

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imlygic 10⁶ unità formanti placca (PFU)/mL soluzione iniettabile
Imlygic 10⁸ unità formanti placca (PFU)/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Talimogene laherparepvec è un virus herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) attenuato ottenuto mediante la delezione funzionale di 2 geni (ICP34.5 e ICP47) e l'inserimento della sequenza codificante per il fattore umano stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) (vedere paragrafo 5.1).

Talimogene laherparepvec è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando cellule Vero.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Imlygic 10⁶ unità formanti placca (PFU)/mL soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene un volume estraibile di 1 mL di Imlygic ad una concentrazione nominale di 1 x 10⁶ (1 milione) unità formanti placca (PFU)/mL.

Imlygic 10⁸ unità formanti placca (PFU)/mL soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene un volume estraibile di 1 mL di Imlygic ad una concentrazione nominale di 1 x 10⁸ (100 milioni) unità formanti placca (PFU)/mL.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 1 mL contiene 7,7 mg di sodio e 20 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Imlygic 10⁶ unità formanti placca (PFU)/mL soluzione iniettabile

Liquido da limpido a semi-traslucido dopo lo scongelamento.

Può presentare particelle bianche, visibili, di forma variabile, contenenti il virus.

Imlygic 10⁸ unità formanti placca (PFU)/mL soluzione iniettabile

Liquido da semi-traslucido a opaco dopo lo scongelamento.

Può presentare particelle bianche, visibili, di forma variabile, contenenti il virus.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imlygic è indicato per il trattamento di adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con talimogene laherparepvec deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato con esperienza in terapie oncologiche.

I pazienti in trattamento con Imlygic devono avere la Scheda Promemoria Paziente e devono essere informati circa i rischi del trattamento (vedere anche il Foglio illustrativo).

Posologia

Imlygic viene fornito in flaconcini monouso di 1 mL ciascuno in due diverse concentrazioni:

- 10^6 (1 milione) PFU/mL - Soltanto per la dose iniziale.
- 10^8 (100 milioni) PFU/mL - Per tutte le dosi successive.

Il volume totale iniettato per il trattamento durante ciascuna visita non deve superare un massimo di 4 mL. La dose iniziale raccomandata è di massimo 4 mL di Imlygic ad una concentrazione di 10^6 (1 milione) PFU/mL. Per le dosi successive si somministrano fino a 4 mL di Imlygic ad una concentrazione di 10^8 (100 milioni) PFU/mL.

Lo schema posologico raccomandato è illustrato nella Tabella 1.

Tabella 1: Schema posologico raccomandato

Visita per il trattamento	Intervallo di trattamento	Volume totale massimo iniettabile	Concentrazioni di dose	Determinazione della priorità di trattamento delle lesioni
Iniziale	-	Fino a 4 mL	10^6 (1 milione) PFU/mL	<ul style="list-style-type: none">• Trattare per prima/e la/le lesione/i più estesa/e.• Trattare le restanti lesioni secondo un criterio di priorità basato sulla dimensione della lesione, fino al raggiungimento del volume massimo iniettabile.
Seconda	3 settimane dopo il trattamento iniziale	Fino a 4 mL	10^8 (100 milioni) PFU/mL	<ul style="list-style-type: none">• Trattare per prime le nuove lesioni (ossia le lesioni eventualmente sviluppatasi dopo il trattamento iniziale).• Trattare le restanti lesioni secondo un criterio di priorità basato sulla dimensione della lesione, fino al raggiungimento del volume massimo iniettabile.

Visita per il trattamento	Intervallo di trattamento	Volume totale massimo iniettabile	Concentrazioni di dose	Determinazione della priorità di trattamento delle lesioni
Tutte le visite successive per il trattamento (riavvio incluso)	2 settimane dopo il trattamento precedente	Fino a 4 mL	10 ⁸ (100 milioni) PFU/mL	<ul style="list-style-type: none"> Trattare per prime le nuove lesioni (ossia le lesioni eventualmente sviluppatasi dopo il trattamento precedente). Trattare le restanti lesioni secondo un criterio di priorità basato sulla dimensione della lesione, fino al raggiungimento del volume massimo iniettabile.

Determinazione del volume della dose di Imlygic (per lesione)

Il volume da iniettare in ciascuna lesione dipende dalla dimensione della lesione e deve essere determinato sulla base della Tabella 2. Il volume totale iniettato per il trattamento in ciascuna sessione non deve superare un massimo di 4 mL.

Tabella 2: Selezione del volume di Imlygic da iniettare in base alla dimensione della lesione

Dimensione della lesione (dimensione maggiore)	Volume di Imlygic da iniettare
> 5 cm	fino a 4 mL
da > 2,5 cm a 5 cm	fino a 2 mL
da > 1,5 cm a 2,5 cm	fino a 1 mL
da > 0,5 cm a 1,5 cm	fino a 0,5 mL
≤ 0,5 cm	fino a 0,1 mL

Nei pazienti può verificarsi un aumento delle dimensioni della/e lesione/i esistente/i o la comparsa di una nuova lesione prima del conseguimento di una risposta. La terapia con Imlygic deve essere proseguita per almeno 6 mesi finché rimangono lesioni trattabili mediante iniezione, salvo il caso in cui il medico ritenga che il paziente non stia traendo beneficio dalla somministrazione di Imlygic o che sia necessario un altro trattamento.

Il trattamento con Imlygic può essere reiniziato in caso di comparsa di nuove lesioni dopo una risposta completa e qualora il medico ritenga che il paziente trarrà beneficio dalla terapia.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione epatica e renale

Non sono stati condotti studi clinici atti a valutare l'effetto di una compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di talimogene laherparepvec. Tuttavia, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Imlygic nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Imlygic deve essere somministrato mediante iniezione intralesionale nelle lesioni cutanee, sottocutanee e/o linfonodali visibili, palpabili o localizzabili sotto guida ecografica.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Durante la preparazione o la somministrazione di talimogene laherparepvec utilizzare dispositivi di protezione personale (vedere paragrafo 6.6).

Gli operatori sanitari immunocompromessi o in stato di gravidanza non devono somministrare Imlygic e non devono entrare in contatto diretto con il/i sito/i di iniezione o con i fluidi corporei dei pazienti trattati (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Seguire le istruzioni sotto riportate per la preparazione e la somministrazione di Imlygic al paziente:

Pre-iniezione

- Scongelare il/i flaconcino/i di Imlygic a temperatura ambiente, i flaconcini scongelati possono essere conservati prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.3). Per la manipolazione dei flaconcini scongelati, vedere paragrafo 6.6.
- Aspirare dal flaconcino la quantità di Imlygic desiderata utilizzando una siringa, attraverso una tecnica asettica. Si raccomanda l'uso di un ago da 22-26 gauge.
- Il sito di iniezione può essere trattato con un anestetico topico. Un anestetico iniettabile può essere iniettato nella zona circostante la lesione ma non deve essere iniettato direttamente nella lesione.
- Detergere la lesione e l'area circostante utilizzando un tampone imbevuto di alcool e lasciare asciugare.

Iniezione

- Iniettare Imlygic per via intralesionale all'interno delle lesioni cutanee, sottocutanee e/o linfonodali visibili, palpabili o localizzabili sotto guida ecografica.
- Determinare il volume da iniettare in ciascuna lesione usando la precedente Tabella 2.
- Utilizzando un unico punto di accesso, iniettare Imlygic all'interno della lesione lungo più direttrici nella misura in cui consentito dal campo d'azione radiale dell'ago al fine di ottenere la dispersione completa e omogenea del farmaco. Se la dimensione della lesione supera il raggio d'azione dell'ago è possibile utilizzare più punti di accesso.

