



München, 03.06.2022

Imlygic® (Talimogen laherparepvec)

Besondere Hinweise für Angehörige der medizinischen Heilberufe zur Minimierung des potenziellen Auftretens unerwünschter Ereignisse bei HSV-1-seronegativen Patienten, die Imlygic® aus Durchstechflaschen aus betroffenen Chargen erhalten: Aufgetautes Imlygic® 10⁶ PFU/ml der betroffenen Chargen sollte "so bald wie möglich", spätestens jedoch 18 Stunden nach dem Auftauen und der Lagerung bei 2 °C bis 8 °C angewendet werden.

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Einvernehmen mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Paul-Ehrlich-Institut möchte Sie die Amgen GmbH über Folgendes informieren:

Zusammenfassung:

- Imlygic® 10⁶ PFU/ml-Durchstechflaschen aus den unten in Anhang 1 aufgeführten Chargen können eine niedrigere Virusinfektiosität als erwartet aufweisen, wenn sie vor der Anwendung aufgetaut und anschließend bei 2 °C bis 8 °C für 18 oder mehr Stunden gelagert wurden.
- HSV-1-seronegative Patienten, die Injektionen aus Durchstechflaschen der betroffenen Chargen erhalten haben und diese später als 18 Stunden nach dem Auftauen und der Lagerung bei 2 °C bis 8 °C angewendet wurden, sind möglicherweise einem Risiko für eine erhöhte Inzidenz schwerer und/oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ausgesetzt, höchstwahrscheinlich nach der zweiten Imlygic®-Dosis (mit einer Dosiskonzentration von 10⁸ PFU/ml).
- Ihr Zentrum hat in der Vergangenheit Durchstechflaschen mit Imlygic® 10⁶ PFU/ml aus den unten aufgeführten betroffenen Chargen erhalten.

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Imlygic® ist eine onkolytische Immuntherapie, die indiziert ist für die Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Imlygic® wird durch intraläsionale Injektion in kutane, subkutane und/oder nodale Läsionen, die sichtbar, tastbar oder durch Ultraschallkontrolle nachweisbar sind, angewendet.

Imlygic® wird bei Raumtemperatur aufgetaut, bis es flüssig ist. Die Zeit bis zum vollständigen Auftauen des Inhalts der Durchstechflasche beträgt ca. 30 Minuten, abhängig von der Raumtemperatur. Die Fachinformation gibt an, dass Imlygic® vor der Anwendung aufgetaut werden muss und anschließend bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden kann. Die unten aufgeführten betroffenen Chargen können jedoch eine niedrigere Virusinfektiosität als erwartet aufweisen, wenn sie aufgetaut und anschließend vor der Anwendung 18 Stunden oder länger bei 2 °C bis 8 °C gelagert wurden.

Daher ist Imlygic® aus den in Anhang 1 aufgeführten Chargen „so bald wie möglich“ und spätestens 18 Stunden nach dem Auftauen und der Lagerung bei 2 °C bis 8 °C anzuwenden. Es ergeben sich somit die folgenden maximalen Aufbewahrungszeiten für aufgetautes Imlygic® der betroffenen Chargen:

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

| | 10 ⁶ (1 Million) PFU/ml |
|---------------|------------------------------------|
| 2 °C bis 8 °C | 8 Stunden |
| bis zu 25 °C | 2 Stunden |

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

| | 10 ⁶ (1 Million) PFU/ml |
|---------------|------------------------------------|
| 2 °C bis 8 °C | 18 Stunden |
| bis zu 25 °C | 12 Stunden |

In einer klinischen Phase-1-Studie mit aufsteigender Dosierung von Imlygic® traten bei Patienten, die bei Studienbeginn HSV-1-seronegativ waren, mehr unerwünschte Ereignisse auf als bei Patienten, die HSV-1-seropositiv waren. Bei den unerwünschten Ereignissen handelte es sich hauptsächlich um grippeähnliche Symptome. Die Symptome wurden durch ein Dosierungsschema gemildert, das bei allen Patienten eine niedrigere Anfangskonzentration von 10⁶ PFU/ml vorsah, gefolgt von einer nachfolgenden Dosierung von 10⁸ PFU/ml, unabhängig vom HSV-1-Serostatus.

Dieses Schreiben soll daher sicherstellen, dass die für die HSV-1-Serokonversion erforderliche Viruslast mit der Anfangsdosis angewendet wird, um das potenzielle Risiko für

ein erhöhtes Auftreten schwerer und/oder schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach der nachfolgenden Dosis mit einer Dosiskonzentration von 10^8 PFU/ml zu verringern.

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

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 – insbesondere bei HSV-1-seronegativen Patienten, die zuvor Imlygic® mit einer Anfangsdosis von 10^6 PFU/ml aus einer Durchstechflasche mit dem weniger aktiven Produkt (niedrigere virale Infektiosität) der betroffenen Chargen erhalten hatten – dem pharmazeutischen Unternehmer Amgen GmbH per E-Mail (eu-de-safety-germany@amgen.com) oder per Fax (+49 (0)800 26436 51) zu melden. Um einen Bezug zur Anfangsdosis herzustellen, sollte auf die möglicherweise niedrigere virale Infektiosität der Anfangsdosis sowie deren Chargennummer verwiesen werden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 (0)6103 77 0

Fax: +49 (0)6103 77 1234

E-Mail: Pharmakovigilanz2@pei.de

Website: www.pei.de

oder gemäß Berufsrecht an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

(Tel.: +49 (0)30 400456 500, Fax: +49 (0)30 400 456 555,

E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de, www.akdae.de)

oder an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (Tel.: +49 (0)30 40004 552,

Fax: +49 (0)30 40004 553, E-Mail: amk@arzneimittelkommission.de, www.abda.de)

übermittelt werden.

Firmenkontakt

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen bezüglich der Anwendung des Produkts benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung für Medizinische Information der Amgen GmbH (Tel.: +49 (0)800 26436 44, online: medinfo.amgen.de).

Mit freundlichen Grüßen
AMGEN GmbH

ppa.



Dr. Stefan Kropff
Medizinischer Direktor

i. V.



Karin Gabriel
Leiterin Arzneimittelsicherheit

Anhang 1

Liste der betroffenen Chargen des Arzneimittels **Imlygic® 10⁶ PFU/ml**:

| Chargen-Nummern | | | |
|-----------------|-----------|---------|---------|
| 1106660 | 1106685 | 1107011 | 1108903 |
| 1109673 | 1110758 | 1110759 | 1110762 |
| 1112262 | 1114340 | 1120632 | 1123798 |
| 1123929 | 1125937 | 1113086 | 1113944 |
| 1116789 | 1118707 | 1119867 | 1122132 |
| 1123802 | 1079890AB | 1108670 | 1109329 |
| 1111656 | 1120746 | 1123155 | 1121895 |