzono badań produktu Imlygic u pacjentów z obniżoną odpornością. Na podstawie danych z badań na zwierzętach ustalono, że u pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności ryzyko rozwoju rozlanego zakażenia wirusem opryszczki jest zwiększone. Osoby te nie powinny być leczone produktem Imlygic (patrz punkty 4.3 i 5.3). Do rozwoju rozlanego zakażenia wirusem opryszczki może również dojść u osób z obniżoną odpornością (np. u pacjentów z HIV/AIDS, białaczką, chłoniakiem, pospolitym zmiennym niedoborem odporności albo osób wymagających przewlekłego

stosowania steroidów w dużych dawkach lub innych leków immunosupresyjnych). Przed podaniem produktu Imlygic tym osobom należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Przypadkowa ekspozycja na Imlygic

Przypadkowa ekspozycja może prowadzić do transmisji czynnika infekcyjnego z produktu Imlygic i rozwoju zakażenia wirusem opryszczki. Osoby należące do fachowego personelu medycznego oraz osoby utrzymujące bliski kontakt z chorymi (np. współlokatorzy, opiekunowie, partnerzy seksualni lub osoby śpiące w tym samym łóżku) powinny unikać bezpośredniej styczności z ostrykiwanymi zmianami lub płynami ustrojowymi leczonych pacjentów w całym okresie leczenia i maksymalnie przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku (patrz punkt 6.6). Zgłaszano przypadki zakłucia igłą fachowych pracowników opieki zdrowotnej oraz rozprysnięcia roztworu podczas przygotowywania i podawania.

Kobiety w ciąży i osoby z obniżoną odpornością utrzymujące bliski kontakt z chorymi nie powinny zmieniać im opatrunków ani oczyszczać miejsca wstrzyknięcia. Kobiety w ciąży, noworodki i osoby z obniżoną odpornością powinny unikać narażenia na kontakt z potencjalnie skażonym materiałem.

Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni upewnić się, że pacjenci będą w stanie przestrzegać wymogu, aby miejsca wstrzyknięcia produktu były pokryte opatrunkiem okluzyjnym (patrz punkt 6.6). Pacjentom należy także zalecić, aby nie dotykali ani nie drapali miejsc wstrzyknięcia ze względu na możliwość nieumyślnego przeniesienia produktu Imlygic w inne okolice ciała lub na osoby bliskie.

Chociaż nie wiadomo, czy Imlygic może być przenoszony podczas kontaktów płciowych, możliwość przeniesienia HSV-1 typu dzikiego w czasie kontaktów płciowych jest znanym faktem. Pacjentom należy zalecić stosowanie prezerwatyw lateksowych w czasie stosunków płciowych, aby zapobiec ewentualnemu przeniesieniu produktu Imlygic. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia (patrz punkt 4.6).

Opiekunom należy zalecić używanie rękawic ochronnych podczas zakładania lub zmiany opatrunków okluzyjnych oraz stosowanie środków bezpieczeństwa dotyczących utylizacji zużytych opatrunków i artykułów sanitarnych (patrz punkt 6.6).

W razie przypadkowej ekspozycji na Imlygic należy postępować zgodnie z instrukcjami z punktu 6.6. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia wirusem opryszczki, należy zgłosić się do lekarza. W przypadku wystąpienia zmian o charakterystyce opryszczki pacjenci, osoby utrzymujące bliski kontakt z pacjentami lub pracownicy opieki zdrowotnej będą mogli poddać się badaniom kontrolnym w celu dokładniejszej identyfikacji zakażenia. Badania te przeprowadzi podmiot odpowiedzialny.

Zakażenie wirusem opryszczki u pacjentów leczonych produktem Imlygic

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczkę wargową i opryszczkowe zapalenie rogówki) u pacjentów leczonych produktem Imlygic. Przewiduje się, że objawy miejscowego lub układowego zakażenia potencjalnie związanego ze stosowaniem produktu Imlygic będą podobne do objawów wywoływanych przez HSV-1 typu dzikiego.

Wiadomo, że u osób zakażonych HSV-1 typu dzikiego istnieje dożywotnie ryzyko rozwoju objawowego zakażenia opryszczkowego w wyniku reaktywacji utajonej postaci HSV-1 typu dzikiego. Należy wziąć pod uwagę możliwość rozwoju objawowego zakażenia opryszczkowego w wyniku reaktywacji wirusa po podaniu produktu Imlygic.

Pacjentom, u których doszło do rozwoju zakażenia wirusem opryszczki, należy zalecić przestrzeganie standardowych zasad higieny, aby zapobiec transmisji wirusa.

Talimogen laherparepwek jest wrażliwy na acyklowir. Przed podaniem acyklowiru lub innych leków przeciwwirusowych wskazanych do stosowania w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Imlygic. Leki te mogą osłabić skuteczność leczenia, jeśli są podawane ogólnie lub miejscowo bezpośrednio w miejscu wstrzyknięcia.

Informacje dotyczące zmian opryszczkowych podano w Karcie ostrzeżeń dla pacjenta.

Zapalenie tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia

Po leczeniu produktem Imlygic może wystąpić martwica tkanek lub owrzodzenie w miejscu zmiany nowotworowej. Zgłaszano przypadki zapalenia tkanki podskórnej i ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego. Zaleca się staranną pielęgnację rany oraz stosowanie środków ostrożności zapobiegających rozprzestrzenianiu się zakażenia, zwłaszcza jeśli w wyniku martwicy tkanek powstaną otwarte rany.

Osłabienie procesu gojenia w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych zgłaszano możliwość osłabienia procesu gojenia w miejscu wstrzyknięcia. Leczenie produktem Imlygic może zwiększyć ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran u pacjentów z czynnikami ryzyka (np. po napromienianiu miejsca wstrzyknięcia lub ze zmianami zlokalizowanymi w miejscach słabo unaczynionych).