Lesioni cutanee

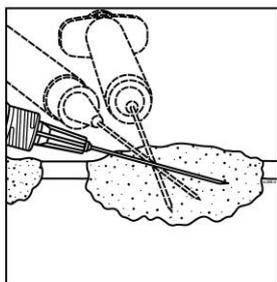


Figura 1.
Somministrazione mediante iniezione per lesioni cutanee

Lesioni sottocutanee

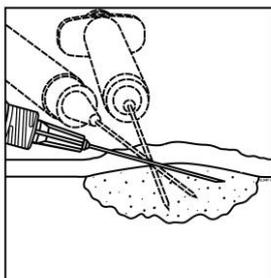


Figura 2.
Somministrazione mediante iniezione per lesioni sottocutanee

Lesioni linfonodali

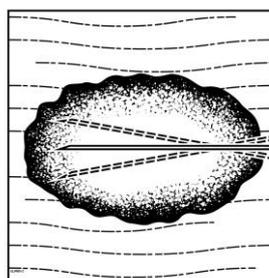


Figura 3.
Somministrazione mediante iniezione per lesioni linfonodali

- Distribuire Imlygic all'interno dell'intera lesione in maniera uniforme facendo arretrare l'ago senza estrarlo dalla lesione. Riorientare l'ago per il numero di volte necessario mentre si inietta ciò che rimane della dose. Proseguire fino alla distribuzione completa e uniforme dell'intera dose.
- Durante la rimozione dell'ago, estrarlo dalla lesione lentamente al fine di evitare la dispersione o lo schizzo di Imlygic in corrispondenza del punto di accesso.
- Ripetere i passaggi per l'altra lesione da trattare. L'ago deve essere sostituito ogni volta in cui viene completamente rimosso da una lesione e quando si passa all'iniezione di una nuova lesione.

Post-iniezione

- Tenere premuto il sito di iniezione utilizzando una garza sterile per almeno 30 secondi.
- Tamponare il sito di iniezione e l'area circostante con alcool, coprire la lesione trattata con una compressa assorbente e applicare un bendaggio occlusivo asciutto.

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con una storia di ipersensibilità a talimogene laherparepvec o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti.
- Pazienti severamente immunocompromessi (ad es. pazienti con severi deficit congeniti o acquisiti dell'immunità cellulare e/o umorale). (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti trattati in precedenza

I dati sull'efficacia di Imlygic nell'attuale settings di seconda o successiva linea terapeutica sono limitati.

Infezione erpetica disseminata

Infezioni erpetiche disseminate, inclusi casi gravi di infezione erpetica disseminata, sono state riportate in pazienti trattati con Imlygic (vedere paragrafo 4.8).

Imlygic non è stato studiato nei pazienti immunocompromessi. Stando ai dati epidemiologici, i pazienti immunocompromessi (ad es. soggetti affetti da HIV/AIDS, leucemia, linfoma,

immunodeficienza comune variabile o soggetti che necessitano di terapia cronica con alte dosi di steroidi o altri immunosoppressori) possono essere esposti a un rischio aumentato di infezione erpetica disseminata. Prima di somministrare Imlygic a pazienti immunocompromessi, valutare i rischi e i benefici associati al trattamento.

Stando ai dati ottenuti nell'animale, i pazienti severamente immunocompromessi possono essere esposti a un rischio aumentato di infezione erpetica disseminata e non devono essere trattati con Imlygic (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Esposizione accidentale a Imlygic

L'esposizione accidentale può portare alla trasmissione di Imlygic e ad un'infezione erpetica. Gli operatori sanitari e i soggetti a stretto contatto con il paziente (ad es. familiari, persone che si prendono cura del paziente, partner sessuali o persone che condividono il letto con il paziente) devono evitare di entrare direttamente in contatto con le lesioni trattate o con i fluidi corporei del paziente trattato per tutta la durata del periodo di trattamento e nei 30 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose (vedere paragrafo 6.6). Tra gli operatori sanitari sono stati riportati casi di puntura accidentale da ago e di schizzi durante la preparazione e la somministrazione.

I soggetti che vivono a stretto contatto con il paziente, se in stato di gravidanza o immunocompromessi, non devono sostituire il bendaggio del paziente e la medicazione del sito di iniezione. Le donne in gravidanza, i neonati e i soggetti immunocompromessi non devono essere esposti a materiali potenzialmente contaminati.

Gli operatori sanitari devono assicurarsi che i pazienti siano in grado di seguire l'istruzione di tenere coperti i siti di iniezione con bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 6.6). I pazienti devono inoltre essere avvisati di non toccare o grattare i siti di iniezione, in quanto tale comportamento può avere come conseguenza il trasferimento involontario di Imlygic ad altre parti del corpo o alle persone che vivono a stretto contatto con loro.

Benché non si sappia se Imlygic possa trasmettersi mediante contatto sessuale, è noto che ciò può avvenire con l'HSV-1 wild-type. I pazienti devono essere informati di utilizzare un profilattico in lattice durante i rapporti sessuali per prevenire la possibile trasmissione di Imlygic. Le donne in età fertile devono essere informate di utilizzare un metodo di contraccezione efficace per evitare una gravidanza durante il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Le persone che si prendono cura del paziente devono essere informate di indossare guanti protettivi quando assistono i pazienti per l'applicazione o la sostituzione dei bendaggi occlusivi e di rispettare le precauzioni di sicurezza relative allo smaltimento dei bendaggi usati e dei materiali utilizzati per la medicazione (vedere paragrafo 6.6).

In caso di un'esposizione accidentale a Imlygic, seguire le istruzioni nel paragrafo 6.6. Se compaiono segni o sintomi di infezione erpetica, gli individui esposti devono contattare il medico. In caso di comparsa di sospette lesioni erpetiche, i pazienti, le persone a stretto contatto con essi o gli operatori sanitari possono far effettuare esami di follow-up da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ai fini di un'ulteriore caratterizzazione dell'infezione.

Infezione erpetica in pazienti trattati con Imlygic

Sono stati documentati infezioni erpetiche (inclusi, ma non solo, herpes labiale e cheratite erpetica) e casi gravi di infezioni erpetiche disseminate in pazienti trattati con Imlygic (vedere paragrafo 4.8). Si prevede che i sintomi di un'infezione locale o sistemica potenzialmente correlata a Imlygic siano simili ai sintomi causati dalle infezioni da HSV-1 wild-type.

È noto che i soggetti con infezione da HSV-1 wild-type rimangono per tutta la vita a rischio di infezione erpetica sintomatica dovuta alla riattivazione del virus HSV-1 wild-type latente. Deve essere tenuta in considerazione l'infezione erpetica sintomatica dovuta alla possibile riattivazione di Imlygic.

I pazienti che sviluppano infezioni erpetiche devono essere informati di adottare le precauzioni igieniche standard per prevenire la trasmissione del virus.

Talimogene laherparepvec è sensibile ad aciclovir. Prima di somministrare aciclovir o altri antivirali, indicati per il trattamento dell'infezione erpetica, devono essere considerati i rischi e i benefici associati al trattamento con Imlygic. Tali agenti possono interferire con l'efficacia del trattamento se somministrati per via sistemica o per via topica direttamente nel sito di iniezione.

Informazioni sulle lesioni erpetiche sono disponibili nella Scheda di Allerta per il Paziente.

Cellulite nel sito di iniezione

In seguito al trattamento con Imlygic può verificarsi necrosi o ulcerazione del tessuto tumorale. Sono state riportate cellulite e infezione batterica sistemica. Si raccomanda l'accurata medicazione della ferita e l'uso di precauzioni atte a prevenire un'infezione, in particolare se la necrosi dei tessuti determina lo sviluppo di ferite aperte.

