

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imlygic 10⁶ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα
Imlygic 10⁸ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το talimogene laherparenec είναι ένας εξασθενημένος ιός απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1), ο οποίος προκύπτει από τη λειτουργική διαγραφή 2 γονιδίων (ICP34.5 και ICP47) και την εισαγωγή κωδικοποιούνσας αλληλουχίας για τον ανθρώπινο παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μακροφάγων (GM-CSF) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το talimogene laherparenec παράγεται σε κύτταρα Vero μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Imlygic 10⁶ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml χορηγούμενου όγκου Imlygic σε ονομαστική συγκέντρωση 1 × 10⁶ (1 εκατομμύριο) μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml.

Imlygic 10⁸ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml χορηγούμενου όγκου Imlygic σε ονομαστική συγκέντρωση 1 × 10⁸ (100 εκατομμύρια) μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει 7,7 mg νατρίου και 20 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Imlygic 10⁶ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές έως ημιδιαυγές υγρό μετά την απόψυξή του από την κατεψυγμένη κατάσταση.

Μπορεί να περιέχει ορατά λευκά σωματίδια διαφόρων σχημάτων που περιέχουν τον ιό.

Imlygic 10⁸ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα

Ημιδιαυγές έως αδιαφανές υγρό μετά την απόψυξή του από την κατεψυγμένη κατάσταση.

Μπορεί να περιέχει ορατά λευκά σωματίδια διαφόρων σχημάτων που περιέχουν τον ιό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imlygic ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσιμο μελάνωμα, με τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (Σταδίου IIIB, IIIC και IVM1a) χωρίς οστική, εγκεφαλική, πνευμονική ή άλλη σπλαγγχνική νόσο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με talimogene laherparepvec θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από έναν εξειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Imlygic θα πρέπει να δίνεται μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και να ενημερώνονται για τους κινδύνους της θεραπείας (βλ. επίσης το Φύλλο οδηγιών χρήσης).

Δοσολογία

Το Imlygic παρέχεται σε φιαλίδια μίας χρήσης του 1 ml το καθένα σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις:

- 10^6 (1 εκατομμύριο) PFU/ml - Για την αρχική δόση μόνο.
- 10^8 (100 εκατομμύρια) PFU/ml - Για όλες τις επακόλουθες δόσεις.

Ο συνολικός όγκος ένεσης για κάθε επίσκεψη θεραπείας θα πρέπει να είναι έως και 4 ml το μέγιστο.

Η αρχική συνιστώμενη δόση του Imlygic είναι το μέγιστο έως και 4 ml σε συγκέντρωση 10^6 (1 εκατομμύριο) PFU/ml. Οι επακόλουθες δόσεις του Imlygic θα πρέπει να χορηγούνται σε επίπεδα έως και 4 ml σε συγκέντρωση 10^8 (100 εκατομμύρια) PFU/ml.

Το συνιστώμενο δοσολογικό πρόγραμμα παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα

Επίσκεψη θεραπείας	Μεσοδιάστημα θεραπείας	Μέγιστος συνολικός όγκος ένεσης	Συγκεντρώσεις δόσης	Ιεράρχηση βλαβών στις οποίες θα γίνεται ένεση
Αρχική	-	Έως και 4 ml	10^6 (1 εκατομμύριο) PFU/ml	• Πρώτα χορηγήστε ένεση στις μεγαλύτερες βλάβες. • Ιεραρχήστε τις ενέσεις στις υπόλοιπες βλάβες με βάση το μέγεθος της βλάβης έως ότου συμπληρωθεί ο μέγιστος όγκος ένεσης.

Επίσκεψη θεραπείας	Μεσοδιάστημα θεραπείας	Μέγιστος συνολικός όγκος ένεσης	Συγκεντρώσεις δόσης	Ιεράρχηση βλαβών στις οποίες θα γίνεται ένεση
Δεύτερη	3 εβδομάδες μετά την αρχική θεραπεία	Έως και 4 ml	10^8 (100 εκατομμύρια) PFU/ml	- Πρώτα χορηγήστε ένεση σε οποιαδήποτε νέα βλάβη (βλάβη που μπορεί να έχει αναπτυχθεί στο διάστημα που μεσολάβησε από την αρχική θεραπεία). - Ιεραρχήστε τις ενέσεις στις υπόλοιπες βλάβες με βάση το μέγεθος της βλάβης έως ότου συμπληρωθεί ο μέγιστος όγκος ένεσης.
Όλες οι επακόλουθες επισκέψεις θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της επανέναρξης)	2 εβδομάδες μετά την προηγούμενη θεραπεία	Έως και 4 ml	10^8 (100 εκατομμύρια) PFU/ml	- Πρώτα χορηγήστε ένεση σε οποιαδήποτε νέα βλάβη (βλάβες που μπορεί να έχουν αναπτυχθεί στο διάστημα που μεσολάβησε από την προηγούμενη θεραπεία). - Ιεραρχήστε τις ενέσεις στις υπόλοιπες βλάβες με βάση το μέγεθος της βλάβης έως ότου συμπληρωθεί ο μέγιστος όγκος ένεσης.

Προσδιορισμός του όγκου δόσης του Imlygic (ανά βλάβη)

Ο όγκος που θα χορηγείται με ένεση σε κάθε βλάβη εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης και θα πρέπει να προσδιορίζεται σύμφωνα με τον πίνακα 2. Ο συνολικός όγκος ένεσης για κάθε συνεδρία θεραπείας θα πρέπει να είναι έως και 4 ml.

Πίνακας 2. Επιλογή του όγκου ένεσης του Imlygic με βάση το μέγεθος της βλάβης

Μέγεθος βλάβης (μέγιστη διάμετρος)	Όγκος ένεσης του Imlygic
> 5 cm	έως και 4 ml
> 2,5 cm έως 5 cm	έως και 2 ml

Μέγεθος βλάβης (μέγιστη διάμετρος)	Όγκος ένεσης του Imlygic
> 1,5 cm έως 2,5 cm	έως και 1 ml
> 0,5 cm έως 1,5 cm	έως και 0,5 ml
≤ 0,5 cm	έως και 0,1 ml

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αύξηση του μεγέθους των υπαρχουσών βλαβών ή μπορεί να εμφανίσουν νέα βλάβη πριν από την επίτευξη ανταπόκρισης. Όσο εξακολουθούν να υπάρχουν βλάβες στις οποίες μπορεί να γίνει ένεση, η χορήγηση του Imlygic θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες, εκτός εάν ο γιατρός θεωρεί ότι ο ασθενής δεν αποκομίζει όφελος από τη θεραπεία με Imlygic ή θεωρεί ότι απαιτείται άλλη θεραπεία.

Η θεραπεία με Imlygic μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου εάν εμφανιστούν νέες βλάβες μετά από πλήρη ανταπόκριση και ο γιατρός θεωρεί ότι ο ασθενής θα αποκομίσει όφελος από τη θεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του talimogene laherparepvec. Ωστόσο, δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Imlygic σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα επί του παρόντος δεδομένα για παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς ηλικίας από 7 έως ≤ 21 ετών με προχωρημένους όγκους εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος που επιδέχονταν απευθείας ένεση περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Το Imlygic θα πρέπει να χορηγείται με ένεση εντός της βλάβης σε δερματικές, υποδόριες ή/και λεμφαδενικές βλάβες που είναι ορατές, ψηλαφητές ή ανιχνεύσιμες μέσω υπερηχογραφικής καθοδήγησης.

Μέτρα προφύλαξης που θα πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς. Κατά την προετοιμασία ή τη χορήγηση του talimogene laherparepvec θα πρέπει να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας (βλ. παράγραφο 6.6).

Επαγγελματίες υγείας σε ανοσοκαταστολή ή σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει να χορηγούν το Imlygic και δεν θα πρέπει να έρχονται σε άμεση επαφή με τις θέσεις ένεσης ή με σωματικά υγρά των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ακολουθήστε τις οδηγίες πιο κάτω για την προετοιμασία και τη χορήγηση του Imlygic στους ασθενείς:

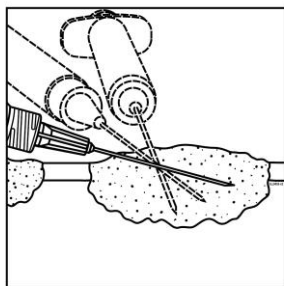
Πριν από την ένεση

- Αφήστε τα φιαλίδια του Imlygic να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου. Τα αποψυχθέντα φιαλίδια μπορούν να αποθηκευτούν πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.3). Για τον χειρισμό των αποψυχθέντων φιαλιδίων, βλ. παράγραφο 6.6.
- Αναρροφήστε την επιθυμητή ποσότητα του Imlygic από το φιαλίδιο σε μία σύριγγα χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική. Συνιστάται σύριγγα 22- έως 26- gauge.
- Στη θέση της ένεσης μπορεί να χορηγείται ένας τοπικός αναισθητικός παράγοντας. Το ενέσιμο αναισθητικό μπορεί να χορηγείται περιφερειακά της βλάβης αλλά δε θα πρέπει να χορηγείται απευθείας στη βλάβη.
- Καθαρίστε τη βλάβη και τις περιοχές που την περιβάλλουν με ένα τολύπιο εμποτισμένο σε οινόπνευμα και αφήστε τις να στεγνώσουν.

Ένεση

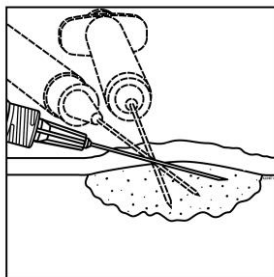
- Χορηγήστε την ένεση του Imlygic εντός της βλάβης σε δερματικές, υποδόριες ή/και λεμφαδενικές βλάβες που είναι ορατές, ψηλαφητές ή ανιχνεύσιμες μέσω υπερηχογραφικής καθοδήγησης.
- Προσδιορίστε τον όγκο ένεσης για κάθε βλάβη με τη χρήση του πίνακα 2 πιο πάνω.
- Με τη χρήση ενός μόνο σημείου εισόδου, χορηγήστε την ένεση του Imlygic σε πολλά διαφορετικά βάθη εντός της βλάβης, όσο επιτρέπει το μήκος της βελόνας, για να επιτευχθεί ομοιόμορφη και πλήρης διασπορά. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν περισσότερα σημεία εισόδου εάν μία βλάβη είναι μεγαλύτερη από το μήκος της βελόνας.