W przypadku uporczywie utrzymującego się zakażenia lub opóźnienia procesu gojenia ran, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia produktem Imlygic należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Zaburzenia o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania zaburzeń o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia kłębuszków nerkowych, zapalenia naczyń, zapalenia płuc, nasilenia łuszczycy i bielactwa u pacjentów leczonych produktem Imlygic.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, a także przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia produktem Imlygic u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia o podłożu immunologicznym, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Nowotwór z komórek plazmatycznych w miejscu wstrzyknięcia

Istnieją doniesienia o przypadkach rozwoju nowotworów z komórek plazmatycznych w pobliżu miejsca wstrzyknięcia po podaniu produktu Imlygic. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym oraz u osób, u których w trakcie leczenia doszło do rozwoju nowotworu z komórek plazmatycznych, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Obturacyjne zaburzenia dróg oddechowych

Zgłaszano przypadki obturacyjnych zaburzeń dróg oddechowych po leczeniu produktem Imlygic. Należy zachować ostrożność wykonując wstrzyknięcia w zmiany znajdujące się w pobliżu głównych dróg oddechowych.

Pacjenci z seronegatywnym statusem HSV-1

U pacjentów, u których w okresie początkowym nie wykazano przeciwciał anty-HIV-1 (seronegatywnych), zgłaszano częstsze występowanie gorączki, dreszczy i objawów grypopodobnych niż u pacjentów początkowo seropozytywnych, zwłaszcza w okresie 6 pierwszych sesji leczenia (patrz punkt 4.8).

Krwotok z wątroby po podaniu przezskórnym do wątroby

Produkt Imlygic nie jest wskazany do podawania przezskórnego do wątroby. W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących przezskórne wstrzyknięcia do wątroby zgłaszano przypadki krwotoku z wątroby prowadzące do hospitalizacji i zgonu.

Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy zawiera 20 mg sorbitolu w fiolce o objętości 1 ml. Należy uwzględnić efekt sumowania się jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i sorbitolu (lub fruktozy) pochodzącego z diety.

Produkt leczniczy zawiera 7,7 mg sodu na fiolkę o objętości 1 ml, co odpowiada 0,4% zalecanej przez WHO u osób dorosłych maksymalnej dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Imlygic. Acyklowir i inne leki przeciwwirusowe mogą osłabić skuteczność leczenia, jeśli są podawane ogólnie lub miejscowo bezpośrednio w miejscu wstrzyknięcia. Przed podaniem acyklowiru lub innych leków przeciwwirusowych wskazanych do stosowania w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Imlygic.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/zapobieganie ciąży

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia.

Należy pouczyć wszystkich pacjentów, aby podczas kontaktów płciowych używali lateksowych prezerwatyw w celu ochrony przed przeniesieniem produktu Imlygic (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań talimogenu laherparepwek u kobiet w ciąży.

W przypadku zakażenia kobiety ciężarnej HSV-1 typu dzikiego (infekcja pierwotna lub reaktywacja zakażenia) istnieje możliwość przedostania się wirusa przez barierę łożyskową, a także ryzyko transmisji w czasie porodu w związku ze zjawiskiem wydzielania/wydalania wirusa. Zakażenie HSV-1 typu dzikiego wiązało się z występowaniem poważnych działań niepożądanych, w tym niewydolności wielonarządowej i zgonu w wyniku zarażenia płodu lub noworodka wirusem opryszczki typu dzikiego. Pomimo braku danych klinicznych dotyczących występowania zakażeń po podaniu talimogenu laherparepwek u kobiet w ciąży, istnieje prawdopodobieństwo zagrożenia płodu lub noworodka w przypadku zadziałania talimogenu laherparepwek w taki sam sposób. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu produktu na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). W ramach ostrożności najlepiej jest unikać stosowania talimogenu laherparepwek w czasie ciąży.

Możliwe jest szerzenie się czerniaka złośliwego w postaci przerzutów drogą przezłożyskową. Mechanizm działania talimogenu laherparepwek polega na przenikaniu do wnętrza komórek nowotworowych i replikacji wirusa w tkance nowotworowej, dlatego istnieje ryzyko ekspozycji płodu na talimogen laherparepwek poprzez kontakt z tkanką nowotworową przechodzącą przez łożysko.

Jeśli Imlygic stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeśli podczas stosowania tego produktu leczniczego kobieta zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu i (lub) noworodka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talimogen laherparepek przedostaje się do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować ze stosowania produktu Imlygic lub przerwać terapię tym produktem po rozważeniu korzyści dla dziecka związanych z karmieniem piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących oceny wpływu talimogenu laherparepek na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Talimogen laherparepek może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych jak zawroty głowy i stan splątania (dezorientacji) (patrz punkt 4.8), pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn dopóki nie uzyskają pewności, że talimogen laherparepek nie wywołuje u nich niekorzystnych skutków.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu Imlygic oceniano w badaniu podstawowym, w którym 292 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu Imlygic (patrz punkt 5.1). Mediana czasu ekspozycji na Imlygic wynosiła 23 tygodnie (5,3 miesiąca). Dwudziestu sześciu (26) pacjentów otrzymywało Imlygic co najmniej przez rok.