Guarigione incompleta del sito di iniezione

Nell'ambito degli studi clinici è stata documentata guarigione incompleta del sito di iniezione. Imlygic può aumentare il rischio di guarigione incompleta nei pazienti con fattori di rischio di base (ad es. soggetti precedentemente sottoposti a radiazioni in corrispondenza del sito di iniezione o con lesioni in aree scarsamente vascolarizzate).

In caso di infezione persistente o di lenta guarigione, devono essere considerati i rischi e i benefici associati a Imlygic prima di proseguire il trattamento.

Eventi immuno-mediati

Nell'ambito degli studi clinici sono stati riportati eventi immuno-mediati tra cui glomerulonefrite, vasculite, polmonite, aggravamento della psoriasi e vitiligine in pazienti trattati con Imlygic.

Prima di iniziare il trattamento in pazienti con una malattia autoimmune sottostante o prima di proseguire il trattamento nei pazienti che sviluppano eventi immuno-mediati, devono essere considerati i rischi e i benefici associati a Imlygic.

Plasmocitoma nel sito di iniezione

È stato riportato lo sviluppo di plasmocitoma in prossimità del sito di iniezione dopo la somministrazione di Imlygic. Devono essere considerati i rischi e i benefici associati a Imlygic nei pazienti con mieloma multiplo o che sviluppano plasmocitoma durante il trattamento.

Patologia ostruttiva delle vie aeree

In seguito al trattamento con Imlygic sono stati riportati casi di patologia ostruttiva delle vie aeree. Si deve prestare cautela durante l'iniezione di lesioni in stretta prossimità delle vie aeree principali.

Pazienti sieronegativi per HSV-1

I pazienti sieronegativi per HSV-1 al basale hanno evidenziato una maggiore incidenza di piressia, brividi e malattia simil-influenzale rispetto ai pazienti sieropositivi per HSV-1 al basale, in particolare durante l'intervallo dei primi 6 trattamenti (vedere paragrafo 4.8).

Emorragia epatica dovuta a somministrazione per via intraepatica transcutanea

Imlygic non è indicato per la somministrazione per via intraepatica transcutanea. Nell'ambito degli studi clinici sono stati riportati casi di emorragia epatica che hanno determinato ospedalizzazione e decesso in pazienti sottoposti a iniezioni intraepatiche transcutanee di Imlygic.

Tutti i pazienti

Questo medicinale contiene 20 mg di sorbitolo per flaconcino da 1 mL. L'effetto additivo della somministrazione concomitante di prodotti contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere tenuto in considerazione.

Questo medicinale contiene 7,7 mg di sodio per flaconcino da 1 mL, equivalente allo 0,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con Imlygic. Aciclovir e altri antivirali possono interferire con l'efficacia del trattamento se somministrati per via sistemica o per via topica direttamente nel sito di iniezione. Prima di somministrare aciclovir o altri antivirali indicati per il trattamento dell'infezione erpetica, valutare i rischi e i benefici associati al trattamento con Imlygic.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per evitare una gravidanza durante il trattamento.

Tutti i pazienti devono essere informati di utilizzare un preservativo in lattice durante i rapporti sessuali per prevenire la possibile trasmissione di Imlygic (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e opportunamente controllati su talimogene laherparepvec in donne in gravidanza.

Se una donna in gravidanza contrae un'infezione da HSV-1 wild-type (primaria o da riattivazione), c'è la possibilità che il virus attraversi la barriera placentare ed esiste anche il rischio di una trasmissione durante il parto per shedding virale. Le infezioni da HSV-1 wild-type sono state associate a gravi effetti avversi – incluse insufficienza multi-organo e morte – laddove contratte da un feto o da un neonato. Sebbene attualmente non siano disponibili dati clinici sulle infezioni da talimogene laherparepvec nelle donne in gravidanza, se talimogene laherparepvec si comportasse nella stessa maniera ci può essere un rischio per il feto o per il neonato. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale in studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di talimogene laherparepvec durante la gravidanza.

Dal melanoma maligno possono originarsi metastasi transplacentari. Poiché talimogene laherparepvec è progettato per penetrare e replicarsi nel tessuto tumorale, esiste un potenziale rischio di esposizione fetale a talimogene laherparepvec qualora il tessuto tumorale abbia attraversato la placenta.

Se Imlygic viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con il medicinale, è necessario che quest'ultima venga informata in merito ai potenziali rischi per il feto e/o il neonato.

Allattamento

Non è noto se talimogene laherparepvec sia escreto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento con il latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Imlygic tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi clinici atti a valutare gli effetti di talimogene laherparepvec sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Talimogene laherparepvec altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. A causa delle potenziali reazioni avverse, tra cui vertigini e stato confusionale (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvisati di prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari fino a che non abbiano la certezza che talimogene laherparepvec non produca su di loro effetti di questo tipo.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Imlygic è stata valutata nello studio registrativo nel quale 292 pazienti sono stati trattati con almeno 1 dose di Imlygic (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana dell'esposizione a Imlygic è stata di 23 settimane (5,3 mesi). Ventisei (26) pazienti sono stati esposti a Imlygic per almeno un anno.

Le reazioni avverse più comunemente riportate ($\geq 25\%$) nei pazienti trattati con Imlygic sono state affaticamento (50,3%), brividi (48,6%), piressia (42,8%), nausea (35,6%), malattia simil-influenzale (30,5%) e dolore nel sito di iniezione (27,7%). Nel complesso, il 98% di tali reazioni avverse documentate è stato di severità lieve o moderata. La reazione avversa di grado 3 o superiore più comune è stata la cellulite (2,1%) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base degli studi clinici in pazienti affetti da melanoma e trattati con Imlygic rispetto a GM-CSF e sulla base dell'utilizzo post-marketing. L'incidenza delle reazioni avverse è presentata in base alla classificazione per sistemi e organi ed alla frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse dagli studi clinici in pazienti affetti da melanoma e dall'esperienza di utilizzo post-marketing

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Cellulite*, infezioni erpetiche**
Non comune	Infezione nel sito di incisione
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune	Dolore in corrispondenza delle lesioni, infezione della lesione
Non comune	Plasmocitoma nel sito di iniezione*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Edema periferico
Comune	Anemia

Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Eventi immunomediati ^{†*}
Non comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Stato confusionale, ansia, depressione, capogiri, insonnia
Patologie dell'occhio	
Non comune	Cheratite erpetica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Otalgia
Patologie cardiache	
Comune	Tachicardia
Patologie vascolari	
Comune	Trombosi venosa profonda, ipertensione, arrossamento
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse
Comune	Dispnea, dolore orofaringeo, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune	Patologia ostruttiva delle vie aeree
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Vomito, diarrea, costipazione, nausea
Comune	Dolore addominale, fastidio addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Vitiligine, eruzione cutanea, dermatite
Non comune	Dermatite granulomatosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Mialgia, artralgia, dolore alle estremità
Comune	Mal di schiena, dolore inguinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Malattia simil-influenzale*, piresia, brividi, affaticamento, dolore, reazioni nel sito di iniezione [§]
Comune	Malessere, dolore ascellare
Esami diagnostici	
Comune	Perdita di peso
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune	Complicazione della ferita, secrezione della ferita, contusione, dolore durante la procedura

[§] Le reazioni nel sito di iniezione includono: il termine molto comune di dolore nel sito di iniezione, i termini comuni di eritema nel sito di iniezione, emorragia nel sito di iniezione, gonfiore nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione, infiammazione nel sito di iniezione, perdite di secrezione, perdite nel sito di iniezione, e il termine non comune di calore nel sito di iniezione.