Δερματικές βλάβες



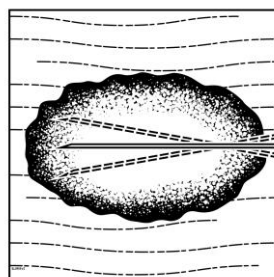
Εικόνα 1.
Χορήγηση ένεσης για
δερματικές βλάβες

Υποδόριες βλάβες



Εικόνα 2.
Χορήγηση ένεσης για
υποδόριες βλάβες

Λεμφαδενικές βλάβες



Εικόνα 3.
Χορήγηση ένεσης για
λεμφαδενικές βλάβες

- Διασπείρετε το Imlygic ομοιόμορφα και πλήρως εντός της βλάβης, τραβώντας τη βελόνα προς τα πίσω χωρίς αυτή να εξέρχεται από τη βλάβη. Επανακατευθύνετε τη βελόνα όσες φορές είναι απαραίτητο, ενώ χορηγείτε την ένεση της υπόλοιπης δόσης. Συνεχίστε έως ότου επιτευχθεί ομοιόμορφη και πλήρης διασπορά ολόκληρης της δόσης.
- Κατά την αφαίρεση της βελόνας, αποσύρετε τη βελόνα αργά από τη βλάβη για να αποφύγετε διαρροή σταγονιδίων του Imlygic στο σημείο εισόδου.
- Επαναλάβετε αυτά τα βήματα για άλλες βλάβες στις οποίες πρέπει να γίνουν ενέσεις. Χρησιμοποιήστε νέα βελόνα κάθε φορά που η βελόνα αφαιρείται πλήρως από μία βλάβη και κάθε φορά που γίνεται ένεση σε διαφορετική βλάβη.

Μετά την ένεση

- Πιέστε τη θέση της ένεσης με μια στείρα γάζα για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα.
- Καθαρίστε τη θέση της ένεσης και την περιοχή που την περιβάλλει με οινόπνευμα και καλύψτε τη βλάβη στην οποία έγινε η ένεση με απορροφητικό επίθεμα και μη διαπερατό επίδεσμο.

4.3 Αντενδείξεις

- Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στο talimogene laherparepvec ή σε κάποιο από τα έκδοχά του.
- Σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συγγενή ή επίκτητη κυτταρική ή/και χυμική ανοσολογική ανεπάρκεια) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για το Imlygic στην τρέχουσα δεύτερη ή μετέπειτα γραμμή θεραπείας είναι περιορισμένα.

Διάχυτη ερπητική λοίμωξη

Έχει αναφερθεί διάχυτη ερπητική λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών διάχυτης ερπητικής λοίμωξης, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Imlygic (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Imlygic δεν έχει μελετηθεί σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Με βάση επιδημιολογικά δεδομένα, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (όπως εκείνοι με HIV/AIDS, λευχαιμία, λέμφωμα, κοινή μεταβλητή ανοσολογική ανεπάρκεια ή οι οποίοι έχουν ανάγκη χρόνιας θεραπείας με υψηλή δόση στεροειδών ή θεραπείας με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάχυτης ερπητικής λοίμωξης. Εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας πριν χορηγήσετε το Imlygic σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Με βάση δεδομένα από μελέτες σε ζώα, οι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάχυτης ερπητικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Imlygic (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Ακούσια έκθεση στο Imlygic

Η ακούσια έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε μετάδοση του Imlygic και ερπητική λοίμωξη. Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα του στενού περιβάλλοντος (π.χ. μέλη οικογένειας, φροντιστές, σεξουαλικοί σύντροφοι ή άτομα που μοιράζονται το ίδιο κρεβάτι) θα πρέπει να αποφεύγουν την άμεση επαφή με τις βλάβες στις οποίες έχει γίνει ένεση ή με σωματικά υγρά των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία, καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και έως και 30 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6). Ακούσιο τρύπημα από τη βελόνα και ακούσια επαφή με σταγονίδια που διέρρευσαν έχουν αναφερθεί σε επαγγελματίες υγείας κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης.

Τα άτομα του στενού περιβάλλοντος που είναι έγκυοι ή ανοσοκατεσταλμένοι δεν θα πρέπει να αλλάζουν την επίδεση του ασθενούς ή να καθαρίζουν τη θέση της ένεσης. Οι έγκυοι, τα νεογνά και τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα δεν θα πρέπει να εκτίθενται σε δυνητικά μολυσμένα υλικά.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να βεβαιωθούν ότι οι ασθενείς είναι σε θέση να συμμορφωθούν με την απαίτηση να καλύπτουν τις θέσεις ένεσης με μη διαπερατούς επιδέσμους (βλ. παράγραφο 6.6). Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να καθοδηγούνται να αποφεύγουν να αγγίζουν ή να ξύνουν τις θέσεις ένεσης, καθώς κάτι τέτοιο θα μπορούσε να οδηγήσει σε ακούσια μεταφορά του Imlygic σε άλλες περιοχές του σώματος ή στα άτομα του στενού περιβάλλοντός τους.

Αν και δεν είναι γνωστό εάν το Imlygic θα μπορούσε να μεταδοθεί μέσω της σεξουαλικής επαφής, είναι γνωστό ότι ο μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου HSV-1 μπορεί να μεταδοθεί μέσω της σεξουαλικής επαφής. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό από λάτεξ κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής για να αποφεύγεται η πιθανότητα μετάδοσης του Imlygic. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για την αποφυγή κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι φροντιστές θα πρέπει να καθοδηγούνται να φορούν προστατευτικά γάντια όταν βοηθούν τους ασθενείς στην εφαρμογή ή αλλαγή των μη διαπερατών επιδέσμων και να τηρούν τις προφυλάξεις ασφαλείας για την απόρριψη των χρησιμοποιημένων επιδέσεων και υλικών καθαρισμού (βλ. παράγραφο 6.6).

Σε περίπτωση ακούσιας έκθεσης στο Imlygic, ακολουθήστε τις οδηγίες στην παράγραφο 6.6. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα ερπητικής λοίμωξης, τα άτομα που εκτέθηκαν θα πρέπει να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας. Σε περίπτωση εμφάνισης πιθανολογούμενων ερπητικών βλαβών, ασθενείς, άτομα του στενού περιβάλλοντος ή πάροχοι υγείας έχουν τη δυνατότητα ελέγχου παρακολούθησης από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας για περαιτέρω χαρακτηρισμό της λοίμωξης.

Ερπητική λοίμωξη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Imlygic

Έχουν αναφερθεί ερπητικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, επιχείλιου έρπητα και ερπητικής κερατίτιδας) και σοβαρά περιστατικά διάχυτων ερπητικών λοιμώξεων σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Imlygic (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα μίας τοπικής ή συστηματικής λοίμωξης που ενδεχομένως σχετίζεται με το Imlygic αναμένεται να είναι παρόμοια με τα συμπτώματα που προκαλούνται από λοιμώξεις από τον HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου.

Τα άτομα με λοίμωξη από τον HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου είναι γνωστό ότι διατρέχουν ισόβιο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής ερπητικής λοίμωξης λόγω επανενεργοποίησης του λανθάνοντος HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμφάνισης συμπτωματικής ερπητικής λοίμωξης λόγω πιθανής επανενεργοποίησης του Imlygic.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ερπητικές λοιμώξεις θα πρέπει να καθοδηγούνται να ακολουθούν τις συνήθειες πρακτικές υγιεινής για να αποφεύγεται η μετάδοση του ιού.

Το talimogene laherparepvec εμφανίζει ευαισθησία στην ακυκλοβίρη. Θα πρέπει να εξεταστούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας με Imlygic πριν χορηγήσετε ακυκλοβίρη ή άλλους αντιϊκούς παράγοντες που ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ερπητικής λοίμωξης. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εάν χορηγούνται συστηματικά ή τοπικά απευθείας στη θέση της ένεσης.

Πληροφορίες για τις ερπητικές βλάβες παρέχονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Κυτταρίτιδα στη θέση της ένεσης

Νέκρωση ή εξέλκωση του καρκινικού ιστού μπορεί να προκύψει μετά τη θεραπεία με Imlygic. Έχουν αναφερθεί κυτταρίτιδα και συστηματική βακτηριακή λοίμωξη. Συνιστώνται προσεκτική φροντίδα της πληγής και προφυλάξεις κατά των λοιμώξεων, ιδιαίτερα εάν η νέκρωση του ιστού έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση ανοιχτών πληγών.

Πλημμελής επούλωση στη θέση της ένεσης

Σε κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί πλημμελής επούλωση στη θέση της ένεσης. Το Imlygic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πλημμελούς επούλωσης σε ασθενείς με υποκείμενους παράγοντες κινδύνου (π.χ. προηγούμενη ακτινοβολία της θέσης της ένεσης ή βλάβες σε σημεία ανεπαρκούς αγγείωσης).

Θα πρέπει να εξεταστούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη του Imlygic πριν συνεχίσετε τη θεραπεία εάν αναπτυχθεί εμμένουσα λοίμωξη ή καθυστερημένη επούλωση.

Μεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάντα

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί μεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων σπειραματονεφρίτιδας, αγγειίτιδας, πνευμονίτιδας, επιδεινούμενης ψωρίασης και λεύκης, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Imlygic.

Θα πρέπει να εξεταστούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη του Imlygic πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία σε ασθενείς με υποκείμενη αυτοάνοση νόσο ή πριν συνεχίσετε τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν μεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάντα.

Πλασματοκύττωμα στη θέση της ένεσης

Έχει αναφερθεί πλασματοκύττωμα κοντά στη θέση της ένεσης μετά τη χορήγηση του Imlygic. Θα πρέπει να εξεταστούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη του Imlygic σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή σε ασθενείς που αναπτύσσουν πλασματοκύττωμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αποφρακτική διαταραχή αεραγωγών

Έχει αναφερθεί αποφρακτική διαταραχή αεραγωγών μετά τη θεραπεία με Imlygic. Θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση ενέσεων σε βλάβες που βρίσκονται κοντά σε μείζονες αεραγωγούς.

