

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) abgestimmt. Dieser wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Talimogen laherparepvec verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN – VERORDNER

IMLYGIC® (Talimogen laherparepvec)

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	3
Wirkmechanismus von Imlygic®	3
Herpesinfektionen, einschließlich disseminierter Herpesinfektionen	4
Unbeabsichtigte Exposition und Übertragung von Imlygic® auf Medizinisches Fachpersonal	4
Unbeabsichtigte Exposition und Übertragung von Imlygic® auf enge Kontaktperson	5
Verdächtige herpetische Läsionen	5
Schwangerschaft	6
Wichtiges begleitendes Schulungsmaterial für Patienten	6
Meldung von Verdachtsfällen einer Nebenwirkung und Schwangerschaften	7

RISIKO EINER ÜBERTRAGUNG UND HERPETISCHER KOMPLIKATIONEN (SICHERE ANWENDUNG UND HANDHABUNG VON IMLYGIC®)

DIESES SCHULUNGSMATERIAL FÜR ÄRZTE INFORMIERT SIE ÜBER:

- die unbeabsichtigte Exposition von medizinischem Fachpersonal und engen Kontaktpersonen gegenüber Imlygic®.
- die sichere Anwendung und Handhabung von Imlygic®.
- die Anwendung von Imlygic® während der Schwangerschaft.
- das Risiko für Herpesinfektionen einschließlich disseminierter Herpesinfektionen bei behandelten Patienten.
- das wichtige begleitende Schulungsmaterial für Patienten.

Dieses Material enthält keine vollständige Beschreibung der Risiken, die mit Imlygic® in Zusammenhang stehen. Bitte beachten Sie auch die aktuelle Fachinformation zu Imlygic® (Talimogen laherparepvec).

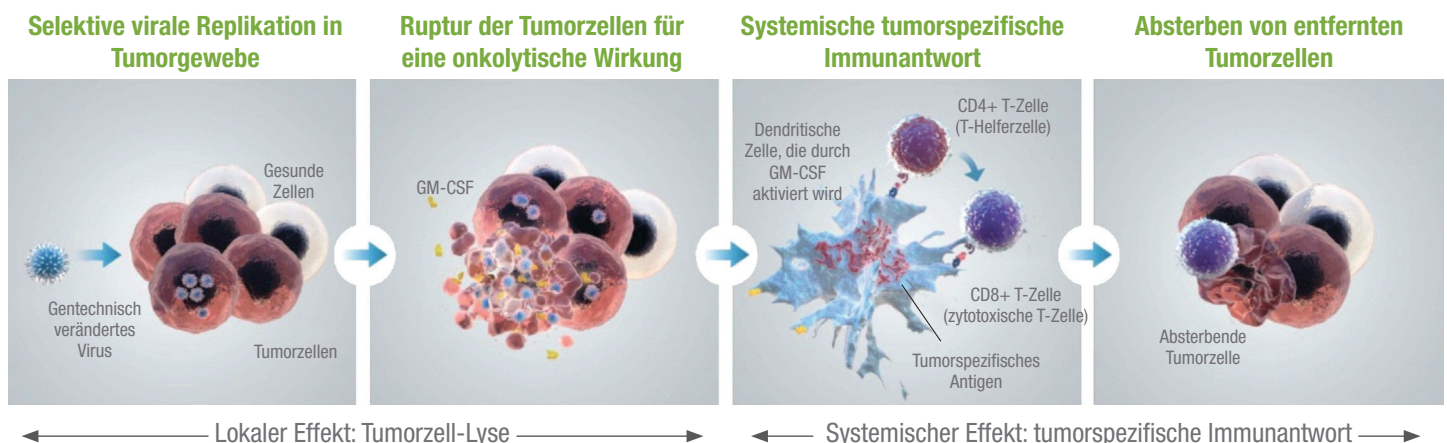
Imlygic® ist ein abgeschwächtes Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), das durch die funktionelle Deletion von zwei Genen (ICP34.5 und ICP47) und die Insertion der kodierenden Sequenz für den humanen Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) abgeleitet wurde. Imlygic® wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Vero-Zellen hergestellt.

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

WIRKMECHANISMUS VON IMLYGIC®

Imlygic® ist eine onkolytische Immuntherapie, die sich von HSV-1 ableitet. Imlygic® wurde verändert, um sich innerhalb von Tumoren effizient zu replizieren und das humane, immunstimulierende Protein GM-CSF zu produzieren. Imlygic® bewirkt das Absterben von Tumorzellen und die Freisetzung von Antigenen aus Tumorgewebe und GM-CSF, die in Kombination eine systemische Antitumor-Immunantwort fördern.