Do działań niepożądanych najczęściej ($\geq 25\%$) zgłaszanych u pacjentów leczonych produktem Imlygic należały: zmęczenie (50,3%), dreszcze (48,6%), gorączka (42,8%), nudności (35,6%), objawy grypopodobne (30,5%) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia (27,7%). W 98% przypadków te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym stopnia 3., lub wyższego było zapalenie tkanki podskórnej (2,1%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych porównujących zastosowanie produktu Imlygic u pacjentów z czerniakiem do zastosowania GM-CSF oraz zgłoszeń w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstość występowania określa się w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z czerniakiem oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie tkanki łącznej*, opryszczka wargowa
Niezbyt często	Zakażenie w miejscu nacięcia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Ból w miejscu guza, zakażenie zmiany nowotworowej
Niezbyt często	Plazmocytoma w miejscu wstrzyknięcia*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Obrzęki obwodowe
Często	Niedokrwistość

Zaburzenia układu odpornościowego	
Często	Zdarzenia o podłożu immunologicznym ^{†*}
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Stan splątania, lęk, depresja, zawroty głowy, bezsenność
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Ból ucha
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, zaczerwienie skóry twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel
Często	Duszność, ból gardła, infekcje górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	Obturacyjne zaburzenia dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Wymioty, biegunka, zaparcie, nudności
Często	Ból brzucha, dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Bielactwo, wysypka, zapalenie skóry
Niezbyt często	Ziarniniakowe zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból mięśni, ból stawów, ból kończyny
Często	Ból pleców, ból w pachwinie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Objawy grypopodobne*, gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból, odczyny w miejscu wstrzyknięcia [§]
Często	Ogólne złe samopoczucie, ból pachy
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Powikłania procesu gojenia ran, wydzielina z rany, stłuczenie, ból podczas zabiegu

[§] Do odczynów w miejscu wstrzyknięcia zalicza się: bardzo często - ból w miejscu wstrzyknięcia, często - rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, obecność wydzieliny, wydzielina w miejscu wstrzyknięcia, niezbyt często - nadmierne ciepło w miejscu wstrzyknięcia.

[†] Zdarzenia o podłożu immunologicznym obejmują: nietypowe postacie zapalenia naczyń, zapalenie płuc, nasilenie zmian łuszczycowych oraz zapalenie kłębuszków nerkowych.

* Patrz Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia o podłożu immunologicznym

W głównym badaniu klinicznym zgłoszono występowanie zdarzeń o podłożu immunologicznym, w tym jeden przypadek nasilenia zmian łuszczycowych u pacjenta z łuszczycą w wywiadzie, jeden przypadek zapalenia płuc u pacjenta z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, jeden przypadek zapalenia naczyń oraz dwa przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek, z których jeden wystąpił pod postacią ostrej niewydolności nerek.

Nowotwór z komórek plazmatycznych

W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek nowotworu z komórek plazmatycznych w miejscu wstrzyknięcia u pacjenta, u którego stwierdzono obecność szpiczaka plazmocytozy.

Zapalenie tkanki łącznej

W głównym badaniu klinicznym (badanie 005/05) odnotowano przypadki zapalenia tkanki łącznej, niektóre z nich były uważane jako ciężkie zdarzenia niepożądane. Jednakże, w żadnym przypadku nie spowodowały one konieczności całkowitej rezygnacji z leczenia produktem Imlygic. Zaleca się staranną pielęgnację rany oraz stosowanie środków ostrożności zapobiegających rozprzestrzenianiu się zakażenia zwłaszcza, jeśli w wyniku martwicy tkanek powstaną otwarte rany.

Objawy grypopodobne

U 90% pacjentów leczonych produktem Imlygic występowały objawy grypopodobne. Gorączka, dreszcze i dolegliwości grypopodobne, które mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia, zazwyczaj ustępowały w ciągu 72 godzin. Incydenty tego rodzaju zgłaszano częściej w ciągu 6 pierwszych terapii, zwłaszcza u pacjentów, u których w okresie początkowym nie wykazano zakażenia HSV-1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia klinicznego związanego z przedawkowaniem produktu Imlygic. W badaniach klinicznych podawano produkt w dawkach dochodzących do 4 ml raz na 2 tygodnie w stężeniu roztworu wynoszącym 10^8 PFU/ml i nie wykazano żadnych objawów toksyczności wymagających ograniczenia dawki. Nie określono maksymalnej dawki, którą można bezpiecznie podać. W przypadku podejrzewania przedawkowania lub przypadkowego podania produktu dożylnie, należy zastosować leczenie objawowe, np. acyklowir lub inne leki przeciwwirusowe (patrz punkt 4.4) i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L01XX51.

Mechanizm działania

Talimogen laherparepwek jest onkolitycznym wirusem będącym pochodną HSV-1, stosowanym w immunoterapii przeciwnowotworowej. Talimogen laherparepwek został zmodyfikowany w taki

sposób, by umożliwić jego replikację w komórkach nowotworowych i wytwarzanie ludzkiego białka GM-CSF o właściwościach immunostymulujących. Talimogen laherparepwek powoduje śmierć komórek nowotworowych i uwolnienie antygenów nowotworowych. Uważa się, że wraz z GM-CSF pobudza ogólnoustrojową przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną i odpowiedź efektorowych limfocytów T. Myszy, u których po leczeniu uzyskano całkowitą regresję guza pierwotnego, były odporne na powtórne próby wszczepienia nowotworu.

Modyfikacja cząsteczki HSV-1 w celu uzyskania talimogenu laherparepwek polega między innymi na delecji ICP34.5 oraz ICP47. Antywirusowa odpowiedź immunologiczna zabezpiecza prawidłowe komórki po zainfekowaniu talimogenem laherparepwek. Wykazano natomiast podatność zmian nowotworowych na uraz oraz obumieranie komórek pod wpływem wirusów HSV-1 pozbawionych ICP34.5, w tym także talimogenu laherparepwek. Delecja ICP47 zapobiega zmniejszeniu gęstości cząsteczek prezentujących antygen i powoduje wzrost ekspresji genu HSV US11, przyspieszając proces replikacji wirusa w komórkach nowotworowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie 005/05

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Imlygic w monoterapii oceniano w porównaniu z podawanym podskórnie GM-CSF w wielonarodowościowym badaniu klinicznym fazy 3. z randomizacją prowadzonym metodą otwartej próby u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIIB, IIIC i IV, niekwalifikującym się do resekcji chirurgicznej. W badaniu mogły uczestniczyć osoby stosujące wcześniej leczenie układowe z powodu czerniaka, ale nie był to wymóg konieczny. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu, przerzutami do kości, z rozległym naciekaniami narządów jamy brzusznej, pierwotnym czerniakiem gałki ocznej lub błon śluzowych, z objawami niedoboru odporności lub stosujących ogólnoustrojowo leki przeciwwirusowe.

Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej produktem Imlygic lub do grupy leczonej GM-CSF (n = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic podawano we wstrzyknięciach bezpośrednio do zmian chorobowych początkowo w stężeniu wynoszącym 10^6 (1 milion) PFU/ml w 1. dniu, później w stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml w 21. dniu, a następnie raz na 2 tygodnie w dawce wynoszącej maksymalnie 4 ml. GM-CSF podawano podskórnie w dawce $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ codziennie przez 14 dni, w sekwencyjnych cyklach rozdzielonych 14-dniową przerwą bez leczenia.

Aby umożliwić wystąpienie opóźnionej reakcji przeciwnowotworowej o podłożu immunologicznym, pacjentów leczono przez co najmniej 6 miesięcy lub do czasu wyeliminowania wszystkich zmian, które można ostrykiwać. W tym czasie leczenie należało kontynuować pomimo powiększenia rozmiarów istniejących zmian i (lub) pojawienia się nowych zmian, chyba że u pacjenta wystąpiły nietolerowane objawy toksyczności albo badacz uznał przerwanie leczenia lub zastosowanie innej metody leczenia czerniaka za najlepsze rozwiązanie dla pacjenta. Po 6 miesiącach terapii pacjenci mieli kontynuować leczenie do czasu wykazania znaczącej klinicznie progresji choroby (tj. progresji związanej z pogorszeniem ogólnej sprawności i (lub) konieczności zastosowania innego leczenia według opinii badacza). Pacjentów, u których wykazano odpowiedź po 12 miesiącach, można było leczyć dodatkowo przez maksymalnie 6 miesięcy. W grupie pacjentów wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. intent-to-treat) leczenie trwało średnio 15,76 tygodnia (SD = 15,79) w ramieniu z GM-CSF i 26,83 tygodnia (SD = 18,39) w ramieniu z produktem Imlygic. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie (DRR, ang. durable response rate) [zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których wykazano odpowiedź całkowitą (CR, ang. complete response) lub odpowiedź częściową (PR, ang. partial response) utrzymującą się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy] według zaślepionej centralnej oceny odpowiedzi na leczenie. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: całkowity czas przeżycia (OS, ang. overall survival), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. overall response rate) [PR+CR], czas upływający do momentu wykazania odpowiedzi na leczenie, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz czas upływający do momentu wykazania niepowodzenia leczenia (od

daty randomizacji do stwierdzenia po raz pierwszy znaczącej klinicznie progresji choroby, po której nie uzyskano odpowiedzi na leczenie; albo do stwierdzenia zgonu pacjenta).

Średni wiek uczestników wynosił 63 (zakres: od 22 do 94) lata; 26,5% spośród nich stanowiły osoby w wieku powyżej 65 lat, a 23,3% osoby w wieku powyżej 74 lat. Większość pacjentów (98%) stanowiły osoby rasy białej (kaukaska grupa etniczna). Pięćdziesiąt siedem procent grupy badanej stanowili mężczyźni, a u 70% uczestników początkowy wynik oceny ogólnej wydolności wg kryteriów ECOG wyniósł 0 punktów. U 22% rekrutowanych pacjentów rozpoznano chorobę w stadium zaawansowania IV M1c, u 53% pacjentów stosowano wcześniej leczenie z powodu czerniaka, takie jak chemioterapia lub immunoterapia oparta na cytokinach, w uzupełnieniu do resekcji chirurgicznej, terapii adiuwantowej lub radioterapii. U 58% wszystkich osób włączonych do badania w okresie początkowym wykazano seropozytywny wynik testu na obecność zakażenia HSV-1 typu dzikiego, a u 32,6% wykazano wynik seronegatywny; w przypadku pozostałych 9,4% uczestników status serologiczny był nieznan.

Różnica między grupą leczoną produktem Imlygic a grupą otrzymującą GM-CSF w zakresie odsetka trwałej odpowiedzi na leczenie (DRR) w populacji ITT była statystycznie istotna (patrz tabela 4) na korzyść produktu Imlygic.

Tabela 4 Podsumowanie wyników badania 005/05 dotyczącego stosowania produktu Imlygic w populacji ITT