Οροαρνητικοί για HSV-1 ασθενείς

Οι ασθενείς που ήταν αρχικά οροαρνητικοί για τον HSV-1 αναφέρθηκε ότι εμφάνισαν μεγαλύτερη επίπτωση πυρεξίας, ριγών και γριπώδους συνδρομής σε σύγκριση με εκείνους που ήταν αρχικά οροθετικοί για τον HSV-1, ιδιαίτερα εντός της περιόδου των πρώτων 6 θεραπειών (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική αιμορραγία λόγω διαδερμικής ενδοηπατικής οδού χορήγησης

Το Imlygic δεν ενδείκνυται για διαδερμική ενδοηπατική οδό χορήγησης. Σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής αιμορραγίας που είχαν ως αποτέλεσμα τη νοσηλεία και τον θάνατο ασθενών που έλαβαν διαδερμικές ενδοηπατικές ενέσεις Imlygic.

Όλοι οι ασθενείς

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει 20 mg σορβιτόλης ανά φιαλίδιο του 1 ml. Η προσθετική επίδραση συγχωρηγούμενων προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η διαιτητική πρόσληψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) θα πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 7,7 mg νατρίου ανά φιαλίδιο του 1 ml, που ισοδυναμεί με 0,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Imlygic. Η ακυκλοβίρη και άλλοι αντιϊικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εάν χορηγούνται συστηματικά ή τοπικά απευθείας στη θέση της ένεσης. Εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με Imlygic πριν χορηγήσετε ακυκλοβίρη ή άλλους αντιϊικούς παράγοντες που ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ερπητικής λοίμωξης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφεύγεται η κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό από λάτεξ κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής για να αποφεύγεται η πιθανότητα μετάδοσης του Imlygic (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες με το talimogene laherparepvec σε εγκύους.

Εάν μία έγκυος έχει λοίμωξη από τον HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου (πρωτοπαθής ή επανενεργοποίηση), υπάρχει πιθανότητα ο ιός να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό, καθώς και κίνδυνος μετάδοσης κατά τη διάρκεια της γέννησης λόγω απελευθέρωσης του ιού. Οι λοιμώξεις από τον HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου έχουν σχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων πολυοργανικής ανεπάρκειας και θανάτου, εάν η ερπητική λοίμωξη μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου μεταδοθεί σε ένα έμβρυο ή νεογνό. Αν και δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα έως σήμερα σχετικά με τις λοιμώξεις από το talimogene laherparepvec σε εγκύους, το έμβρυο ή το νεογνό θα μπορούσε να διατρέχει κίνδυνο εάν το talimogene laherparepvec δρούσε με τον ίδιο τρόπο. Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του talimogene laherparepvec κατά τη διάρκεια της κύησης.

Μπορούν να εμφανιστούν διαπλακουντιακές μεταστάσεις κακοήθους μελανώματος. Λόγω του ότι το talimogene laherparepvec έχει σχεδιαστεί για να εισέρχεται και να αντιγράφεται στον καρκινικό ιστό, θα μπορούσε να υπάρχει κίνδυνος έκθεσης του εμβρύου στο talimogene laherparepvec από καρκινικό ιστό που έχει διαπεράσει τον πλακούντα.

Εάν το Imlygic χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο ή/και το νεογνό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το talimogene laherparepvec απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί / θα αποφευχθεί η θεραπεία με Imlygic, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του talimogene laherparepvec στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το talimogene laherparepvec μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η ζάλη και η κατάσταση σύγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8), οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων έως ότου βεβαιωθούν ότι το talimogene laherparepvec δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του Imlygic αξιολογήθηκε στην κύρια κλινική δοκιμή, όπου 292 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση Imlygic (βλ. παράγραφο 5.1). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Imlygic ήταν 23 εβδομάδες (5,3 μήνες). Είκοσι έξι (26) ασθενείς εκτέθηκαν στο Imlygic για τουλάχιστον ένα έτος.

Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 25\%$) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Imlygic ήταν κόπωση (50,3%), ρίγη (48,6%), πυρεξία (42,8%), ναυτία (35,6%), γριππώδης συνδρομή (30,5%) και πόνος στη θέση της ένεσης (27,7%). Συνολικά, το 98% αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 και άνω ήταν η κυτταρίτιδα (2,1%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθορίστηκαν βάσει κλινικών μελετών σε ασθενείς με μελάνωμα που λάμβαναν θεραπεία με Imlygic σε σύγκριση με θεραπεία με GM-CSF και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας εμφάνισης. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μελάνωμα και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	Κυτταρίτιδα*, Ερπητικές λοιμώξεις**
Όχι συχνές	Λοίμωξη στη θέση της τομής
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές	Καρκινικός πόνος, Μολυσμένο νεόπλασμα
Όχι συχνές	Πλασματοκύττωμα στη θέση της ένεσης*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Περιφερικό οίδημα
Συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Μεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάντα ^{†*}
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Αφυδάτωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Κατάσταση σύγχυσης, Άγχος, Κατάθλιψη, Ζάλη, Αϋπνία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Ερπητική κερατίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	Ωταλγία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Υπέρταση, Ερυθρότητα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	Βήχας
Συχνές	Δύσπνοια , Στοματοφαρυγγικός πόνος, Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
Όχι συχνές	Αποφρακτική διαταραχή αεραγωγών
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Έμετος, Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία
Συχνές	Κοιλιακός πόνος, Κοιλιακή δυσφορία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Λεύκη, Εξάνθημα, Δερματίτιδα
Όχι συχνές	Κοκκιωματώδης δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Μυαλγία, Αρθραλγία, Πόνος στα άκρα
Συχνές	Οσφυαλγία, Άλγος στη βουβωνική χώρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Γριππώδης συνδρομή*, Πυρεξία, Ρίγη, Κόπωση, Άλγος, Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης [§]
Συχνές	Αίσθημα κακουχίας, Πόνος στη μασχάλη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές	Επιπλοκές τραύματος, Έκκριση από τραύμα, Μώλωπας, Άλγος από ιατρική πράξη

[§] Οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης περιλαμβάνουν: τον πολύ συχνό όρο του άλγους της θέσης ένεσης, τους συχνούς όρους του ερυθήματος στη θέση της ένεσης, της αιμορραγίας στη θέση της ένεσης, του οιδήματος στη θέση της ένεσης, της αντίδρασης στη θέση της ένεσης, της φλεγμονής στη θέση της ένεσης, της αποβολής εκκρίματος, του εκκρίματος στη θέση της ένεσης, τον όχι συχνό όρο του αισθήματος θερμού στη θέση της ένεσης.

[†] Μεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάντα περιλαμβάνουν: ασυνήθεις όρους αγγειίτιδας, πνευμονίτιδα επιδεινούμενη ψωρίαση και σπειραματονεφρίτιδα.

* Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

** Ερπητικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου, ενδεικτικά, Στοματικού έρπητα).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάντα

Τα μεσολαβούμενα από το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάντα στην κύρια κλινική δοκιμή περιλάμβαναν ένα περιστατικό επιδεινούμενης ψωρίασης σε έναν ασθενή με προηγούμενο ιστορικό ψωρίασης, ένα περιστατικό πνευμονίτιδας σε έναν ασθενή με προηγούμενο ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ένα περιστατικό αγγειίτιδας και δύο περιστατικά σπειραματονεφρίτιδας εκ των οποίων το ένα παρουσίασε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Πλασματοκύττωμα

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε ένα περιστατικό πλασματοκυττώματος στη θέση της ένεσης σε έναν ασθενή που βρέθηκε ότι πάσχει από πολλαπλό μυέλωμα.

Κυτταρίτιδα

Στην κύρια κλινική δοκιμή (μελέτη 005/05), καταγράφηκαν συμβάντα κυτταρίτιδας ορισμένα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα. Παρόλα αυτά, κανένα δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας με Imlygic. Συνιστώνται προσεκτική φροντίδα της πληγής και προφυλάξεις κατά των λοιμώξεων, ιδιαίτερα εάν η νέκρωση του ιστού έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση ανοιχτών πληγών.

Γριππώδη συμπτώματα

Το ενενήντα τοις εκατό (90%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Imlygic εμφάνισαν γριππώδη συμπτώματα. Η πυρεξία, τα ρίγη και η γριππώδης συνδρομή, τα οποία μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υποχώρησαν σε γενικές γραμμές εντός 72 ωρών. Αυτά τα συμβάντα αναφέρθηκαν συχνότερα εντός της περιόδου των πρώτων 6 θεραπειών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που ήταν αρχικά αρνητικοί για τον HSV-1.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διεξήχθη μια παιδιατρική, φάσης 1 κλινική δοκιμή (μελέτη 20110261) σε 15 παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς ηλικίας από 7 έως ≤ 21 ετών με προχωρημένους όγκους εκτός του κεντρικού συστήματος που επιδέχονταν απευθείας ένεση (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν συνεπή με την υποκείμενη νόσο των ασθενών και το γνωστό προφίλ ασφάλειας του talimogene laherparepvec σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική πείρα σχετικά με την υπερδοσολογία με Imlygic. Δόσεις έως και 4 ml σε συγκέντρωση 10^8 PFU/ml κάθε 2 εβδομάδες έχουν χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς ενδείξεις δοσοπεριοριστικής τοξικότητας. Δεν έχει προσδιοριστεί η μέγιστη δόση που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια. Σε περίπτωση μίας πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας ή ακούσιας ενδοφλέβιας χορήγησης, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, π.χ. με ακυκλοβίρη ή άλλους αντιϊικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4) και υποστηρικτικά μέτρα, ως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματική κυτταρική και γονιδιακή θεραπεία, κωδικός ATC: L01XL02.

Μηχανισμός δράσης

Το talimogene laherparepvec είναι μία ογκολυτική ανοσοθεραπεία που προέρχεται από τον HSV-1. Το talimogene laherparepvec έχει τροποποιηθεί για να αντιγράφεται εντός των όγκων και να παράγει την ανθρώπινη πρωτεΐνη GM-CSF που διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα. Το talimogene laherparepvec προκαλεί την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και την απελευθέρωση των προερχόμενων από τον όγκο αντιγόνων. Πιστεύεται ότι σε συνδυασμό με τον GM-CSF θα προάγουν μία συστηματική αντικαρκινική ανοσολογική απάντηση και μια απάντηση των εκτελεστικών τ-κυττάρων. Ποντικοί που παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση των πρωτοπαθών όγκων τους μετά τη θεραπεία ήταν ανθεκτικοί σε επακόλουθη επαναπρόκληση όγκου.