[†] Gli eventi immunomediati includono: termini non comuni di vasculite, polmonite, peggioramento della psoriasi e glomerulonefrite.

* Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

** Infezioni erpetiche (incluso, ma non solo, herpes orale).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi immunomediati

Gli eventi immunomediati riportati nel corso dello studio clinico registrativo hanno incluso un caso di peggioramento di psoriasi in un paziente con storia pregressa di psoriasi, un caso di polmonite in un paziente con storia pregressa di malattia autoimmune, un caso di vasculite e due casi di glomerulonefrite, di cui uno ha presentato compromissione renale acuta.

Plasmocitoma

Negli studi clinici è stato osservato un caso di plasmocitoma nel sito di iniezione in un paziente risultato affetto da mieloma multiplo.

Cellulite

Nello studio clinico registrativo (studio 005/05) sono stati riportati eventi di cellulite, alcuni dei quali sono da considerarsi come eventi avversi gravi. Tuttavia, nessuno di essi ha portato all'interruzione definitiva del trattamento con Imlygic. Si raccomanda l'accurata medicazione della ferita e l'uso di precauzioni atte a prevenire un'infezione, in particolare se la necrosi dei tessuti determina lo sviluppo di ferite aperte.

Sintomi simil-influenzali

Il novanta per cento (90%) dei pazienti trattati con Imlygic ha manifestato sintomi simil-influenzali. Piressia, brividi e malattia simil-influenzale, che possono insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento, si sono generalmente risolti nell'arco di 72 ore. Tali eventi sono stati riportati con maggiore frequenza nell'intervallo dei primi 6 trattamenti, in particolare nei pazienti negativi per HSV-1 al basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza clinica di sovradosaggio con Imlygic. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 4 mL a una concentrazione di 10^8 PFU/mL ogni 2 settimane senza evidenza di tossicità dose-limitante. La dose massima somministrabile in sicurezza non è stata determinata. Qualora si sospetti un sovradosaggio o una somministrazione accidentale per via endovenosa, il paziente deve essere sottoposto a trattamento sintomatico, ad es. con aciclovir o altri antivirali (vedere paragrafo 4.4) e vanno istituite opportune misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulanti, codice ATC: L01XX51.

Meccanismo d'azione

Talimogene laherparepvec è un'immunoterapia oncolitica derivata dall'HSV-1. Talimogene laherparepvec è stato modificato per replicarsi all'interno dei tumori e produrre la proteina umana GM-CSF, dotata di azione stimolante sul sistema immunitario. Talimogene laherparepvec induce la morte delle cellule tumorali e il rilascio di antigeni di derivazione tumorale. Si ritiene che, insieme al GM-CSF, stimoli una risposta immunitaria sistemica contro il tumore e una risposta mediata dalle cellule T effettrici. I topi che dopo il trattamento hanno ottenuto una regressione completa del tumore primario si sono dimostrati resistenti a una successiva reinduzione del tumore.

Le modifiche apportate a talimogene laherparepvec rispetto all'HSV-1 includono la delezione di ICP34.5 e di ICP47. Mentre le risposte immunitarie antivirali difendono le cellule sane in seguito all'infezione da talimogene laherparepvec, è stato dimostrato che i tumori possono essere danneggiati

e le loro cellule possono essere uccise da virus HSV-1 privi di ICP34.5, incluso talimogene laherparepvec. La delezione di ICP47 impedisce la regolazione negativa delle molecole di presentazione dell'antigene e aumenta l'espressione del gene HSV US11, stimolando così la replicazione virale all'interno delle cellule tumorali.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio 005/05

La sicurezza e l'efficacia di Imlygic in monoterapia rispetto al GM-CSF somministrato per via sottocutanea sono state valutate in uno studio clinico internazionale di fase 3 in aperto e randomizzato condotto su pazienti affetti da melanoma di stadio IIIB, IIIC e IV considerato chirurgicamente non asportabile. Una storia pregressa di trattamento sistemico per il melanoma era ammessa, ma non costituiva un requisito. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con metastasi cerebrali attive, metastasi ossee, malattia viscerale estesa, melanoma delle mucose o oculare primario, evidenza di immunosoppressione e i pazienti sottoposti a trattamento con un antierpetico sistemico.

I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 al trattamento con Imlygic o GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic è stato somministrato mediante iniezione intraliesionale a una concentrazione iniziale di 10^6 (1 milione) PFU/mL il giorno 1, seguita da una concentrazione di 10^8 (100 milioni) PFU/mL il giorno 21 e ogni 2 settimane a seguire a una dose fino a 4 mL. Il GM-CSF è stato somministrato per via sottocutanea alla dose di $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ su base quotidiana per 14 giorni, seguiti da un periodo di riposo di 14 giorni per intervalli ripetuti.

Per ottenere effetti antitumorali immuno-mediati ritardati, i pazienti sono stati trattati per un minimo di 6 mesi o fino all'assenza di lesioni iniettabili. Durante tale periodo era previsto che il trattamento fosse portato avanti anche nell'eventualità di un aumento delle dimensioni della/e lesione/i esistente/i e/o dello sviluppo di nuove lesioni, salvo il caso in cui il paziente sviluppasse una tossicità non tollerata o lo sperimentatore ritenesse nel migliore interesse del paziente terminare il trattamento o somministrargli un'altra terapia per il melanoma. Dopo 6 mesi di trattamento, i pazienti dovevano continuare il trattamento fino a progressione della malattia clinicamente rilevante (ovvero progressione della malattia associata ad un declino nel performance status e/o una terapia alternativa necessaria in base al giudizio dello sperimentatore). Ai pazienti che evidenziavano una risposta a 12 mesi di trattamento era consentito di proseguire la terapia per un massimo di altri 6 mesi. La durata media (SD) del trattamento per la popolazione intent-to-treat (ITT) è stata di 15,76 settimane (15,79) nel braccio GM-CSF e di 26,83 settimane (18,39) nel braccio Imlygic. L'endpoint primario consisteva nel tasso di risposta duratura (DRR) [inteso come la percentuale di pazienti con una risposta completa (CR) o una risposta parziale (PR) mantenuta in maniera continuativa per un minimo di 6 mesi] valutato mediante revisione centralizzata. Gli endpoint secondari includevano sopravvivenza globale (OS), tasso di risposta globale (ORR) [PR+CR], tempo alla risposta, durata della risposta e tempo al fallimento terapeutico (tempo intercorrente tra la randomizzazione e il primo episodio di progressione di malattia clinicamente rilevante senza ottenimento di una risposta dopo l'evento di progressione o tra la randomizzazione e il decesso).

L'età media era di 63 anni (range: da 22 a 94); il 26,5% aveva un'età superiore a 65 anni e il 23,3% aveva un'età superiore a 74 anni. I pazienti erano per la maggior parte (98%) caucasici. I pazienti di sesso maschile costituivano il 57% della popolazione in studio e il 70% dei pazienti presentava un performance status ECOG 0 al basale. Dei pazienti arruolati, il 22% presentava malattia di stadio IV M1c e il 53% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a terapia per melanoma (come chemioterapia e immunoterapia con citochine in aggiunta alla chirurgia, terapia adiuvante o radioterapia). Nel complesso, il 58% della totalità dei pazienti arruolati nello studio era sieropositivo per l'HSV-1 wild-type al basale e il 32,6% era sieronegativo; il sierostato HSV-1 del restante 9,4% era sconosciuto.