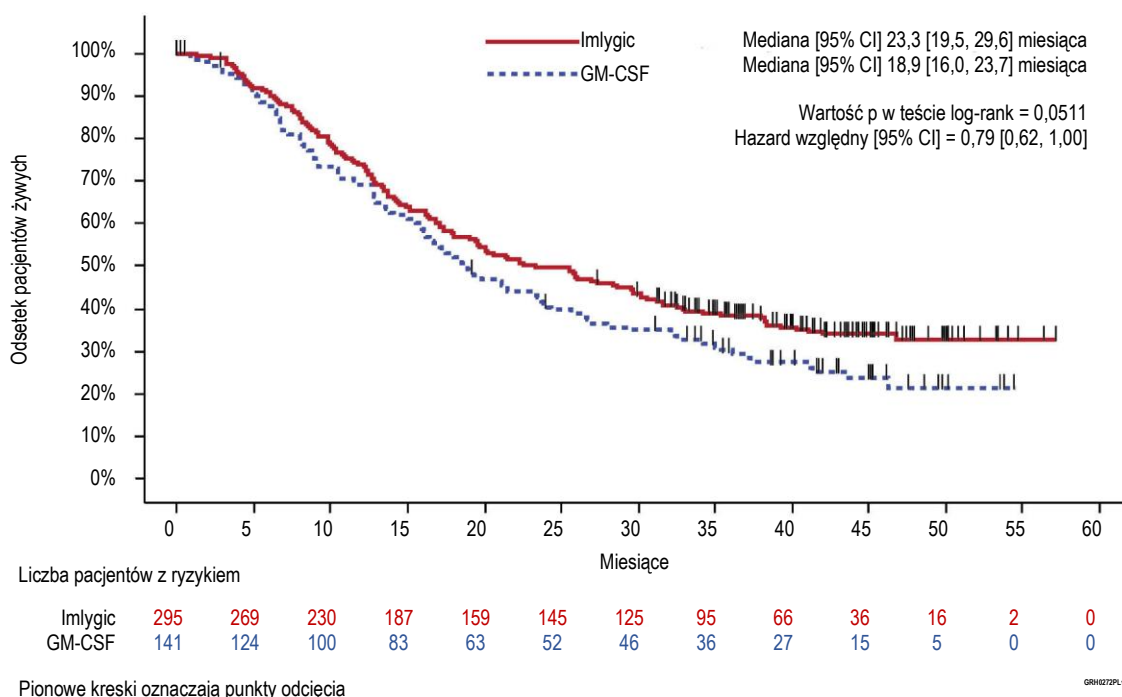
	Punkt końcowy badania	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie	Pierwszorzędowy	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0; 4,5)
		Iloraz szans 8,9; (95% CI: 2,7; 29,2) p < 0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (% CR, % PR)	Drugorzędowy	26,4% (n = 78) (95% CI: 21,4%; 31,5%) (10,8% CR; 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95% CI: 1,9%; 9,5%) (0,7% CR; 5% PR)
Całkowity czas przeżycia	Drugorzędowy	Mediana 23,3 (95% CI: 19,5; 29,6) miesiąca	Mediana 18,9 (95% CI: 16,0; 23,7) miesiąca
		HR: 0,79; (95% CI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (utrzymująca się odpowiedź podczas ostatniego badania guza)	Drugorzędowy	Nie osiągnięto (zakres: od > 0,0 do > 16,8 miesiąca)	Mediana 2,8 miesiąca (zakres: od > 1,2 do > 14,9 miesiąca)
		HR: 0,46; (95% CI: 0,35; 0,60)	
Czas do wystąpienia odpowiedzi (mediana)	Drugorzędowy	4,1 miesiąca	3,7 miesiąca
Czas do momentu stwierdzenia niepowodzenia leczenia (mediana)	Drugorzędowy	8,2 miesiąca (95% CI: 6,5; 9,9)	2,9 miesiąca (95% CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95% CI: 0,32; 0,54)	

U 56 osób (72%) spośród pacjentów leczonych produktem Imlygic i odpowiadających na leczenie odpowiedź nadal utrzymywała się w momencie przeprowadzenia analizy pierwszorzędowej. U 42 osób (54%) odpowiadających na leczenie obserwowano powiększenie się rozmiaru istniejących zmian chorobowych o $\geq 25\%$ i (lub) pojawienie się nowych zmian przed uzyskaniem odpowiedzi.

W analizie dotyczącej ogólnoustrojowego działania produktu Imlygic, u 27 spośród 79 osób (34,2%) wykazano zmniejszenie ogółem o $\geq 50\%$ zmian zlokalizowanych poza narządami jamy brzusznej, do których nie wstrzyknięto produktu Imlygic, a u 8 spośród 71 pacjentów (11,3%) wykazano

zmniejszenie ogółem o $\geq 50\%$ zmian w narządach jamy brzusznej, do których nie wstrzyknięto produktu Imlygic.

Rysunek 4. Krzywa Kaplana i Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (populacja ITT)



Nie wykazano różnic w wynikach oceny bezpieczeństwa ani skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi osobami dorosłymi.

Analizy badawcze

Przeprowadzono również badawcze analizy DRR i całkowitego czasu przeżycia w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania choroby (patrz rysunek 5 i tabela 5). Chociaż badanie podstawowe nie miało mocy statystycznej wystarczającej do oceny skuteczności w tych podgrupach pacjentów, osoby, u których nie stwierdzono naciekania narządów jamy brzusznej, odniosły większą korzyść z leczenia produktem Imlygic niż osoby ze zmianami bardziej zaawansowanymi.

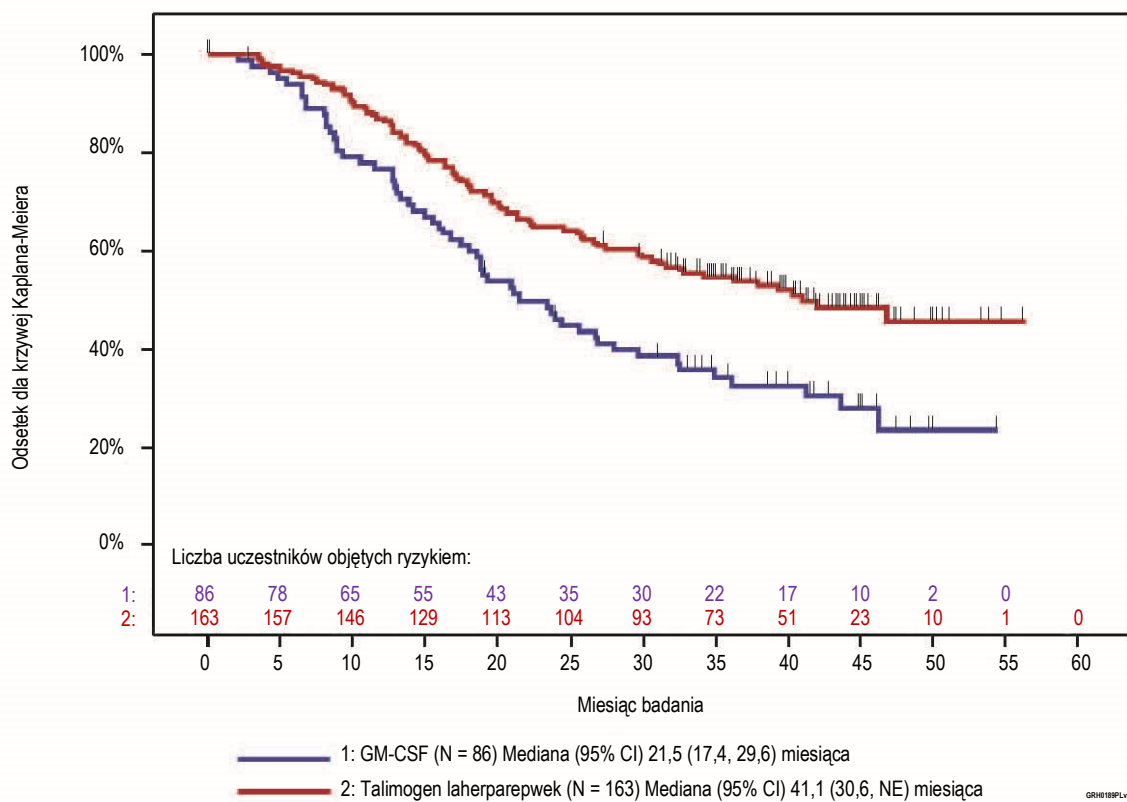
Tabela 5 Podsumowanie wyników analizy badawczej w podgrupach przeprowadzonej w ramach badania 005/05 dotyczącego produktu Imlygic