Οι τροποποιήσεις του talimogene laherparepvec από τον HSV-1 περιλαμβάνουν τη διαγραφή των ICP34.5 και ICP47. Ενώ οι αντιϊκές ανοσολογικές απαντήσεις προστατεύουν τα φυσιολογικά κύτταρα μετά τη λοίμωξη από το talimogene laherparepvec, οι όγκοι έχει καταδειχθεί ότι εμφανίζουν ευαισθησία σε πρόκληση βλάβης και κυτταρικό θάνατο από ιούς HSV-1 με ανεπάρκεια ICP34.5, συμπεριλαμβανομένου του talimogene laherparepvec. Η διαγραφή του ICP47 εμποδίζει τη μείωση

των αντιγονοπαρουσιαστικών μορίων και αυξάνει την έκφραση του γονιδίου US11 του HSV, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την ιική αντιγραφή στα καρκινικά κύτταρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη 005/05

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας Imlygic σε σύγκριση με υποδορίως χορηγούμενο GM-CSF αξιολογήθηκαν σε μία πολυεθνική, ανοιχτή και τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IIIB, IIIC και IV που δεν θεωρείτο χειρουργικά εξαιρέσιμο. Η προηγούμενη συστηματική θεραπεία για το μελάνωμα επιτρεπόταν αλλά δεν ήταν απαιτούμενη. Οι ασθενείς με ενεργό εγκεφαλική μετάσταση, οστική μετάσταση, εκτεταμένη σπλαγχνική νόσο, πρωτοπαθές οφθαλμικό ή βλεννογονικό μελάνωμα, ενδείξεις ανοσοκαταστολής ή οι οποίοι λάμβαναν συστηματική θεραπεία με έναν αντιερπητικό παράγοντα αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Imlygic είτε GM-CSF (N = 436, 295 στο Imlygic, 141 στον GM-CSF). Το Imlygic χορηγείτο μέσω ένεσης εντός της βλάβης σε αρχική συγκέντρωση 10^6 (1 εκατομμύριο) PFU/ml κατά την ημέρα 1, στη συνέχεια σε συγκέντρωση 10^8 (100 εκατομμύρια) PFU/ml κατά την ημέρα 21 και επακολούθως κάθε 2 εβδομάδες σε δόση έως και 4 ml. Ο GM-CSF χορηγείτο υποδορίως σε δόση 125 mcg/m² ημερησίως για 14 ημέρες, στη συνέχεια ακολουθούσε μία περίοδος διακοπής 14 ημερών και το πρόγραμμα αυτό επαναλαμβανόταν.

Για να καταστεί δυνατή η εμφάνιση μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό σύστημα αντικαρκινικών επιδράσεων, οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες ή έως ότου δεν υπήρχαν πλέον βλάβες στις οποίες μπορούσαν να γίνουν ενέσεις. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η θεραπεία έπρεπε να συνεχίζεται παρά την αύξηση του μεγέθους των υπαρχουσών βλαβών ή/και την ανάπτυξη νέων βλαβών, εκτός εάν οι ασθενείς εμφάνιζαν μη αποδεκτή τοξικότητα ή ο ερευνητής πίστευε ότι ήταν προς το συμφέρον του ασθενούς να διακοπεί η θεραπεία ή να λάβει άλλη θεραπεία για το μελάνωμα. Έπειτα από 6 μήνες θεραπείας, οι ασθενείς επρόκειτο να συνεχίσουν την θεραπεία μέχρι την κλινικά σημαντική εξέλιξη της νόσου (δηλ. την εξέλιξη της νόσου που συνδέεται με μείωση στην κατάσταση απόδοσης και/ή εναλλακτική θεραπεία ήταν απαραίτητη κατά την κρίση του ερευνητή). Οι ασθενείς που εμφάνιζαν ανταπόκριση στους 12 μήνες θεραπείας μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία για έως και 6 επιπρόσθετους μήνες. Η μέση (SD) διάρκεια θεραπείας για τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) ήταν 15,76 εβδομάδες (15,79) στο σκέλος του GM-CSF και 26,83 εβδομάδες (18,39) στο σκέλος του Imlygic. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό διατηρούμενης ανταπόκρισης (DRR) [ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR) που διατηρείται συνεχώς για τουλάχιστον 6 μήνες] σύμφωνα με την τυφλοποιημένη κεντρική επιθεώρηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) [PR+CR], τον χρόνο έως την ανταπόκριση, τη διάρκεια της ανταπόκρισης και τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας (χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το πρώτο επεισόδιο κλινικά σημαντικής εξέλιξης της νόσου, χωρίς να υπάρχει ανταπόκριση μετά το συμβάν της εξέλιξης ή έως τον θάνατο).

Η μέση ηλικία ήταν 63 (εύρος: 22 έως 94) έτη, το 26,5% των ασθενών ήταν άνω των 65 ετών και το 23,3% των ασθενών ήταν άνω των 74 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών, το 98%, ήταν καυκάσιοι. Οι άνδρες ασθενείς αποτελούσαν το 57% του πληθυσμού της μελέτης και το 70% των ασθενών είχαν κατάσταση απόδοσης 0 σύμφωνα με την ECOG κατά την έναρξη της μελέτης. Από τους ενταχθέντες ασθενείς, το 22% είχαν νόσο σταδίου IV M1c και το 53% είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για το μελάνωμα όπως χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία με βάση τις κυτοκίνες επιπρόσθετα, των χειρουργικής επέμβασης, επικουρικής θεραπείας ή ακτινοθεραπείας). Συνολικά, το 58% όλων των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν οροθετικοί για τον HSV-1 μη μεταλλαγμένον (φυσιολογικού) τύπου κατά την έναρξη της μελέτης και το 32,6% ήταν οροαρνητικοί. Η ορολογική κατάσταση ως προς τον HSV-1 του υπόλοιπου 9,4% των ασθενών ήταν άγνωστη.

Η διαφορά στο DRR μεταξύ του Imlygic και των GM-CSF στον πληθυσμό ITT ήταν στατιστικά σημαντική (βλ. πίνακα 4) υπέρ του Imlygic.

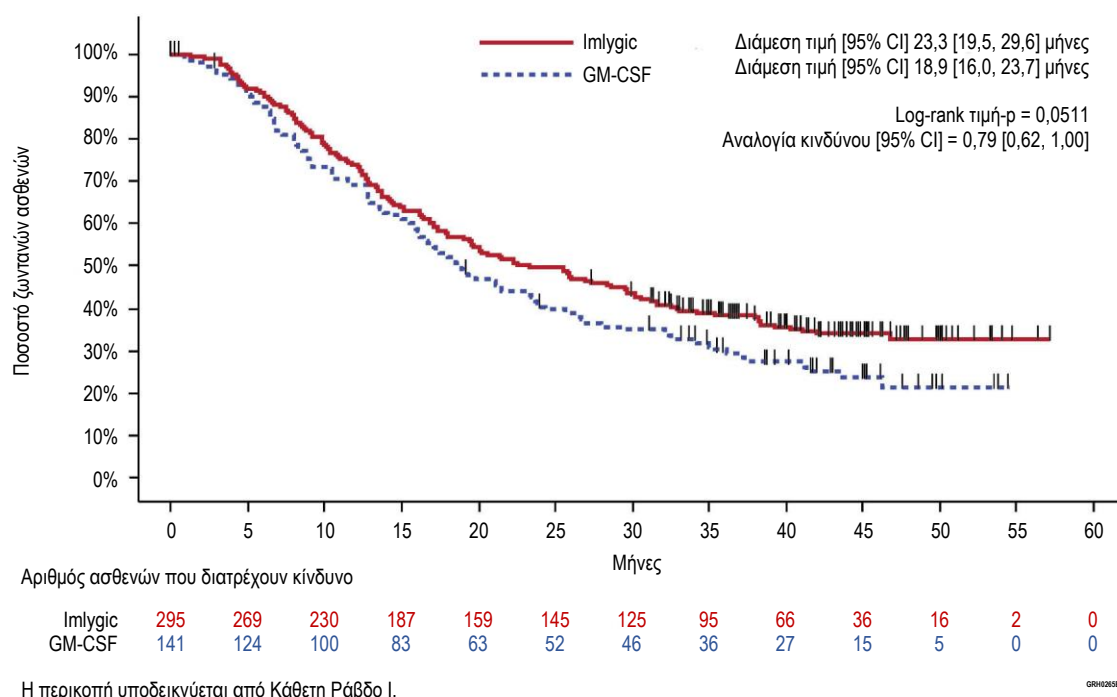
Πίνακας 4. Σύνοψη αποτελεσμάτων για τον πληθυσμό ITT από τη μελέτη 005/05 του Imlygic

	Καταληκτικό σημείο μελέτης	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Ποσοστό διατηρούμενης ανταπόκρισης	Κύριο	16,3% (n = 48) (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 12,1, 20,5) Αναλογία πιθανοτήτων 8,9, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 2,7, 29,2) p < 0,0001	2,1% (n = 3) (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,0, 4,5)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (% CR, % PR)	Δευτερεύον	26,4% (n = 78) (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 21,4%, 31,5%) (10,8% CR, 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,9%, 9,5%) (0,7% CR, 5% PR)
Συνολική επιβίωση	Δευτερεύον	Διάμεση 23,3 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 19,5, 29,6) μήνες HR: 0,79, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,62, 1,00) p = 0,051	Διάμεση 18,9 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 16,0, 23,7) μήνες
Διάρκεια ανταπόκρισης (διατηρούμενη ανταπόκριση κατά την τελευταία αξιολόγηση του όγκου)	Δευτερεύον	Δεν επιτεύχθηκε (Εύρος: > 0,0 έως > 16,8 μήνες) HR: 0,46, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,35, 0,60)	Διάμεση 2,8 μήνες (Εύρος: 1,2 έως > 14,9 μήνες)
Χρόνος έως την ανταπόκριση (διάμεσος)	Δευτερεύον	4,1 μήνες	3,7 μήνες
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας (διάμεσος)	Δευτερεύον	8,2 μήνες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 6,5, 9,9) HR: 0,42, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,32, 0,54)	2,9 μήνες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 2,8, 4,0)

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Imlygic και εμφάνισαν ανταπόκριση, σε 56 (72%) η ανταπόκριση ήταν διατηρούμενη κατά το χρονικό σημείο διεξαγωγής της κύριας ανάλυσης. Από τους ανταποκριθέντες, 42 (54%) εμφάνισαν αύξηση $\geq 25\%$ στο συνολικό μέγεθος των υφιστάμενων βλαβών ή/και ανέπτυξαν νέες βλάβες πριν επιτύχουν τελικά ανταπόκριση.