La differenza nel DRR tra Imlygic e il GM-CSF nella popolazione ITT era statisticamente significativa (vedere tabella 4).

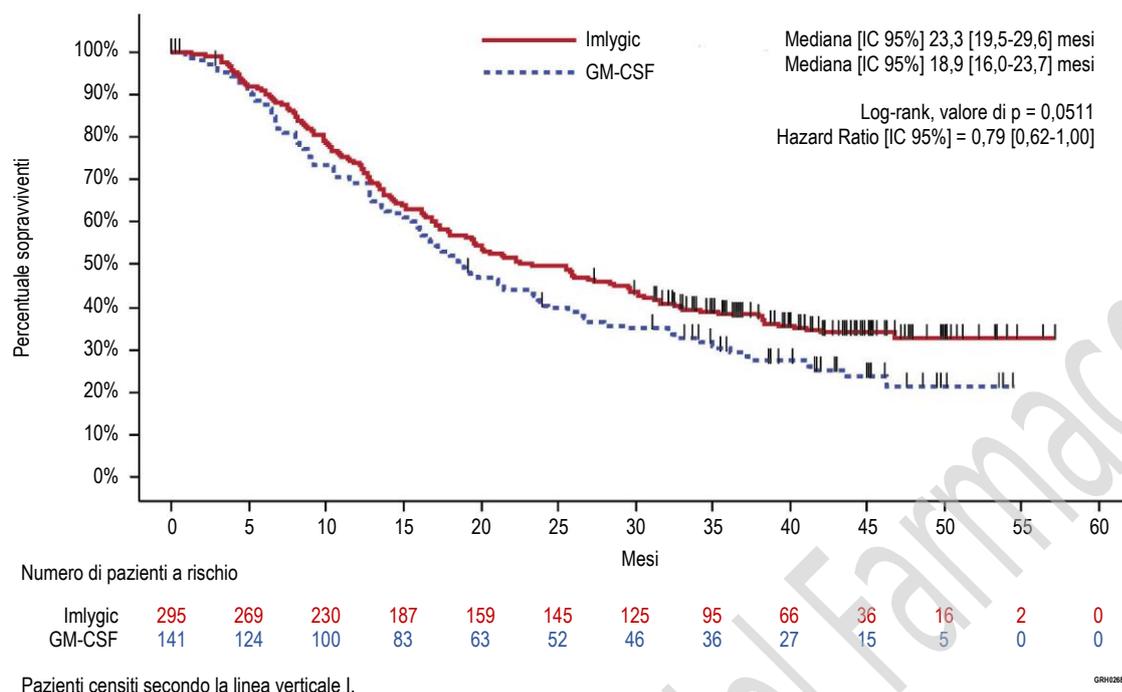
Tabella 4: Riepilogo dei risultati per la popolazione ITT nello studio 005/05 su Imlygic

	Endpoint dello studio	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Tasso di risposta duratura	Primario	16,3% (n = 48) (IC 95%: 12,1 - 20,5)	2,1% (n = 3) (IC 95%: 0,0 - 4,5)
		Odds ratio 8,9 (IC 95%: 2,7 - 29,2) P < 0,0001	
Tasso di risposta globale (% CR, % PR)	Secondario	26,4% (n = 78) (IC 95%: 21,4% - 31,5%) (10,8% CR, 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (IC 95%: 1,9% - 9,5%) (0,7% CR, 5% PR)
Sopravvivenza globale	Secondario	Mediana 23,3 (IC 95%: 19,5 - 29,6) mesi	Mediana 18,9 (IC 95%: 16,0 - 23,7) mesi
		HR: 0,79; (IC 95%: 0,62 - 1,00) p = 0,051	
Durata della risposta (risposta in atto durante l'ultima valutazione del tumore)	Secondario	Non raggiunto (Range: da > 0,0 a > 16,8 mesi)	Mediana 2,8 mesi (Range: da 1,2 a > 14,9 mesi)
		HR: 0,46; (IC 95%: 0,35 - 0,60)	
Tempo alla risposta (mediana)	Secondario	4,1 mesi	3,7 mesi
Tempo al fallimento terapeutico (mediana)	Secondario	8,2 mesi (IC 95%: 6,5 - 9,9)	2,9 mesi (IC 95%: 2,8 - 4,0)
		HR: 0,42; (IC 95%: 0,32 - 0,54)	

Nel gruppo dei responder trattati con Imlygic, 56 (72%) risposte erano ancora osservabili al momento dell'analisi primaria. Dei responder, 42 (54%) hanno sperimentato un aumento della dimensione complessiva della/e lesione/i $\geq 25\%$ e/o lo sviluppo di una o più nuove lesioni prima di raggiungere successivamente una risposta.

In un'analisi condotta per valutare l'attività sistemica di Imlygic, 27 soggetti su 79 (34,2%) hanno evidenziato una riduzione complessiva $\geq 50\%$ delle lesioni non viscerali non sottoposte a iniezione con Imlygic, e 8 pazienti su 71 (11,3%) hanno ottenuto una riduzione complessiva $\geq 50\%$ delle lesioni viscerali non sottoposte a iniezione con Imlygic.

Figura 4: Grafico di Kaplan-Meier – sopravvivenza globale (popolazione ITT)



Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra pazienti anziani (età ≥ 65 anni) e pazienti adulti più giovani.

Analisi esplorative per sottogruppi

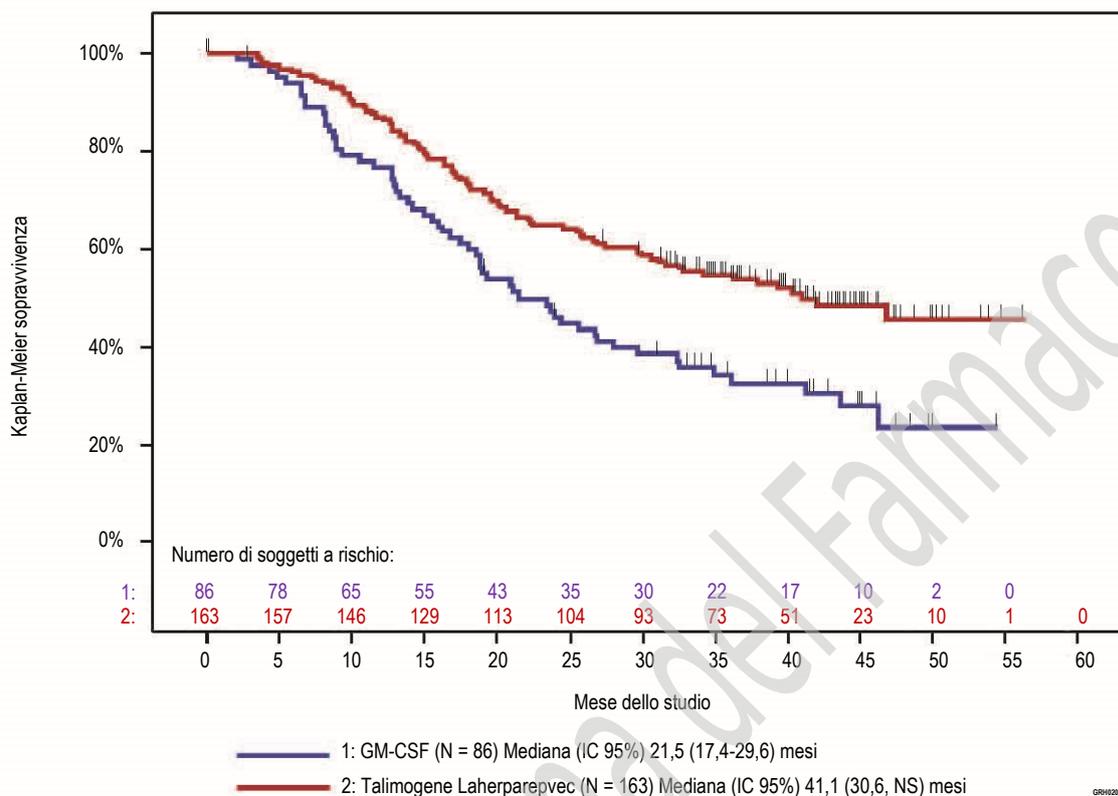
Sono state inoltre condotte analisi esplorative per sottogruppi relative al DRR e alla sopravvivenza globale per stadio della malattia (vedere figura 5 e tabella 5). Premesso che lo studio registrativo non era dotato della potenza statistica necessaria per valutare l'efficacia in questi singoli sottogruppi, i pazienti senza malattia viscerale hanno ottenuto un beneficio maggiore dal trattamento con Imlygic rispetto ai pazienti con malattia più avanzata.