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (ryzyko względne)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic w porównaniu z GM-CSF
Stopień [§] IIIB/IIIC/ stopień IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95% CI: 0,40; 0,80);

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (ryzyko względne)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic w porównaniu z GM-CSF
Stopień [§] IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (95% CI: 0,75; 1,52);

[§] Klasyfikacja stopnia zaawansowania wg. AJCC (American Joint Committee on Cancer), wyd. VI.

Rysunek 5. Krzywa Kaplana Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w obu grupach badanych w przypadku choroby w stopniu zaawansowania IIB/IIIC/IVM1a (badawcza analiza w podgrupach)



Pionowe kreski oznaczają punkty odcięcia
NE – niemożliwy do oszacowania.

Ze względu na badawczy charakter analizy i na podstawie aktualnych dowodów nie ustalono, że stosowanie produktu Imlygic wpływa na całkowity czas przeżycia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Imlygic w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w czerniaku (informacje dotyczące stosowania produktu u dzieci i młodzieży podano w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Talimogen laherparepwek jest zdolnym do replikacji genetycznie zmodyfikowanym wirusem HSV-1. W związku z tym jego farmakokinetyka i biodystrybucja zależy od miejsca wstrzyknięcia, wybiórczej replikacji w zmianie nowotworowej i uwalniania z komórek tkanki nowotworowej.

Wchłanianie

Po miejscowym wstrzyknięciu do zmiany nowotworowej talimogen laherparepwek wychwytywany jest przez receptory HSV-1 znajdujące się na komórkach nowotworowych i prawidłowych. Ze względu na to, że talimogen laherparepwek jest wstrzykiwany bezpośrednio doogniskowo i tam replikuje, biodostępność i stężenie talimogenu laherparepwek w krążeniu systemowym nie są predyktorami aktywności leku – z tego powodu nie były one badane.

Metabolizm/eliminacja

Talimogen laherparepwek jest zasadniczo usuwany z organizmu przez mechanizmy obronne gospodarza (np. w procesie autofagocytozy i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej). Talimogen laherparepwek jest rozkładany w procesach katabolicznych w sposób typowy dla endogennych białek i DNA. Tak jak w przypadku innych zakażeń HSV-1 typu dzikiego, w ciele komórek nerwowych nerwów zaopatrujących miejsce wstrzyknięcia produktu może przetrwać materiał DNA talimogenu laherparepwek w formie utajonej (latentnej). W związku z tym nie można wykluczyć występowania utajonego zakażenia spowodowanego przez talimogen laherparepwek.

Biodystrybucja (w organizmie) i zjawisko wydzielania/wydalania wirusa

Materiał DNA talimogenu laherparepwek oznaczano ilościowo metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR) o bardzo dużej czułości i swoistości. Jednak wyniki tych oznaczeń mogą nie korelować z zakaźnością wirusa. Talimogen laherparepwek oznaczano również ilościowo za pomocą testu zakaźności wirusa w wybranych próbkach pobranych od pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych w miejscu wstrzyknięcia, a w niektórych przypadkach w potencjalnych zmianach opryszczkowych.

Dane kliniczne dotyczące biodystrybucji, eliminacji i wydzielania/wydalania wirusa

Biodystrybucję i wydzielanie/wydalanie talimogenu laherparepwek po podaniu bezpośrednio do zmian chorobowych poddano ocenie w badaniu klinicznym, w którym mierzono ilość DNA talimogenu laherparepwek we krwi, w moczu, w miejscu wstrzyknięcia, na zewnętrznej powierzchni opatrunku okluzyjnego, w błonie śluzowej jamy ustnej, w obszarze anogenitalnym oraz w zmianach o charakterze opryszczki. Sześćdziesięciu pacjentów z czerniakiem otrzymało produkt Imlygic we wstrzyknięciu bezpośrednio do zmian w takiej samej dawce i schemacie dawkowania jak w badaniu klinicznym 005/05 (patrz punkt 5.1). Próbki z opatrunków okluzyjnych pobierano w trakcie leczenia. Próbki krwi i moczu pobierano w trakcie leczenia i do 30 dni po zakończeniu leczenia. Próbki z miejsca wstrzyknięcia, błony śluzowej jamy ustnej i z obszaru anogenitalnego pobierano w trakcie leczenia i do 60 dni po zakończeniu leczenia. Próbki ze zmian o charakterze opryszczki pobierano każdorazowo, gdy u pacjenta wystąpiły zmiany o charakterze opryszczki. Jeśli wynik przeprowadzonego metodą qPCR testu na obecność DNA talimogenu laherparepwek był dodatni, wykonywano test TCID₅₀ w celu zmierzenia potencjału zakaźnego wirusa. Dane zebrane u 60 leczonych pacjentów wskazują, że w czasie trwania badania materiał DNA talimogenu laherparepwek był obecny we wszystkich miejscach (patrz Tabela 6.).