Σε μία ανάλυση για την αξιολόγηση της συστηματικής δράσης του Imlygic, 27 από τους 79 ασθενείς (34,2%) εμφάνισαν συνολική μείωση $\geq 50\%$ στις μη σπλαγχνικές βλάβες στις οποίες δεν έγινε ένεση του Imlygic και 8 από τους 71 ασθενείς (11,3%) εμφάνισαν συνολική μείωση $\geq 50\%$ στις σπλαγχνικές βλάβες στις οποίες δεν έγινε ένεση του Imlygic.

Εικόνα 4. Διάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (πληθυσμός ITT)



Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και νεότερων ενηλίκων ασθενών.

Διερευνητικές υποομάδες

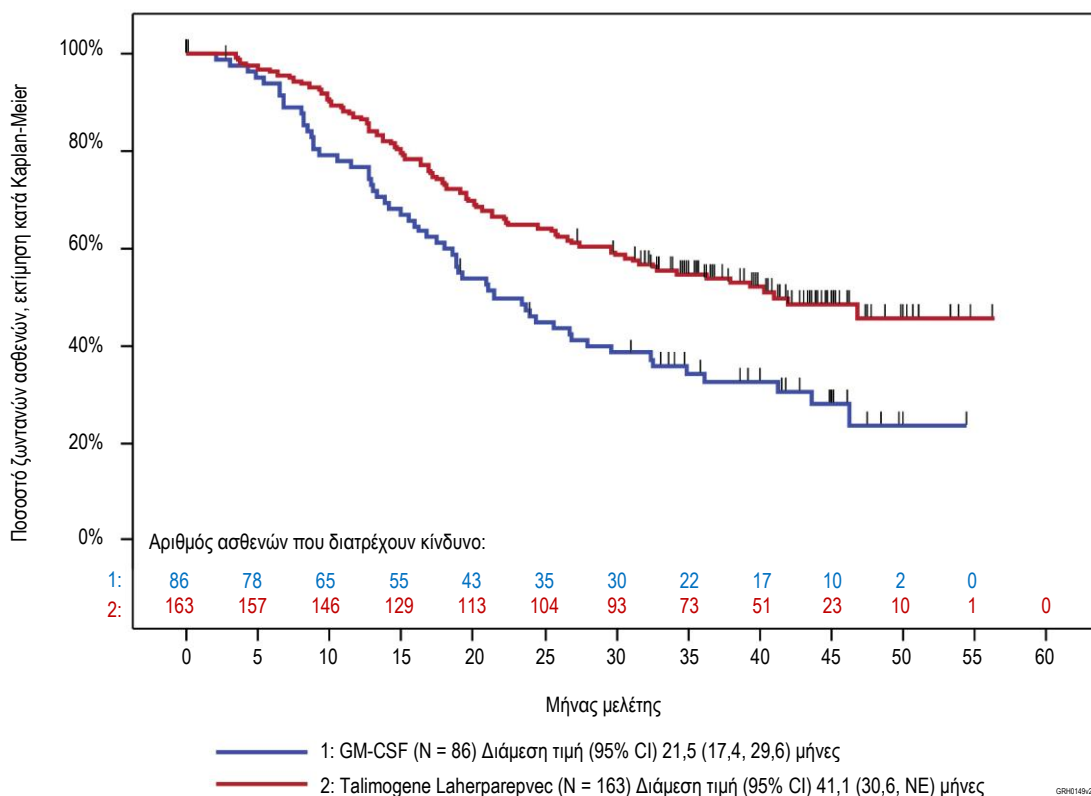
Πραγματοποιήθηκαν επίσης διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για το DRR και τη συνολική επιβίωση ανά στάδιο της νόσου (βλ. εικόνα 5 και πίνακα 5). Αν και η κύρια μελέτη δεν είχε την ισχύ έτσι ώστε να γίνει αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε αυτές τις μεμονωμένες υποομάδες, οι ασθενείς χωρίς σπλαγχνική νόσο αποκόμισαν μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με Imlygic από ό,τι εκείνοι με πιο προχωρημένη νόσο.

Πίνακας 5. Σύνοψη αποτελεσμάτων από τη διερευνητική ανάλυση από τη μελέτη 005/05 του Imlygic

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (αναλογία κινδύνου)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic έναντι GM-CSF
Στάδιο [§] IIIB/IIIC / στάδιο IVM1a (Imlygic, n = 163, GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,40, 0,80),
Στάδιο [§] IVM1B/IVM1C (Imlygic, n = 131, GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,75, 1,52),

[§] Στάδια σύμφωνα με την 6^η έκδοση της American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Εικόνα 5. Εκτίμηση Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά τυχαιοποιημένο σκέλος θεραπείας για το στάδιο ΠΙΒ/ΠΙC / στάδιο IVΜ1a της νόσου (διερευνητική ανάλυση υποομάδας)



Η περικοπή υποδεικνύεται από Κάθετη Ράβδο |
 NE = μη εκτιμήσιμο.

Λόγω της διερευνητικής φύσης της ανάλυσης και βάσει των υπάρχοντων δεδομένων, δεν έχει αποδειχτεί ότι το Imlygic σχετίζεται με αποτέλεσμα στη συνολική επιβίωση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία φάσης 1, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, κλινική δοκιμή αποκλιμάκωσης δόσης (μελέτη 20110261) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του talimogene laherparepvec σε παιδιατρικούς ασθενείς με προχωρημένους όγκους εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος που επιδέχονταν απευθείας ένεση. Συνολικά, 15 παιδιατρικοί και νεαροί ενήλικες ασθενείς ηλικίας από 7 έως ≤ 21 ετών χωρίστηκαν σε δύο κοόρτες. Η κοόρτη A1 (13 ασθενείς ηλικίας από 12 έως ≤ 21 ετών) και η κοόρτη B1 (2 ασθενείς ηλικίας από 7 έως < 12 ετών) έλαβαν talimogene laherparepvec κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το δοσολογικό σχήμα ήταν σύμφωνο με τη συνιστώμενη δόση talimogene laherparepvec για ενήλικες.

Δεκατρείς ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στο σύνολο ανάλυσης δοσοπεριοριστικής τοξικότητας (DLT). Κανένας ασθενής δεν είχε DLT κατά την περίοδο αξιολόγησης της DLT. Συνολικά, όλοι οι ασθενείς (15 ασθενείς, 100,0%) είχαν τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητο συμβάν που προέκυψε από τη θεραπεία και 8 ασθενείς (53,3%) είχαν ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού ≥ 3.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις, το ORR σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια irRC-RECIST ήταν 0% (95% CI: 0,0, 21,8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το talimogene laherparepvec είναι ένας γενετικά τροποποιημένος ιός HSV-1 με ικανότητα αντιγραφής. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική και η βιοκατανομή του καθοδηγούνται από τη θέση της ένεσης εντός της βλάβης, την εκλεκτική αντιγραφή εντός του όγκου και την απελευθέρωση από τον καρκινικό ιστό.

Απορρόφηση

Η κυτταρική πρόσληψη του talimogene laherparepvec πραγματοποιείται μέσω των υποδοχέων του HSV-1 σε όγκους και μη καρκινικά κύτταρα μετά την τοπική ένεση στους όγκους. Καθώς το talimogene laherparepvec χορηγείται με ένεση και αντιγράφεται εντός του όγκου, η βιοδιαθεσιμότητα και η συστηματική συγκέντρωση του talimogene laherparepvec δεν είναι προγνωστικές της δράσης της φαρμακευτικής ουσίας και συνεπώς δεν έχουν αξιολογηθεί.

Μεταβολισμός/αποβολή

Το talimogene laherparepvec αποβάλλεται μέσω γενικών μηχανισμών άμυνας του ξενιστή (π.χ. αυτοφαγία, προσαρμοστικές ανοσολογικές απαντήσεις). Το talimogene laherparepvec αποδομείται μέσω τυπικών ενδογενών καταβολικών οδών των πρωτεϊνών και DNA. Όπως και με άλλες λοιμώξεις από τον HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου, ένα απόθεμα DNA του talimogene laherparepvec σε λανθάνουσα κατάσταση μπορεί να παραμένει σε σώματα νευρωνικών κυττάρων που νευρώνουν τις θέσεις ένεσης. Συνεπώς, η εμφάνιση λανθάνουσας λοίμωξης από το talimogene laherparepvec δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Βιοκατανομή (εντός του οργανισμού) και απελευθέρωση του ιού (απέκκριση/έκκριση)

DNA του talimogene laherparepvec ποσοτικοποιήθηκε με μία υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας ποσοτική ανάλυση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (qPCR) η οποία μπορεί να μη συσχετίζεται με τον κίνδυνο ιικής μολυσματικότητας. Το talimogene laherparepvec ποσοτικοποιήθηκε επίσης σε επιλεγμένα δείγματα ασθενών σε κλινικές μελέτες με τη χρήση αναλύσεων ιικής μολυσματικότητας στις θέσεις ένεσης και σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανών ερπητικών βλαβών.

Κλινική βιοκατανομή, αποβολή και απελευθέρωση

Η βιοκατανομή και η απελευθέρωση του talimogene laherparepvec που χορηγείται εντός της βλάβης διερευνήθηκαν σε μία κλινική μελέτη η οποία μέτρησε το DNA του talimogene laherparepvec στο αίμα, τα ούρα, τη θέση της ένεσης, το εξωτερικό τμήμα του μη διαπερατού επιδέσμου, τον στοματικό βλεννογόνο, την πρωκτογεννητική περιοχή και τις πιθανολογούμενες ερπητικές βλάβες. Εξήντα ασθενείς με μελάνωμα έλαβαν Imlygic με ένεση εντός της βλάβης σε δόση και σχήμα ίδια με εκείνα της κλινικής μελέτης 005/05 (βλ. παράγραφο 5.1). Δείγματα μη διαπερατού επιδέσμου συλλέγονταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δείγματα αίματος και ούρων συλλέγονταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 30 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Δείγματα από τη θέση της ένεσης, τον στοματικό βλεννογόνο και την πρωκτογεννητική περιοχή συλλέγονταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 60 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Δείγματα από πιθανολογούμενες ερπητικές βλάβες συλλέγονταν κάθε φορά που κάποιος ασθενής εμφάνιζε βλάβες με πιθανολογούμενη ερπητική προέλευση. Αν η δοκιμασία qPCR για DNA του talimogene laherparepvec ήταν θετική, τότε διεξαγόταν μια μέθοδος ελέγχου TCID₅₀ για μέτρηση της ιικής μολυσματικότητας. Στους 60 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, τα δεδομένα υποδεικνύουν την παρουσία DNA του talimogene laherparepvec σε όλα τα σημεία κατά τη διάρκεια της μελέτης (βλ. πίνακα 6).