Die Veränderungen von HSV-1 zu Imlygic® schließen die Deletion von ICP34.5 und ICP47 ein. Die Deletion von ICP34.5 ermöglicht die Replikation von Imlygic® im Tumorgewebe. Normale Zellen sind in der Lage, sich gegenüber einer Imlygic®-Infektion zu schützen, da sie intakte antivirale Abwehrmechanismen besitzen. Die Deletion von ICP47 verhindert die Herunterregulierung von Antigen-präsentierenden Molekülen und erhöht die Expression des HSV US11-Gens, was wiederum die virale Replikation in Tumorzellen verstärkt. GM-CSF rekrutiert und aktiviert Antigen-präsentierende Zellen, die Tumorantigene verarbeiten und präsentieren können, um eine Effektor-T-Zell-Antwort zu fördern.



Referenzen:

1. Imlygic® Fachinformation. 2. Varghese S, et al. Cancer Gene Ther. 2002;9:967-978. 3. Hawkins LK, et al. Lancet Oncol. 2002;3:17-26. 4. Fukuhara H, et al. Curr Cancer Drug Targets. 2007;7:149-155. 5. Sobol PT, et al. Mol Ther. 2011;19:335-344. 6. Liu BL, et al. Gene Ther. 2003;10:292-303. 7. Melcher A, et al. Mol Ther. 2011;19:1008-1016. 8. Fagoaga OR In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011:933-953. 9. Dranoff G. Oncogene. 2003;22:3188-3192

HERPESINFEKTIONEN, EINSCHLIESSLICH DISSEMINIERTER HERPESINFEKTIONEN

Herpesinfektionen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lippenherpes und herpetische Keratitis) wurden bei Patienten berichtet, die mit Imlygic® behandelt wurden. Patienten, die eine Herpesinfektion entwickeln, sollten angewiesen werden, die üblichen Hygienemaßnahmen zur Vermeidung einer viralen Übertragung einzuhalten.

Disseminierte Herpesinfektionen, einschließlich schwerwiegender Fälle von disseminierten Herpesinfektionen (z. B. Meningoencephalitis herpetica), wurden bei Patienten berichtet, die mit Imlygic® behandelt wurden.

- Imlygic® ist gegenüber Aciclovir empfindlich.
- Berücksichtigen Sie die Risiken und den Nutzen einer Behandlung mit Imlygic®, bevor Sie Aciclovir oder andere antivirale Wirkstoffe anwenden, die zur Behandlung von Herpesinfektionen indiziert sind. Diese Wirkstoffe können die Wirksamkeit von Imlygic® beeinträchtigen.

Imlygic® ist **bei schwer immungeschwächten Personen kontraindiziert**. Basierend auf tierexperimentellen Daten unterliegen Patienten, die schwer immungeschwächt sind (Patienten mit jeder schweren angeborenen oder erworbenen zellulären und/oder humoralen Immunschwäche), einem Risiko zur Entstehung einer lebensbedrohlichen disseminierten Herpesinfektion und dürfen nicht mit Imlygic® behandelt werden.

- Berücksichtigen Sie die Risiken und den Nutzen einer Behandlung, bevor Sie Imlygic® bei immungeschwächten Patienten anwenden, z. B. bei jenen mit:
 - HIV/AIDS
 - Leukämie, Lymphom
 - Variablem Immundefektsyndrom
 - der Notwendigkeit der Einnahme von chronisch hochdosierten Steroiden oder anderen Immunsuppressiva (z. B. Chemotherapie)
- Immungeschwächtes medizinisches Fachpersonal, einschließlich **Schwangerer, darf Imlygic® nicht vorbereiten oder anwenden**.
- Enge Kontaktpersonen, die immungeschwächt oder schwanger sind, dürfen nicht die Verbände der Patienten wechseln oder die Injektionsstellen reinigen.

UNBEABSICHTIGTE EXPOSITION UND ÜBERTRAGUNG VON IMLYGIC® AUF MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

Eine unbeabsichtigte Exposition gegenüber Imlygic® kann zur Übertragung von Imlygic® und einer Herpesinfektion führen. Es ist wichtig, sich an die folgenden Vorsichtsmaßnahmen zu halten, um eine unbeabsichtigte Exposition gegenüber Imlygic® zu vermeiden.

- Tragen Sie während der Vorbereitung und Anwendung von Imlygic® immer Schutzkleidung oder einen Labormantel, eine Schutzbrille und Handschuhe.
- Decken Sie jede freiliegende Wunde vor der Anwendung von Imlygic® ab.
- Vermeiden Sie den Kontakt mit der Haut, den Augen oder den Schleimhäuten.
- Vermeiden Sie jeden direkten Kontakt ohne Handschuhe mit den injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten von behandelten Patienten.
- Während der Vorbereitung und Anwendung von Imlygic® wurde über unbeabsichtigte Nadelstichverletzungen und ein Zurückspritzen der Injektionslösung in die Augen und den Mund bei medizinischem Fachpersonal berichtet.
- Im Fall einer unbeabsichtigten Exposition von Augen oder Schleimhäuten gegenüber Imlygic® spülen Sie sie für mindestens 15 Minuten mit klarem Wasser aus.
- Im Falle einer Exposition verletzter Haut oder durch einen Nadelstich sollten exponierte Personen angewiesen werden, den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder Desinfektionsmittel zu reinigen.
- Imlygic® ist gegenüber Aciclovir empfindlich.