Tabela 6. Pacjenci z wykrywalną ilością DNA w czasie leczenia

Płyn ustrojowy/miejsce	Pacjenci z wykrywalną ilością DNA w czasie trwania leczenia (n = 60)
Krew	59 (98%)
Mocz	19 (32%)

Płyn ustrojowy/miejsce	Pacjenci z wykrywalną ilością DNA w czasie trwania leczenia (n = 60)
Miejsce wstrzyknięcia	60 (100%)
Zewnętrzna powierzchnia opatrunku okluzyjnego	48 (80%)
Błona śluzowa jamy ustnej	8 (13%)
Obszar anogenitalny	5 (19%) ^a

^a Obecność DNA produktu Imlygic w obszarze anogenitalnym u 26 pacjentów.

Odsetek próbek i uczestników, u których wykazano obecność DNA talimogenu laherparepwek we krwi, moczu, miejscu wstrzyknięcia i opatrunkach okluzyjnych, był najwyższy w 2. cyklu leczenia; w przypadku błony śluzowej jamy ustnej odsetek ten był najwyższy w 1. cyklu leczenia; natomiast w przypadku obszaru anogenitalnego – w 1. i 2. cyklu. Wśród pacjentów z wykrywalną ilością DNA talimogenu laherparepwek we krwi, moczu, błonie śluzowej jamy ustnej i obszarze anogenitalnym żadna próbka nie wykazała wykrywalnej ilości DNA talimogenu laherparepwek 30 dni po zakończeniu leczenia. W przypadku pacjentów z wykrywalną ilością DNA w ostrzykiwanych zmianach żadna próbka nie wykazała wykrywalnej ilości DNA talimogenu laherparepwek 60 dni po zakończeniu leczenia.

U 3 z 19 pacjentów ze zmianami o charakterze opryszczki materiał DNA talimogenu laherparepwek był obecny na wszystkich etapach badania. Aktywność wirusa mierzono w próbkach dodatnich na obecność DNA talimogenu laherparepwek, pochodzących z miejsca wstrzyknięcia, opatrunków okluzyjnych, błony śluzowej jamy ustnej, obszaru anogenitalnego oraz zmian o charakterze opryszczki. Nie stwierdzono aktywności wirusa w próbkach pochodzących z opatrunków okluzyjnych, błony śluzowej jamy ustnej, obszaru anogenitalnego i zmian o charakterze opryszczki. Zakaźny wirus talimogen laherparepwek wykryto w miejscu wstrzyknięcia u 7 (11%) pacjentów w wielu punktach czasowych badania; żadna próbka nie była dodatnia pod względem potencjału zakaźnego wirusa po cyklu 2. lub po zakończeniu leczenia.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki talimogenu laherparepwek w szczególnych grupach pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Talimogen laherparepwek podawany jednorazowo lub wielokrotnie we wstrzyknięciach podskórnych, dożylnych lub bezpośrednio do zmian chorobowych w dawkach dochodzących do 4×10^8 PFU/kg lub 10^7 PFU/dawkę (60-krotnie przekraczających najwyższą proponowaną dawkę kliniczną) był dobrze tolerowany u myszy, szczurów i psów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono żadnych zmian neuropatologicznych ani neurologicznych zdarzeń niepożądanych. W badaniu *in vivo* dotyczącym podawania wstrzyknięć domózgowo wykazano 10 000-krotnie mniejszą wirulencję talimogenu laherparepwek w układzie nerwowym w porównaniu z dawką HSV-1 typu dzikiego powodującą śmierć myszy w 50% przypadków.

Talimogenem laherparepwek w dawce 2×10^8 PFU/kg (30-krotnie przekraczającej najwyższą proponowaną dawkę kliniczną) ostrzykiwano różne ksenograficzne przeszczepy nowotworowo zmienionej tkanki u myszy z niedoborem odporności (nagich i SCID). Śmiertelne układowe zakażenie wirusowe obserwowano maksymalnie u 20% myszy nagich (głównie z niedoborem funkcji limfocytów T) i u 100% myszy SCID (pozbawionych zarówno limfocytów T, jak i B).

We wszystkich badaniach śmiertelne, rozsiane zakażenia wirusowe obserwowano u 14% myszy nagich po leczeniu talimogenem laherparepwek w dawkach 10- do 100-krotnie większych od dawek powodujących 100% śmiertelność osobników zakażonych HSV-1 typu dzikiego.

Mutagenność

Nie oceniano genotoksyczności talimogenu laherparepwek w długoterminowych badaniach u zwierząt ani u ludzi. HSV-1 typu dzikiego nie jest wbudowywany w genom gospodarza, dlatego ryzyko mutagenyzy indukowanej w wyniku insercji DNA talimogenu laherparepwek jest nieistotne.

Rakotwórczość

Nie oceniano rakotwórczości talimogenu laherparepwek w długoterminowych badaniach u zwierząt ani u ludzi. Jednak dostępne dane dotyczące talimogenu laherparepwek i HSV-1 typu dzikiego nie wskazują na ryzyko rakotwórczego działania u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa

Nie stwierdzono wpływu na tkanki żeńskich ani męskich narządów rozrodczych u myszy po podaniu produktu dorosłym osobnikom w dawkach dochodzących do 4×10^8 PFU/kg (60-krotnie wyższych niż maksymalna dawka kliniczna w przeliczeniu na PFU/kg). Nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu po podaniu talimogenu laherparepwek ciężarnym samicom myszy w okresie organogenezy w dawkach dochodzących do 4×10^8 (400 milionów) PFU/kg (60-krotnie wyższych niż maksymalna dawka kliniczna w przeliczeniu na PFU/kg). We krwi płodu wykazano nieistotne ilości DNA talimogenu laherparepwek ($< 0,001\%$ ilości obecnej we krwi matki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu difosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Mio-inozytol
Sorbitol (E420)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

5 lata.

Przygotowanie i przechowywanie przed podaniem

Po rozmrożeniu produkt Imlygic należy użyć tak szybko jak to możliwe.