Πίνακας 6. Ασθενείς με ανιχνεύσιμο DNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σωματικό υγρό/σημείο	Ασθενείς με ανιχνεύσιμο DNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας (n = 60)
Αίμα	59 (98%)
Ούρα	19 (32%)

Σωματικό υγρό/σημείο	Ασθενείς με ανιχνεύσιμο DNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας (n = 60)
Θέση της ένεσης	60 (100%)
Εξωτερικό τμήμα του μη διαπερατού επιδέσμου	48 (80%)
Στοματικός βλεννογόνο	8 (13%)
Πρωκτογεννητική περιοχή	5 (19%) ^a

^a Για την πρωκτογεννητική περιοχή, εξετάστηκαν 26 ασθενείς για DNA του Imlygic.

Η αναλογία δειγμάτων και ασθενών με DNA του talimogene laherparepvec ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια του κύκλου 2 της θεραπείας για το αίμα, τα ούρα, τη θέση της ένεσης και τον μη διαπερατό επίδεσμο, υψηλότερη στον κύκλο 1 της θεραπείας για τον στοματικό βλεννογόνο και υψηλότερη στους κύκλους 1 και 2 για την πρωκτογεννητική περιοχή. Μεταξύ των ασθενών με ανιχνεύσιμο DNA του talimogene laherparepvec στο αίμα, τα ούρα, τον στοματικό βλεννογόνο και την πρωκτογεννητική περιοχή, δεν υπήρχαν δείγματα με ανιχνεύσιμο DNA του talimogene laherparepvec 30 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Για ασθενείς με ανιχνεύσιμο DNA σε βλάβες στις οποίες είχε χορηγηθεί ένεση, δεν υπήρχαν δείγματα με ανιχνεύσιμο DNA του talimogene laherparepvec 60 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας.

Συνολικά, 3 από τους 19 ασθενείς με βλάβες με πιθανολογούμενη ερπητική προέλευση είχαν DNA του talimogene laherparepvec σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μετρήθηκε ιική δραστηριότητα σε δείγματα που ήταν θετικά για DNA του talimogene laherparepvec από τη θέση της ένεσης, τον μη διαπερατό επίδεσμο, τον στοματικό βλεννογόνο, την πρωκτογεννητική περιοχή και τις πιθανολογούμενες ερπητικές βλάβες. Δεν ανιχνεύτηκε ιική δραστηριότητα σε δείγματα από τον μη διαπερατό επίδεσμο, τον στοματικό βλεννογόνο, την πρωκτογεννητική περιοχή και τις πιθανολογούμενες ερπητικές βλάβες. Μολυσματικός ιός talimogene laherparepvec ανιχνεύτηκε στη θέση της ένεσης σε 7 (11%) ασθενείς σε πολλαπλά χρονικά σημεία στη μελέτη. Δεν υπήρχαν δείγματα θετικά για ιική μολυσματικότητα μετά τον κύκλο 2 ή μετά το τέλος της θεραπείας.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με τη χρήση του talimogene laherparepvec σε ειδικούς πληθυσμούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε δόσεις έως και 4×10^8 PFU/kg ή 10^7 PFU/δόση (60 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη προτεινόμενη κλινική δόση), εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενες δόσεις του talimogene laherparepvec χορηγούμενες μέσω υποδόριας ένεσης, ενδοφλέβιας ένεσης ή ένεσης εντός της βλάβης ήταν καλά ανεκτές σε ανοσοεπαρκείς ποντικούς, αρουραίους και σκύλους. Δεν παρατηρήθηκαν νευροπαθολογικές ή ανεπιθύμητες νευρολογικές επιδράσεις. Σε μία μελέτη *in vivo* ενδοεγκεφαλικής ένεσης, το talimogene laherparepvec ήταν 10.000 φορές λιγότερο νευρολοιμογόνο σε σύγκριση με εκείνη τη δόση του HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου που έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο των ποντικών στο 50% των περιπτώσεων.

Το talimogene laherparepvec χορηγήθηκε με ένεση σε διάφορους όγκους ξеноμοσχευμάτων σε δόσεις έως και 2×10^8 PFU/kg (30 φορές υψηλότερες από την υψηλότερη προτεινόμενη κλινική δόση) σε ανοσοανεπαρκείς ποντικούς (nude και SCID). Θανατηφόρος συστηματική ιογενής λοίμωξη παρατηρήθηκε σε έως και το 20% των ποντικών nude (με κύρια ανεπάρκεια στη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων) και στο 100% των ποντικών SCID (με απουσία τόσο T-λεμφοκυττάρων όσο και B-λεμφοκυττάρων).

Στις διάφορες μελέτες, παρατηρήθηκε θανατηφόρος διάχυτη ιογενής λοίμωξη στο 14% των ποντικών nude μετά τη θεραπεία με talimogene laherparepvec σε δόσεις που είναι 10 έως 100 φορές υψηλότερες από ό,τι εκείνες που έχουν ως αποτέλεσμα 100% θνησιμότητα με τον HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου.

Μεταλλαξιογένεση

Η ενδεχόμενη γονοτοξικότητα του talimogene laherparepvec δεν έχει αξιολογηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα ή ανθρώπους. Λόγω του ότι ο HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστή, ο κίνδυνος μεταλλαξιογένεσης ενσωμάτωσης με το talimogene laherparepvec είναι αμελητέος.

Καρκινογένεση

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση του talimogene laherparepvec δεν έχει αξιολογηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα ή ανθρώπους. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα για το talimogene laherparepvec και τον HSV-1 μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) τύπου δεν υποδεικνύουν κίνδυνο καρκινογόνου δράσης σε ανθρώπους.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε αρσενικούς ή θηλυκούς αναπαραγωγικούς ιστούς μετά τη θεραπεία ενηλίκων ποντικών σε δόσεις έως και 4×10^8 PFU/kg (60 φορές υψηλότερες, στη βάση PFU/kg, σε σύγκριση με τη μέγιστη κλινική δόση). Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη όταν το talimogene laherparepvec χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης σε εγκύους ποντικών σε δόσεις έως και 4×10^8 (400 εκατομμύρια) PFU/kg (60 φορές υψηλότερες, στη βάση PFU/kg, σε σύγκριση με τη μέγιστη κλινική δόση). Αμελητέες ποσότητες ($< 0,001\%$ των επιπέδων στο αίμα της μητέρας) DNA του talimogene laherparepvec ανιχνεύθηκαν στο αίμα του εμβρύου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο
Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Μυο-ινοσιτόλη
Σορβιτόλη (E420)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια.

Προετοιμασία και φύλαξη πριν από τη χορήγηση

Μετά την απόψυξη, το Imlygic θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μόλις είναι πρακτικά εφικτό.

Το αποψυχθέν Imlygic είναι σταθερό όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασίες 2°C έως 25°C προστατευμένο από το φως στο αρχικό του φιαλίδιο, εντός σύριγγας, ή στο αρχικό του φιαλίδιο ακολουθούμενο από σύριγγα. Μην υπερβαίνετε τους χρόνους αποθήκευσης που καθορίζονται στον πίνακα 7 και πίνακα 8.

Εφ' όσον αποθηκεύεται το αποψυχθέν Imlygic στο αρχικό του φιαλίδιο ακολουθούμενο από σύριγγα:

- Θα πρέπει να διατηρείται το ίδιο εύρος θερμοκρασιών σε όλη τη διάρκεια της αποθήκευσης μέχρι τη χορήγηση.
- Ο χρόνος αποθήκευσης στη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C δεν μπορεί να υπερβεί τις 2 ώρες για 10⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/ml και τις 4 ώρες για 10⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/ml (Βλ. πίνακα 7).
- Ο μέγιστος αθροιστικός χρόνος αποθήκευσης (χρόνος αποθήκευσης εντός φιαλιδίου συν τον χρόνο αποθήκευσης στη σύριγγα) δεν μπορεί να υπερβεί τις διάρκειες που αναγράφονται στον πίνακα 8.

Το Imlygic δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου μετά την απόψυξή του. Απορρίψτε οποιοδήποτε φιαλίδιο ή σύριγγα Imlygic έχει αποψυχθεί και έχει φυλαχθεί για περισσότερο από τον συγκεκριμένο χρόνο κάτωθι.

Πίνακας 7. Μέγιστος χρόνος αποθήκευσης για αποψυχθέν Imlygic σε σύριγγα

	10 ⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/ml	10 ⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/ml
2°C έως 8°C	8 ώρες	8 ώρες
έως 25°C	2 ώρες	4 ώρες

Πίνακας 8. Μέγιστος αθροιστικός χρόνος αποθήκευσης (χρόνος αποθήκευσης εντός φιαλιδίου συν τον χρόνο αποθήκευσης στη σύριγγα) για αποψυχθέν Imlygic

	10 ⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/ml	10 ⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/ml
2°C έως 8°C	24 ώρες	1 εβδομάδα (7 ημέρες)
έως 25°C	12 ώρες	24 ώρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους (-90 °C έως -70 °C).