Tabella 5: Riepilogo dei risultati dell'analisi esplorativa per sottogruppi nello studio 005/05 su Imlygic

	DRR, (%)		ORR (%)		OS (hazard ratio)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic vs. GM-CSF
Stadio [§] IIIB/IIIC/ stadio IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57 (IC 95%: 0,40 - 0,80);
Stadio [§] IVM1B/IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07 (IC 95%: 0,75 - 1,52);

[§] American Joint Committee on Cancer (AJCC) pubblicati 6^a edizione.

Figura 5: Stima Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento randomizzato per stadio di malattia IIIB/IIIC/ stadio IVM1a (analisi esplorativa per sottogruppi)



Pazienti censiti secondo la linea verticale |
NS = non stimabile

A causa della natura esplorativa dell'analisi ed in base alle evidenze attuali, non è stato stabilito che Imlygic sia associato ad un effetto sulla OS.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imlygic in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il melanoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Talimogene laherparepvec è un virus HSV-1 geneticamente modificato e capace di replicazione. La sua farmacocinetica e la sua biodistribuzione dipendono pertanto dal sito in cui viene effettuata l'iniezione intralasionale, dalla replicazione selettiva per il tessuto tumorale e dal rilascio dal tessuto tumorale.

Assorbimento

La captazione cellulare di talimogene laherparepvec si avvale dei recettori di HSV-1 sulla superficie delle cellule tumorali e non tumorali dopo l'iniezione locale intralasionale. Dato che talimogene laherparepvec viene iniettato e si replica all'interno del tumore, la biodisponibilità e la concentrazione sistemica di talimogene laherparepvec non sono predittive dell'attività del principio attivo e non sono state pertanto valutate.

Metabolismo/eliminazione

L'eliminazione di talimogene laherparepvec sfrutta meccanismi generici di difesa (ad es. autofagia e risposte immunitarie adattative). Talimogene laherparepvec viene degradato attraverso le tipiche vie endogene del catabolismo delle proteine e del DNA. Analogamente a quanto osservato con altre infezioni da HSV-1 wild-type, nei corpi cellulari dei neuroni che innervano i siti di iniezione può persistere un pool latente di DNA di talimogene laherparepvec; per tale ragione non è possibile escludere un'infezione latente da talimogene laherparepvec.

Biodistribuzione (all'interno dell'organismo) e shedding virale (escrezione/secrezione)

Il DNA di talimogene laherparepvec è stato quantificato utilizzando un test quantitativo della Reazione a Catena della Polimerasi (qPCR) specifico ad alta sensibilità che può non correlare con il rischio di infettività virale. Talimogene laherparepvec è stato inoltre quantificato in campioni di pazienti selezionati raccolti nell'ambito degli studi clinici utilizzando un test di infettività virale in sede di iniezione e in alcuni casi di potenziali lesioni erpetiche.

Biodistribuzione clinica, eliminazione e shedding

La biodistribuzione e lo shedding di talimogene laherparepvec somministrato per via intralesionale sono stati valutati in uno studio clinico che ha misurato i livelli di DNA di talimogene laherparepvec nel sangue, nelle urine, nel sito di iniezione, nella parte esterna del bendaggio occlusivo, nella mucosa orale, nell'area anogenitale e in sospette lesioni erpetiche. Sessanta pazienti affetti da melanoma hanno ricevuto iniezioni intralesionali di Imlygic con la stessa dose e con lo stesso schema posologico dello studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Campioni dei bendaggi occlusivi sono stati raccolti durante il trattamento. Campioni di sangue e di urine sono stati raccolti durante il trattamento e fino a 30 giorni dopo la conclusione del trattamento. Campioni del sito di iniezione, della mucosa orale e dall'area anogenitale sono stati raccolti durante il trattamento e fino a 60 giorni dopo la conclusione del trattamento. Campioni di sospette lesioni erpetiche sono stati raccolti ogni qualvolta un paziente ha presentato lesioni di sospetta origine erpetica. In caso di test qPCR per il DNA di talimogene laherparepvec positivo, si è eseguito un test di TCID₅₀ (Dose Infettante il 50% delle Colture di Tessuti) per misurare l'infettività virale. Nei 60 pazienti trattati i dati indicano la presenza di DNA di talimogene laherparepvec in tutti i siti durante lo studio (vedere tabella 6).

Tabella 6. Pazienti con livelli rilevabili di DNA durante il trattamento

Fluido corporeo/sito	Pazienti con livelli rilevabili di DNA durante il trattamento (n = 60)
Sangue	59 (98%)
Urine	19 (32%)
Sito di iniezione	60 (100%)
Parte esterna del bendaggio occlusivo	48 (80%)
Mucosa orale	8 (13%)
Area anogenitale	5 (19%) ^a

^a. Per l'area anogenitale, la presenza di DNA di Imlygic è stata testata su 26 pazienti.

La percentuale di campioni e soggetti con presenza di DNA di talimogene laherparepvec è risultata più alta durante il secondo ciclo di trattamento per i campioni di sangue, urine, sito di iniezione e bendaggi occlusivi; è risultata più alta durante il primo ciclo di trattamento per i campioni di mucosa orale ed è risultata più alta durante il primo e il secondo ciclo per i campioni di area anogenitale. Tra i pazienti con livelli rilevabili di DNA di talimogene laherparepvec nel sangue, nelle urine, nella mucosa orale e nell'area anogenitale, nessun campione ha mostrato livelli rilevabili di DNA di talimogene laherparepvec 30 giorni dopo la conclusione del trattamento. Nei pazienti con livelli rilevabili di DNA nelle lesioni sottoposte a iniezione, nessun campione ha presentato livelli rilevabili di DNA di talimogene laherparepvec 60 giorni dopo la conclusione del trattamento.

Complessivamente in 3 su 19 pazienti con lesioni di sospetta origine erpetica si è riscontrata la presenza di DNA di talimogene laherparepvec in qualsiasi momento durante lo studio. L'attività virale è stata misurata in campioni di sito di iniezione, bendaggi occlusivi, mucosa orale, area anogenitale e sospette lesioni erpetiche che erano risultati positivi per la presenza di DNA di talimogene laherparepvec. Non è stata rilevata alcuna attività virale nei campioni di bendaggi occlusivi, mucosa orale, area anogenitale e sospette lesioni erpetiche. Il virus talimogene laherparepvec infettivo è stato rilevato nel sito di iniezione in 7 (11%) pazienti in più momenti durante lo studio; nessun campione è risultato positivo per infettività virale dopo il secondo ciclo o dopo la conclusione del trattamento.