Rozmrożony produkt Imlygic zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 25°C , jest chroniony przed światłem i przechowywany w oryginalnej fiołce, strzykawce lub najpierw w oryginalnej fiołce, a następnie w strzykawce. Nie należy przekraczać czasu przechowywania podanego w tabeli 7 i tabeli 8.

Jeśli rozmrożony produkt Imlygic jest przechowywany najpierw w oryginalnej fiolce, a następnie w strzykawce:

- Ten sam zakres temperatury powinien być utrzymany przez cały czas przechowywania, aż do podania.
- Czas przechowywania w strzykawce w temperaturze otoczenia do 25°C nie powinien przekraczać 2 godzin dla dawki 10⁶ (1 milion) PFU/ml i 4 godzin dla dawki 10⁸ (100 milionów) PFU/ml (patrz tabela 7).
- Najdłuższy, łączny czas przechowywania (łączny czas przechowywania w fiolce i w strzykawce) nie może przekroczyć czasu podanego w tabeli 8.

Produktu Imlygic nie wolno ponownie zamrażać po rozmrożeniu. Fiolki lub strzykawki z rozmrożonym produktem Imlygic przechowywane dłużej niż przez podany poniżej czas należy usunąć.

Tabela 7 Najdłuższy czas przechowywania rozmrożonego produktu Imlygic w strzykawce

	10⁶ (1 milion) PFU/ml	10⁸ (100 milionów) PFU/ml
2°C do 8°C	8 godzin	8 godzin
do 25°C	2 godziny	4 godziny

Tabela 8 Najdłuższy, łączny czas przechowywania rozmrożonego produktu Imlygic (czas przechowywania w fiolce oraz czas przechowywania w strzykawce)

	10⁶ (1 milion) PFU/ml	10⁸ (100 milionów) PFU/ml
2°C do 8°C	24 godzin	1 tydzień (7 dni)
do 25°C	12 godzin	24 godzin

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym (w temperaturze od -90°C do -70°C).

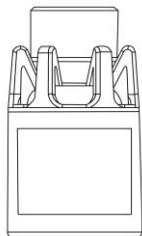
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jeden mililitr roztworu niezawierającego konserwantów w fiolce przeznaczonej do jednorazowego wykorzystania (wykonanej z cyklicznego polimeru olefinowego), zamkniętej korkiem (z elastomeru chlorobutylowego) i kapsłem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip-off” (z polipropylenu). Produkt leczniczy Imlygic jest dostarczany w dwóch różnych opakowaniach:

Rysunek 6. Fiolka przeznaczona do jednorazowego wykorzystania na stałe umieszczona w plastikowej przezroczystej osłonce wykonanej z kopoliestru



LUB

Rysunek 7. Fiolka przeznaczona do jednorazowego wykorzystania bez plastikowej przezroczystej osłonki



Zamknięcie fiolki jest oznaczone kodem barwnym: roztwór o stężeniu 10^6 (1 milion) PFU/ml - kolor jasnozielony, a roztwór o stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml - kolor ciemnoniebieski.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozmrażanie produktu Imlygic w fiolkach

- Przed użyciem zamrożony Imlygic w fiolkach należy rozmrażać w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C), dopóki nie uzyska płynnej postaci (przez około 30 minut). Delikatnie poruszać fiolką ruchem okrężnym. NIE potrząsać.
- Produkt w fiolkach należy rozmrażać i przechowywać do czasu podania w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowanie i podawanie

Należy przestrzegać obowiązujących lokalnie wytycznych dotyczących przygotowania i podawania produktu, używania środków ochrony osobistej, postępowania w przypadku rozlania się produktu i usuwania odpadów.

- Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego Imlygic należy nosić fartuch laboratoryjny lub kombinezon ochronny, okulary ochronne lub osłonę na twarz i rękawice ochronne. Przed podaniem produktu należy zasłonić wszelkie odkryte rany. Unikać kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi.
- Po podaniu produktu należy zmienić rękawiczki przed założeniem opatrunku okluzyjnego na ostrykiwane zmiany. Należy przetrzeć zewnętrzną stronę opatrunku okluzyjnego wacikiem nasączonym alkoholem. Należy zalecić pacjentom, aby miejsce wstrzyknięcia było przez cały czas, jeżeli jest to możliwe, zakryte opatrunkiem nieprzepuszczającym powietrza ani wody. Aby zminimalizować ryzyko przeniesienia wirusa, pacjent powinien mieć zakryte opatrunkiem miejsce wstrzyknięcia przez co najmniej 8 dni od ostatniego podania leku lub dłużej, jeżeli rana sączy lub krwawi. Należy pouczyć pacjentów, aby założyli opatrunek zgodnie ze wskazówkami fachowego pracownika opieki zdrowotnej, a jeśli opatrunek odpadnie, założyli na jego miejsce nowy.
- Wszystkie materiały, które miały styczność z produktem Imlygic (np. fiolkę, strzykawkę, igłę, waciki lub gaziki) należy zutylizować zgodnie z lokalnymi procedurami.

Przypadkowa ekspozycja na produkt

- W przypadku narażenia zawodowego na działanie produktu Imlygic (np. po przedostaniu się roztworu do oka lub kontakcie z błonami śluzowymi) podczas jego przygotowywania lub podawania, należy płukać skażone miejsce czystą wodą przez co najmniej 15 minut. W razie przypadkowego kontaktu produktu Imlygic z uszkodzoną skórą lub zakłucia igłą, należy dokładnie umyć skażone miejsce wodą z mydłem i (lub) środkiem dezynfekcyjnym.
- Rozlany produkt Imlygic należy zebrać za pomocą materiału absorbującego i zastosować środek wirusobójczy.

- Należy zalecić pacjentom, aby zużyte opatrunki i artykuły sanitarne umieszczali w szczelnie zamkniętych plastikowych workach, gdyż mogą być skażone i wyrzucali je do domowych pojemników na odpadki.

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Marzec 2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.