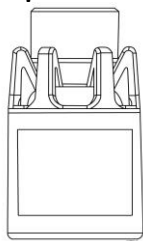
Φυλάσσετε στο κουτί του για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Imlygic διατίθεται ως διάλυμα του ενός ml χωρίς συντηρητικά σε φιαλίδιο μίας χρήσης (πολυμερές κυκλικής ολεφίνης πλαστικής ρητίνης) με πώμα (ελαστομερές χλωροβουτύλιο) και σφράγισμα (αλουμίνιο) με αποσπώμενο καπάκι (πολυπροπυλένιο) σε δύο διαφορετικές μορφές:

Εικόνα 6. Φιαλίδιο μίας χρήσης μόνιμα τοποθετημένο σε διάφανο περίβλημα πλαστικού συμπολυεστέρα



Ή

Εικόνα 7. Φιαλίδιο μίας χρήσης χωρίς διάφανο πλαστικό περίβλημα



Το καπάκι του φιαλιδίου είναι χρωματικά κωδικοποιημένο: στο Imlygic 10⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/ml είναι ανοιχτό πράσινο και στο Imlygic 10⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/ml είναι βασιλικό μπλέ.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απόψυξη φιαλιδίων Imlygic

- Πριν από τη χρήση, αφήστε τα κατεψυγμένα φιαλίδια του Imlygic να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) έως ότου το Imlygic επανέλθει σε υγρή μορφή. Ο χρόνος έως την επίτευξη πλήρους απόψυξης του φιαλιδίου αναμένεται να είναι 30 έως 70 λεπτά, ανάλογα με τη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στροβιλίστε προσεκτικά. ΜΗΝ ανακινήσετε.
- Τα φιαλίδια θα πρέπει να αποψύχονται και να φυλάσσονται στην αρχική συσκευασία έως τη χορήγηση για να προστατεύονται από το φως.

Χειρισμός και χορήγηση

Ακολουθήστε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό και τη χορήγηση, τα μέσα ατομικής προστασίας, τις ακούσιες διαρροές και την απόρριψη αποβλήτων.

- Φορέστε προστατευτική ρόμπα ή εργαστηριακή μπλούζα, γυαλιά ασφαλείας ή μάσκα προσώπου και γάντια κατά την προετοιμασία ή τη χορήγηση του Imlygic. Καλύψτε οποιαδήποτε εκτεθειμένη πληγή πριν από τη χορήγηση. Αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους.
- Μετά τη χορήγηση, αλλάξτε τα γάντια πριν εφαρμόσετε μη διαπερατούς επιδέσμους στις βλάβες στις οποίες έγινε ένεση. Σκουπίστε το εξωτερικό του μη διαπερατού επιδέσμου με ένα τολύπιο εμποτισμένο σε οινόπνευμα. Συνιστάται να κρατάτε καλυμμένες τις θέσεις της ένεσης με αεροστεγή και υδατοστεγή επίδεσμο συνεχώς, εάν αυτό είναι δυνατόν. Για να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο της ιογενούς μετάδοσης, οι ασθενείς θα πρέπει να κρατούν καλυμμένη τη θέση της ένεσης για τουλάχιστον 8 ημέρες από την τελευταία θεραπεία ή περισσότερο εάν η θέση της ένεσης διαρρέει ή εκκρίνει. Συμβουλευστε τους ασθενείς να εφαρμόσουν τον επίδεσμο όπως θα τους καθοδηγήσει ο επαγγελματίας υγείας και να τον αντικαταστήσουν εάν φύγει από τη θέση του.
- Απορρίψτε όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Imlygic (π.χ. φιαλίδιο, σύριγγα, βελόνα, κομμάτι βαμβάκι ή γάζα εάν χρησιμοποιήθηκε) σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες.

Ακούσια έκθεση

- Σε περίπτωση ακούσιας έκθεσης στο Imlygic στον χώρο εργασίας (π.χ. μέσω έκθεσης των ματιών ή των βλεννογόνων σε εκτοξευθέντα σταγονίδια) κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας ή της χορήγησης, ξεπλύνετε με καθαρό νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Σε περίπτωση έκθεσης "σκασμένου" δέρματος ή τρυπήματος από βελόνα, καθαρίστε σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με σαπούνι και νερό ή/και απολυμαντικό.

- Αντιμετωπίστε όλες τις διαρροές του Imlygic με έναν ιοκτόνο παράγοντα και απορροφητικά υλικά.
- Συμβουλευστε τους ασθενείς να τοποθετούν τις χρησιμοποιημένες επιδέσεις και τα υλικά καθαρισμού σε μία σφραγισμένη πλαστική σακούλα, καθώς μπορεί να είναι μολυσμένα, και να απορρίπτουν τη σακούλα στα οικιακά απορρίμματα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Νοεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Η.Π.Α.

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται

στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Imlygic στην αγορά σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και την παρουσίαση του προγράμματος εκπαίδευσης και ελεγχόμενης διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των διαδικασιών διανομής και οποιαδήποτε άλλη όψη του προγράμματος, με την Εθνική Εγκριτική Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην πληροφόρηση σχετικά με τους σημαντικούς κινδύνους που συνδέονται με το Imlygic:

- Ερπητική λοίμωξη που εμφανίζεται σε ολόκληρο το σώμα (διάχυτη ερπητική λοίμωξη) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (σε εκείνους με οποιαδήποτε συγγενή ή επίκτητη κυτταρική και/ή χυμική ανοσολογική ανεπάρκεια π.χ. HIV/AIDS, λευχαιμία, λέμφωμα, κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια, ή εκείνους που χρειάζονται υψηλές δόσεις στεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών μέσων)
- Έκθεση λόγω ατυχήματος Επαγγελματιών Υγείας (ΕΥ) στο Imlygic
- Διάχυση του Imlygic σε άτομα στενής επαφής ή παρόχους υγείας μετά από άμεση επαφή με σημείο βλάβης που έχει γίνει ένεση ή σωματικά υγρά
- Συμπτωματική λοίμωξη έρπητα λόγω λανθάνουσας κατάστασης και επανενεργοποίησης του Imlygic ή έρπητα (μη μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) HSV-1) σε ασθενείς
- Ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς) που λαμβάνουν θεραπεία με Imlygic και υποφέρουν από συνοδό λοίμωξη
- Συνδυασμός με άλλες θεραπείες όπως χημειοθεραπεία ή ανοσοκατασταλτικά μέσα
- Έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου θα κυκλοφορήσει το Imlygic, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν και να χρησιμοποιήσουν το Imlygic έχουν πρόσβαση σε/ τους έχει δοθεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Πακέτο πληροφόρησης ασθενή

Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενή
- **Ο Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας** θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Πληροφορίες για τον κίνδυνο ερπητικής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Imlygic
 - Πληροφορίες για τον κίνδυνο διάχυσης ερπητικής λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με Imlygic
 - Συστάσεις σχετικά με την έκθεση επαγγελματιών υγείας λόγω ατυχήματος στο Imlygic
 - Να φορούν πάντα προστατευτική ποδιά/ποδιά εργαστηρίου, γυαλιά ασφαλείας και γάντια ενώ προετοιμάζουν ή χορηγούν το Imlygic

- Να αποφεύγουν την επαφή με το δέρμα, τα μάτια, τις βλεννώδεις μεμβράνες και την απευθείας επαφή χωρίς γάντια με βλάβες που έχουν υποβληθεί σε ένεση ή με σωματικά υγρά των ασθενών σε θεραπεία
 - Οδηγίες για πρώτες βοήθειες μετά από έκθεση λόγω ατυχήματος
 - Οι ανοσοκατασταλμένοι και έγκυοι επαγγελματίες υγείας δεν θα πρέπει να προετοιμάζουν και να χορηγούν Imlygic
 - Συστάσεις σχετικά με την μετάδοση λόγω ατυχήματος του Imlygic από τον ασθενή σε άτομο που έρχεται σε στενή επαφή ή ΕΥ
 - Οδηγίες για το πώς να συμπεριφερθεί μετά από την χορήγηση/μετάδοση λόγω ατυχήματος και πως και πόσο συχνά θα πρέπει να αλλάζει τον επίδεσμο και ποιος δεν θα πρέπει να αλλάζει τον επίδεσμο
 - Οδηγίες για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου έκθεσης του αίματος και των σωματικών υγρών σε άτομα στενής επαφής κατά τη διάρκεια θεραπείας με Imlygic έως και 30 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση του Imlygic. Οι ακόλουθες δραστηριότητες θα πρέπει να αποφεύγονται:
 - Σεξουαλική πράξη χωρίς τη χρήση προφυλακτικού από λάτεξ
 - Φιλί εάν οποιοσδήποτε από τους δύο έχει ανοιχτό στοματικό εξέλκωμα
 - Κοινή χρήση μαχαιροπήρουνων, κουζινικών σκευών και δοχείων πόσης
 - Κοινή χρήση βελόνας ένεσης, ξυραφιών και οδοντόβουρτσας
 - Επαρκής απομάκρυνση αποβλήτων και απολύμανσης, ακολουθώντας τις συστάσεις για τα βιολογικώς επικίνδυνα απόβλητα
 - Πληροφορίες για την χρήση του Imlygic κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
 - Οδηγίες για τη διαχείριση πιθανών ανεπιθύμητων συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης της καταγραφής του αριθμού παρτίδας κατά την αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών
- **Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενή** θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ΕΥ που χορηγούν θεραπεία σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Imlygic
 - Στοιχεία επικοινωνίας του γιατρού που συνταγογραφεί το Imlygic
 - Λεπτομέρειες για την ημερομηνία έναρξης θεραπείας με Imlygic, αριθμό παρτίδας, ημερομηνία χορήγησης, παρασκευαστή του προϊόντος και κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας
 - Πληροφορίες για τις ερπητικές αλλοιώσεις
 - Το πακέτο πληροφόρησης του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει:
 - Φύλλο Οδηγιών του χρήστη
 - Οδηγό ασθενή/φροντιστή και ατόμων σε στενή επαφή
 - **Ο οδηγός ασθενή/φροντιστή και ατόμων σε στενή επαφή** θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Μια περιγραφή των σημαντικών κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση του Imlygic
 - Οδηγίες για το πώς θα συμπεριφερθεί μετά από την χορήγηση/μετάδοση λόγω ατυχήματος και πως και πόσο συχνά θα πρέπει να αλλάζει τον επίδεσμο και ποιος δεν θα πρέπει να αλλάζει τον επίδεσμο
 - Πληροφορίες για τα σημεία και συμπτώματα των κινδύνων ερπητικών λοιμώξεων
 - Πληροφορίες για τη χρήση του Imlygic κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
 - Συστάσεις σχετικά με την μετάδοση λόγω ατυχήματος του Imlygic από τον ασθενή σε άτομα στενής επαφής ή ΕΥ
 - Οδηγίες για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου έκθεσης του αίματος και των σωματικών υγρών σε άτομα στενής επαφής κατά τη διάρκεια θεραπείας με Imlygic έως και 30 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση του Imlygic. Οι ακόλουθες δραστηριότητες θα πρέπει να αποφεύγονται:
 - Σεξουαλική πράξη χωρίς τη χρήση προφυλακτικού από λάτεξ
 - Φιλί εάν οποιοσδήποτε από τους δύο έχει ανοιχτό στοματικό εξέλκωμα
 - Κοινή χρήση μαχαιροπήρουνων, κουζινικών σκευών και δοχείων πόσης
 - Κοινή χρήση βελόνας ένεσης, ξυραφιών και οδοντόβουρτσας