UNBEABSICHTIGTE EXPOSITION UND ÜBERTRAGUNG VON IMLYGIC® AUF ENGE KONTAKTPERSONEN

Eine unbeabsichtigte Exposition kann zur Übertragung von Imlygic® und einer Herpesinfektion führen. Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sollten befolgt werden, um eine unbeabsichtigte Exposition und die Übertragung von Imlygic® von behandelten Patienten auf enge Kontaktpersonen (z. B. Haushaltsmitglieder, Pflegepersonen, Sexualpartner oder Personen, die das Bett teilen) zu vermeiden:

- Wechseln Sie nach der Anwendung die Handschuhe, bevor Sie die injizierten Läsionen mit Okklusivverbänden abdecken. Wischen Sie die Außenseite der Okklusivverbände mit einem Alkoholtupfer ab. Weisen Sie die Patienten an, die Injektionsstellen, wenn möglich, immer mit einem luft- und wasserdichten Verband abgedeckt zu halten. Um das Risiko einer viralen Übertragung zu minimieren, sollten Patienten die Injektionsstellen für mindestens 8 Tage nach der letzten Behandlung oder, falls die Injektionsstelle nässt oder Flüssigkeit absondert, für längere Zeit abdecken. Die Patienten sollten angewiesen werden, den Verband so lange zu tragen, bis das Nässen oder die Flüssigkeitsabsonderungen abgeklungen sind. Weisen Sie die Patienten an, die Verbände so anzulegen, wie es das medizinische Fachpersonal ihnen gezeigt hat, und den Verband zu ersetzen, falls dieser abfällt.
- Patienten sollten angewiesen werden, die üblichen Hygienemaßnahmen einzuhalten, um eine virale Übertragung auf andere zu vermeiden.
- Enge Kontaktpersonen sollten den direkten Kontakt mit injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten der behandelten Patienten vermeiden.
 - Der behandelte Patient sollte das Risiko einer Exposition von Blut und Körperflüssigkeiten gegenüber engen Kontaktpersonen für die Dauer der Behandlung und **bis zu 30 Tage nach der letzten Anwendung mit Imlygic®** minimieren. Die folgenden Aktivitäten sind zu vermeiden:
 - Geschlechtsverkehr ohne Latexkondom
 - Küssen, wenn einer der Beteiligten eine offene wunde Stelle am Mund hat
 - Gemeinsame Benutzung von Besteck, Ess- und Trinkgeschirr
 - Gemeinsame Benutzung von Injektionsnadeln, Rasierklingen und Zahnbürsten
- Weisen Sie Pflegepersonen an, Schutzhandschuhe zu tragen, während sie Patienten beim Anlegen oder Wechseln von Okklusivverbänden unterstützen, und die Sicherheitsmaßnahmen für die Entsorgung von benutzten Verbänden und Reinigungsmaterial zu beachten.
 - Behandeln Sie jegliches verschüttetes Imlygic® mit einem viruziden Mittel und saugstarkem Material.
 - Weisen Sie Patienten an, benutzte Verbände und Reinigungsmaterial in einem verschließbaren Plastikbeutel unterzubringen und den Beutel im Haushaltsabfall zu entsorgen.
- Wenn enge Kontaktpersonen mit der Injektionsstelle oder mit Körperflüssigkeiten in Kontakt gekommen sind, sollten sie angewiesen werden, die betroffene Stelle gründlich mit Seife und Wasser und/oder Desinfektionsmittel zu reinigen. Wenn sich bei ihnen Anzeichen und Symptome einer Herpesinfektion entwickeln, sollten sie ihr medizinisches Fachpersonal kontaktieren.
- Imlygic® ist gegenüber Aciclovir empfindlich.

VERDÄCHTIGE HERPETISCHE LÄSIONEN

Bei verdächtigen herpetischen Läsionen kann nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Polymerasekettenreaktion (PCR) für Imlygic®-spezifische DNA im Rahmen eines Labortests durchgeführt werden.

Für weitere Informationen zur Analyse von verdächtigen herpetischen Läsionen kontaktieren Sie bitte die örtliche Amgen-Niederlassung unter folgender Telefonnummer: MedInfo-Hotline 0800 26436 44.