Relazione farmacocinetica in popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in popolazioni speciali utilizzando talimogene laherparepvec.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A dosi fino a 4×10^8 PFU/kg o 10^7 PFU/dose (60 volte superiori alla dose clinica più elevata proposta), dosi singole o ripetute di talimogene laherparepvec somministrate mediante iniezione s.c., e.v. o intratumorale sono risultate ben tollerate in esemplari immunocompetenti di topo, ratto e cane. Non sono stati osservati episodi di neuropatologia o effetti neurologici avversi. In uno studio *in vivo* con iniezione intracerebrale, talimogene laherparepvec è risultato possedere una neurovirulenza 10.000 volte inferiore rispetto alla dose letale 50% di HSV-1 wild-type nel topo.

Talimogene laherparepvec è stato iniettato in vari xenotrapianti di tumori a dosi fino a 2×10^8 PFU/kg (30 volte superiori alla dose clinica più elevata proposta) in esemplari immunodeficienti di topo (nudi e SCID). Infezioni virali sistemiche letali sono state osservate nel 20% dei topi nudi (con un deficit primario della funzionalità dei linfociti T) e nel 100% dei topi SCID (sprovvisti sia dei linfociti T sia dei linfociti B).

Nei vari studi è stata osservata infezione virale disseminata fatale nel 14% dei topi nudi a seguito di trattamento con talimogene laherparepvec a dosi da 10 a 100 volte superiori a quelle di HSV-1 wild-type dotate di una letalità del 100%.

Mutagenicità

Il potenziale genotossico di talimogene laherparepvec non è stato valutato in studi a lungo termine nell'animale o nell'essere umano. Dal momento che l'HSV-1 wild-type non si integra nel genoma dell'ospite, il rischio di mutagenesi inserzionale con talimogene laherparepvec è trascurabile.

Cancerogenicità

Il potenziale di cancerogenicità di talimogene laherparepvec non è stato valutato in studi a lungo termine nell'animale o nell'essere umano. Tuttavia, i dati disponibili per talimogene laherparepvec e HSV-1 wild-type non indicano un rischio cancerogeno nell'essere umano.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati osservati effetti sui tessuti riproduttivi per nessuno dei due sessi a seguito del trattamento di topi adulti con dosi fino a 4×10^8 PFU/kg (60 volte più elevate, in termini di PFU/kg, rispetto alla dose clinica massima). Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale con la somministrazione di talimogene laherparepvec a esemplari gravidi di topo durante l'organogenesi a dosi fino a 4×10^8 (400 milioni) PFU/kg (60 volte più elevate, in termini di PFU/kg, rispetto alla dose clinica massima). Nel sangue fetale sono stati rilevati livelli trascurabili ($< 0,001\%$ dei livelli ematici materni) di DNA di talimogene laherparepvec.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato diidrato
Sodio diidrogenofosfato diidrato
Sodio cloruro
Mioinositolo
Sorbitolo (E420)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

5 anni.

Preparazione e conservazione prima della somministrazione

Dopo lo scongelamento, somministrare Imlygic non appena sia possibile da un punto di vista pratico.

Imlygic scongelato è stabile quando conservato ad una temperatura di 2°C fino a 25°C protetto dalla luce nel suo flaconcino originale, in una siringa, oppure nel suo flaconcino originale e successivamente in una siringa. Non superare i tempi di conservazione specificati in tabella 7 ed in tabella 8.

Se si sta conservando Imlygic scongelato nel suo flaconcino originale e successivamente in una siringa:

- Lo stesso range di temperatura deve essere mantenuto durante tutta la durata della conservazione fino alla somministrazione.
- Il tempo di conservazione nella siringa a temperatura ambiente fino a 25°C non può superare 2 ore per 10⁶ (1 milione) PFU/mL e 4 ore per 10⁸ (100 milioni) PFU/mL (vedere tabella 7).
- Il tempo massimo cumulativo di conservazione (tempo di conservazione in flaconcino più tempo di conservazione in siringa) non può superare le durate riportate in tabella 8.

Imlygic non deve essere ricongelato dopo lo scongelamento. Eliminare Imlygic scongelato nel flaconcino o nella siringa conservato per un tempo superiore a quelli specificati sotto.

Tabella 7: Tempo massimo di conservazione di Imlygic scongelato in siringa

	10⁶ (1 milione) PFU/mL	10⁸ (100 milioni) PFU/mL
2°C a 8°C	8 ore	8 ore
fino a 25°C	2 ore	4 ore

Tabella 8: Tempo massimo di conservazione cumulativo (tempo di conservazione in flaconcino più tempo di conservazione in siringa) per Imlygic scongelato

	10⁶ (1 milione) PFU/mL	10⁸ (100 milioni) PFU/mL
2°C a 8°C	24 ore	1 settimana (7 giorni)
fino a 25°C	12 ore	24 ore

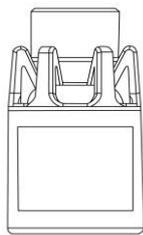
6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore (ad una temperatura compresa tra -90°C e -70°C).
Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Imlygic è fornito come un mL di soluzione priva di conservanti in flaconcino monouso (in resina plastica di polimero cicloolefinico) con tappo (elastomero clorobutilico) e sigillo (alluminio) con cappuccio a strappo (polipropilene) in due differenti presentazioni:

Figura 6: Flaconcino monouso permanentemente inserito in un manicotto di plastica trasparente in copoliestere



OPPURE

Figura 7: Flaconcino monouso senza un manicotto di plastica trasparente



Il cappuccio del flaconcino risponde a una codificazione cromatica: verde chiaro per il flaconcino da 10^6 (1 milione) PFU/mL e blu reale per il flaconcino da 10^8 (100 milioni) PFU/mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Scongelamento dei flaconcini di Imlygic

- Prima dell'uso, scongelare i flaconcini congelati a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) fino al ritorno di Imlygic allo stato liquido. Il tempo previsto per ottenere lo scongelamento completo dei flaconcini è compreso tra i 30 e i 70 minuti, a seconda della temperatura ambiente. Ruotare delicatamente. **NON** agitare.
- I flaconcini devono essere scongelati e conservati nella scatola originale fino al momento della somministrazione per proteggere il medicinale dalla luce.

Manipolazione e somministrazione

Per quanto concerne la manipolazione e la somministrazione, i dispositivi di protezione personale, le contaminazioni accidentali e lo smaltimento dei rifiuti, attenersi alle linee guida locali.

- Durante la preparazione e la somministrazione di Imlygic indossare camice protettivo o da laboratorio, occhiali di sicurezza o maschera e guanti. Coprire eventuali ferite esposte prima della somministrazione. Evitare il contatto con cute, occhi o mucose.

- Dopo la somministrazione, cambiarsi i guanti prima di procedere all'applicazione del bendaggio occlusivo sulle lesioni sottoposte a iniezione. Pulire la parte esterna del bendaggio occlusivo utilizzando una salvietta imbevuta di alcool. Si raccomanda di mantenere sempre coperti i siti di iniezione con bendaggi che non lascino passare né aria né acqua, se possibile. Per ridurre il rischio di trasmissione virale, i pazienti dovrebbero mantenere i siti di iniezione coperti per almeno 8 giorni dall'ultimo trattamento o per più tempo nel caso di fuoriuscita di essudato dal sito di iniezione. Raccomandare ai pazienti di applicare il bendaggio come da istruzioni ricevute dall'operatore sanitario e di sostituirlo nel caso dovesse venire via.
- Smaltire tutti i materiali entrati in contatto con Imlygic (ad es. flaconcini, siringhe, aghi, cotone o garze) in base alle procedure locali.

Esposizione accidentale

- In caso di esposizione occupazionale accidentale a Imlygic (ad es. se uno schizzo colpisce gli occhi o le mucose) durante la preparazione o la somministrazione, sciacquare con acqua pulita per almeno 15 minuti. In caso di contatto con lesioni cutanee o punture accidentali, pulire l'area interessata con abbondante acqua e sapone e/o un disinfettante.
- In caso di versamento accidentale di Imlygic, intervenire utilizzando un agente virucida e materiali assorbenti.
- Raccomandare ai pazienti di riporre i bendaggi usati e i materiali impiegati per la pulizia in un sacchetto di plastica sigillato in quanto materiali potenzialmente contaminati e di gettare il sacchetto nei rifiuti domestici.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2015
Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Stati Uniti

IDT Biologika GmbH
Am Pharmapark
Dessau-Rosslau
Sachsen-Anhalt 06861
Germania

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima dell'immissione in commercio di Imlygic in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Competente Nazionale il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione ed ogni altro aspetto del programma.

Il programma educazionale ha lo scopo di informare circa i rischi importanti associati ad Imlygic:

- Infezioni da herpes che si verificano attraverso tutto l'organismo (infezioni da herpes diffuse) in individui immunocompromessi (con qualsiasi immunodeficienza congenita o cellulare acquisita, o umorale come HIV/AIDS, leucemia, linfoma, immunodeficienza comune variabile, o che richiedano alte dosi di steroidi o altri immunosoppressori)
- Esposizione accidentale degli Operatori Sanitari ad Imlygic
- Schizzi di Imlygic alle persone che vivono a stretto contatto o agli operatori sanitari dopo il contatto diretto con lesioni trattate o fluidi corporei
- Infezioni da herpes sintomatiche dovute a latenza e reattivazione di Imlygic o herpes (HSV-1 wild-type) nei pazienti
- Pazienti con un sistema immunitario indebolito (pazienti immunocompromessi) trattati con Imlygic e affetti da infezione concomitante
- Combinazione con altre terapie come la chemioterapia o agenti immunosoppressivi
- Donne in gravidanza ed allattamento

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato Membro dove Imlygic è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e ai pazienti/assistenti domiciliari che ci si aspetta prescrivano, dispensino ed usino Imlygic siano forniti del seguente materiale educazionale:

- Materiale educazionale per i medici
- Pacchetto informativo per il paziente

Il materiale educazionale per i medici deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- La guida per gli operatori sanitari
- La Scheda di Allerta per il Paziente
- **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Informazioni sul rischio di infezione da herpes nei pazienti trattati con Imlygic
 - Informazioni sul rischio delle infezioni da herpes diffuse negli individui immunocompromessi trattati con Imlygic
 - Raccomandazioni riguardo l'esposizione accidentale di Imlygic agli operatori sanitari

- Indossare sempre camice protettivo/camice da laboratorio, occhiali di sicurezza e guanti durante la preparazione o la somministrazione di Imlygic
 - Per evitare il contatto con la pelle, gli occhi, le mucose e il contatto diretto senza guanti con lesioni trattate o fluidi corporei dei pazienti trattati
 - Istruzioni sul primo soccorso dopo l'esposizione accidentale
 - Gli operatori sanitari immunocompromessi e in gravidanza non devono preparare e somministrare Imlygic
 - Raccomandazioni riguardo la trasmissione accidentale di Imlygic dal paziente alle persone che vivono a stretto contatto o agli operatori sanitari
 - Istruzioni su come comportarsi dopo la somministrazione/trasmmissione accidentale e come e quanto spesso i vestiti devono essere cambiati e chi non deve cambiarli
 - Istruzioni per minimizzare il rischio di esposizione del sangue e dei fluidi corporei alle persone che vivono a stretto contatto per la durata del trattamento con Imlygic fino a 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di Imlygic. Le seguenti attività devono essere evitate:
 - Rapporti sessuali senza preservativo
 - Baciare se si hanno delle ferite aperte in bocca
 - Uso in comune di posate, stoviglie e bicchieri
 - Uso in comune di aghi per iniezione, rasoi e spazzolini da denti
 - Usare un adeguato contenitore per i rifiuti e la decontaminazione seguendo le raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico
 - Informazioni sull'uso di Imlygic in gravidanza
 - Istruzioni su come gestire possibili eventi avversi fornendo il numero di lotto quando si riportano le reazioni avverse
- **La Scheda di Allerta per il Paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Un messaggio di avvertenza, che il paziente sta usando Imlygic, per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, incluse le condizioni di emergenza
 - I contatti del prescrittore di Imlygic
 - I dettagli sulla data di inizio del trattamento con Imlygic, numero di lotto, data di somministrazione, produttore del prodotto e titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
 - Informazioni sulle lesioni da herpes
 - Il pacchetto informativo del paziente deve contenere:
 - Foglio illustrativo
 - Una guida per il paziente/assistente domiciliare e le persone che vivono a stretto contatto
 - **La guida per il paziente/assistente domiciliare e le persone che vivono a stretto contatto** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Una descrizione dei rischi importanti associati all'uso di Imlygic
 - Istruzioni su come comportarsi dopo la somministrazione e come e quanto spesso i vestiti devono essere cambiati e chi non deve cambiarli
 - Informazioni sui segni e sintomi del rischio di infezioni da herpes
 - Informazioni sull'uso di Imlygic in gravidanza
 - Raccomandazioni riguardo la trasmissione accidentale di Imlygic dal paziente alle persone che vivono a stretto contatto o agli operatori sanitari
 - Istruzioni per minimizzare il rischio di esposizione del sangue e dei fluidi corporei alle persone che vivono a stretto contatto per la durata del trattamento con Imlygic fino a 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di Imlygic. Le seguenti attività devono essere evitate:
 - Rapporti sessuali senza preservativo
 - Baciare se si hanno delle ferite aperte in bocca
 - Uso in comune di posate, stoviglie e bicchieri
 - Uso in comune di aghi per iniezione, rasoi e spazzolini da denti

- Usare un adeguato contenitore per i rifiuti e la decontaminazione seguendo le raccomandazioni per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico
- Istruzioni su come comportarsi dopo trasmissione accidentale

Il programma di distribuzione controllata ha lo scopo di gestire la catena di distribuzione del prodotto per assicurare che i requisiti della catena del freddo vengano rispettati e per controllare la distribuzione di Imlygic ai centri qualificati e ai pazienti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni stato membro dove Imlygic è commercializzato vi sia un sistema per controllare la distribuzione di Imlygic oltre il livello di controllo garantito dalle misure di minimizzazione del rischio di routine. I seguenti requisiti devono essere soddisfatti prima della dispensazione del prodotto:

- Operatori sanitari adeguatamente formati e con esperienza al fine di minimizzare il rischio di insorgenza di specifiche reazioni avverse nei pazienti, negli operatori sanitari e nelle persone a stretto contatto con i pazienti
- Operatori sanitari e personale di supporto formati riguardo la conservazione sicura ed appropriata, la manipolazione e la somministrazione di Imlygic e follow-up clinici per i pazienti trattati con Imlygic
- Fornire informazioni di sicurezza dettagliate ai pazienti e comunicare ai pazienti l'importanza di condividere queste informazioni con la famiglia e con le persone che si prendono cura di loro
- Operatori sanitari formati per registrare il numero di lotto nelle cartelle cliniche dei pazienti e sulla scheda di allerta del paziente per tutte le iniezioni e fornire il numero di lotto quando si riportano le reazioni avverse.