SCHWANGERSCHAFT

- Es wurden keine geeigneten und gut kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren durchgeführt.
- Es wurden keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung in tierexperimentellen Studien beobachtet.
- Die Anwendung von Imlygic® sollte **während der Schwangerschaft vermieden werden**, außer der mögliche Nutzen für die Patientin überwiegt den möglichen Schaden für das ungeborene Kind.
- Eine Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1)-Wildtyp-Infektion der Mutter wurde mit lebensbedrohenden oder tödlichen disseminierten Herpesinfektionen beim Fötus oder Neugeborenen durch virale Übertragung während der Schwangerschaft oder der Geburt in Verbindung gebracht. Es könnte **für den Fötus oder das Neugeborene ein Risiko bestehen**, falls Imlygic® ähnlich wirken würde.
- Beim malignen Melanom können transplazentare Metastasen auftreten. Da Imlygic® entwickelt wurde, um in Tumorgewebe einzudringen und sich dort zu replizieren, könnte über Tumorgewebe, das die Plazenta passiert hat, ein Risiko für eine fetale Exposition gegenüber Imlygic® bestehen.
- Weisen Sie Frauen im gebärfähigen Alter an, eine **zuverlässige Verhütungsmethode** anzuwenden, um während der Behandlung mit Imlygic® eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- Weisen Sie die Patienten auf die möglichen Gefahren für den Fötus und/oder das Neugeborene hin, wenn Imlygic® während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung von Imlygic® schwanger wird.

WICHTIGES BEGLEITENDES SCHULUNGSMATERIAL FÜR PATIENTEN

Bitte besprechen Sie die folgenden wichtigen Sicherheitsinformationen **bei jeder Anwendung** von Imlygic® mit Ihren Patienten.

- Packungsbeilage – enthält wichtige Sicherheitsinformationen für Patienten, die Imlygic® erhalten.
- Informationsmaterial für Patienten – kurze Zusammenfassung der Risiken einer unbeabsichtigten Exposition und Übertragung von Imlygic®, des **Risikos für immungeschwächte Personen**, der Maßnahmen für eine sichere Anwendung und der Vermeidung einer unbeabsichtigten Exposition und was zu tun ist, wenn eine enge Kontaktperson unbeabsichtigt Imlygic® ausgesetzt wurde.
- Bitte stellen Sie sicher, dass die Patienten die ausgefüllte **Patientenkarte** bei der ersten Anwendung von Imlygic® erhalten. Die Patienten sollten angewiesen werden, diese Patientenkarte jederzeit bei sich zu tragen und diese dem medizinischen Fachpersonal bei einem Arztbesuch oder einer stationären Aufnahme vorzulegen.
- Notieren Sie bei jeder Anwendung von Imlygic® die Chargenbezeichnung in der Patientenkarte. Stellen Sie eine neue Patientenkarte aus, sollte der Patient bei einer der nachfolgenden Anwendungen von Imlygic® die Patientenkarte verloren oder vergessen haben, sie mitzubringen.



Händigen Sie jedem Patienten zu jeder Anwendung von Imlygic® die Packungsbeilage, das Informationsmaterial für Patienten sowie die Patientenkarte aus, da sich die Informationen ändern können. Die aktuelle Packungsbeilage ist auf der Internetseite von Amgen verfügbar (Details siehe Kasten nächste Seite).

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG UND SCHWANGERSCHAFTEN

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:



Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51– 59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de, Webseite: www.pei.de oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Tel.: 030 400456 500, Fax: 030 400456 555, E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de, Webseite: www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html oder

Amgen GmbH, Abteilung für Arzneimittelsicherheit, Riesstr. 24, 80992 München, Tel.: 0800 26436 58, Fax: 0800 26436 51, E-Mail: eudemicalsafety@amgen.com

Imlygic® wurde als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) klassifiziert. Es wird daher erwartet, dass Sie die Chargenbezeichnung mitteilen, wenn Sie einen Verdachtsfall einer Nebenwirkung oder Schwangerschaften melden.

- Bitte stellen Sie sicher, dass die Chargenbezeichnung für **jede Injektion** in der Patientenakte dokumentiert wird.
- Teilen Sie immer die Chargenbezeichnung aus der Patientenakte mit, wenn Sie einen Verdachtsfall einer Nebenwirkung oder eine Schwangerschaft melden.



Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation/Gebrauchsinformation von Imlygic®, die auf der Internetseite von Amgen oder über den QR-Code verfügbar ist:
arzneimittelinfo.amgen.de



Weitere Exemplare des Schulungsmaterials können auf der Internetseite **www.imlygic-RM.de** oder über den QR-Code heruntergeladen oder bestellt werden.

Bei Fragen oder für zusätzliche Informationen zur Anwendung von Imlygic® wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medical Information von Amgen:

Medinfo-Hotline 0800 26436 44 oder auf **medinfo-amgen.de**