- Επαρκή απομάκρυνση αποβλήτων και απολύμανσης, ακολουθώντας τις συστάσεις για τα βιολογικώς επικίνδυνα απόβλητα
- Οδηγίες για την συμπεριφορά μετά από μετάδοση λόγω ατυχήματος

Το πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής στοχεύει στη διαχείριση της εφοδιαστικής αλυσίδας του προϊόντος για να διασφαλιστεί ότι παρατηρούνται οι απαιτήσεις της κρίας αποθήκευσης και για να ελεγχθεί η διανομή του Imlygic σε εξουσιοδοτημένα κέντρα και έως στους ασθενείς.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος που θα κυκλοφορήσει το Imlygic, θα υπάρχει σύστημα με στόχο τον έλεγχο της διανομής του Imlygic εκτός του ελέγχου του που θα εξασφαλίζεται μέσω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Οι ακόλουθες απαιτήσεις πρέπει να πληρούνται από τη διάθεση του προϊόντος:

- Επαρκώς εκπαιδευμένοι και έμπειροι ΕΥ ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης καθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς, τους ΕΥ και τα άτομα σε στενή επαφή με τους ασθενείς
- Εκπαιδευμένοι ΕΥ και υποστηρικτικό προσωπικό σχετικά με την ασφάλεια και κατάλληλη αποθήκευση, χειρισμό και χορήγηση του Imlygic, και κλινική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Imlygic
- Να δοθούν προσδιορισμένες πληροφορίες ασφάλειας στους ασθενείς και να επικοινωνηθεί η σημαντικότητα του διαμοιρασμού αυτών των πληροφοριών στις οικογένειες και τους φροντιστές τους
- Οι εκπαιδευμένοι ΕΥ να καταγράφουν τον αριθμό παρτίδας στο διάγραμμα πληροφοριών του ασθενούς και στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς για όλες τις ενέσεις και να δίνεται ο αριθμός παρτίδας κατά την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imlygic 10⁶ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα
talimogene laherparepvec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml του διαλύματος 1×10^6 (1 εκατομμύριο) μονάδων σχηματισμού πλακών (PFU) του talimogene laherparepvec.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, μυο-ινοσιτόλη, σορβιτόλη (E420), ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοβλαβική χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους -90 °C έως -70 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1064/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Imlygic 10⁶ PFU/ml ενέσιμο
talimogene laherparepvec
Ενδοβλαβική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imlygic 10⁸ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα
talimogene laherparepvec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml του διαλύματος 1×10^8 (100 εκατομμύριο) μονάδων σχηματισμού
πλακών (PFU) του talimogene laherparepvec.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο,
μυο-ινοσιτόλη, σορβιτόλη (E420), ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοβλαβική χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους -90 °C έως -70 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς.
Κάθε αξιοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1064/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Imlygic 10⁸ PFU/ml ενέσιμο
talimogene laherparepvec
Ενδοβλαβική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Imlygic 10⁶ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα

Imlygic 10⁸ μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ενέσιμο διάλυμα
talimogene laherparepvec

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί (γιατρό ή νοσοκόμο).
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενή. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτήν.
- Να δείχνετε πάντα την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενή στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας όταν τους επισκέπτεστε ή αν πάτε στο νοσοκομείο.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Imlygic και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imlygic
3. Πώς χορηγείται το Imlygic
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imlygic
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Imlygic και ποια είναι η χρήση του

Το Imlygic χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με έναν τύπο καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα, ο οποίος έχει εξαπλωθεί στο δέρμα ή τους λεμφαδένες, όταν η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί επιλογή.

Το δραστικό συστατικό του Imlygic είναι το talimogene laherparepvec. Πρόκειται για μία εξασθενημένη μορφή του ιού του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1), ο οποίος αποκαλείται συνήθως ιός του επιχείλιου έρπητα. Για να δημιουργηθεί το Imlygic από τον HSV-1, ο ιός έχει τροποποιηθεί προκειμένου να πολλαπλασιάζεται πιο αποτελεσματικά στους όγκους από ό,τι στα φυσιολογικά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των μολυσμένων καρκινικών κυττάρων. Το φάρμακο αυτό δρα επίσης βοηθώντας το ανοσοποιητικό σας σύστημα να αναγνωρίζει και να καταστρέφει όγκους σε ολόκληρο το σώμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imlygic

Δεν θα σας χορηγηθεί Imlygic:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο talimogene laherparepvec ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί σας έχει πει ότι το ανοσοποιητικό σύστημά σας είναι σοβαρά εξασθενημένο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Απειλητική για τη ζωή ερπητική λοίμωξη

Μπορεί να εμφανιστεί απειλητική για τη ζωή ερπητική λοίμωξη συμπεριλαμβανομένης της εξάπλωσης σε σημείο του σώματος που απέχει από τη θέση της ένεσης (διάχυτη ερπητική λοίμωξη). Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί. Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί εάν έχετε ή είχατε ποτέ στο παρελθόν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, εάν πάσχετε από HIV/AIDS, καρκίνο του αίματος ή του μυελού των οστών ή εάν παίρνετε στεροειδή ή άλλα φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, επειδή μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ερπητικής λοίμωξης.

Ακούσια εξάπλωση του Imlygic σε εσάς ή σε άλλους

Το Imlygic μπορεί να εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματός σας ή σε άλλα άτομα μέσω άμεσης επαφής με τα σωματικά υγρά σας ή τις θέσεις ένεσης.

Θα πρέπει να κάνετε τα ακόλουθα για να αποφύγετε την εξάπλωση του Imlygic σε άλλα σημεία του σώματός σας ή στα άτομα του στενού περιβάλλοντός σας (τα άτομα του στενού περιβάλλοντος περιλαμβάνουν τα μέλη της οικογένειας, φροντιστές, σεξουαλικούς συντρόφους ή κάποιο άτομο με το οποίο μοιράζεστε το ίδιο κρεβάτι):

- Αποφεύγετε την άμεση επαφή μεταξύ των θέσεων ένεσης ή των σωματικών υγρών σας (π.χ. αίμα ή ούρα) και των ατόμων του στενού περιβάλλοντός σας (π.χ. χρησιμοποιείτε προφυλακτικά από λάτεξ κατά τη σεξουαλική επαφή, αποφεύγετε τα φιλά με τα άτομα του στενού περιβάλλοντός σας εάν οποιοσδήποτε από τους δύο σας έχει κάποια ανοιχτή πληγή στο στόμα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με αυτό το φάρμακο και για έως και 30 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης σας.
- Αποφεύγετε να αγγίζετε ή να ξύνετε τις θέσεις ένεσης.
- Διατηρείτε τις θέσεις ένεσης καλυμμένες με αεροστεγείς και υδατοστεγείς επιδέσμους συνεχώς. Εφαρμόζετε τον επίδεσμο σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί. Εάν ο επίδεσμος χαλαρώσει ή φύγει από τη θέση του, αντικαταστήστε τον αμέσως με έναν καθαρό επίδεσμο.
- Τοποθετείτε όλους τους χρησιμοποιημένους επιδέσμους και τα υλικά καθαρισμού σε μία σφραγισμένη πλαστική σακούλα και απορρίπτετέ τα στα οικιακά απορρίμματα.

Θα πρέπει να πείτε στα άτομα του στενού περιβάλλοντός σας:

- Να αποφεύγουν την άμεση επαφή με τα σωματικά υγρά σας ή τις θέσεις ένεσης.
- Να φορούν γάντια όταν αλλάζουν την επίδεσή σας.

Εάν τα άτομα του στενού περιβάλλοντός σας εκτεθούν ακουσίως στο Imlygic, θα πρέπει να καθαρίσουν την εκτεθείσα περιοχή του σώματός τους με σαπούνι και νερό ή/και ένα απολυμαντικό. Εάν αναπτύξουν σημεία ή συμπτώματα ερπητικής λοίμωξης, θα πρέπει να τους ζητήσετε να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί. Εάν υπάρχει υποψία εμφάνισης ερπητικών βλαβών (φουσκάλες ή φυσαλίδες), ασθενείς ή άτομα του στενού περιβάλλοντος έχουν τη δυνατότητα ελέγχου παρακολούθησης από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας για περαιτέρω χαρακτηρισμό της λοίμωξης. Συζητήστε με τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί.

Άτομα του στενού περιβάλλοντος που είναι έγκυοι ή έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και νεογνά

Διασφαλίστε ότι τα άτομα του στενού περιβάλλοντός σας που είναι έγκυοι ή έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα δεν αγγίζουν τις θέσεις ένεσης, τους χρησιμοποιημένους επιδέσμους και τα υλικά καθαρισμού. Διατηρείτε τους χρησιμοποιημένους επιδέσμους και τα υλικά καθαρισμού μακριά από νεογνά.

Ερπητική λοίμωξη

Μπορεί να εμφανιστεί επιχείλιος έρπης ή κάποια πιο σοβαρή ερπητική λοίμωξη κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Imlygic. Τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία με Imlygic μπορεί να είναι τα ίδια με εκείνα των ερπητικών λοιμώξεων και περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, πόνο, αίσθημα καύσου ή μυρμήγκιασμα σε μία φουσκάλα γύρω από το στόμα, τα γεννητικά όργανα, τα δάχτυλα ή τα αυτιά, πόνο στα μάτια, ευαισθησία στο φως, εκκρίσεις από τα μάτια ή θολή όραση, αδυναμία στα άνω ή τα κάτω άκρα, υπερβολική υπνηλία και διανοητική σύγχυση. Εάν παρουσιάσετε αυτά τα σημεία ή οποιαδήποτε νέα συμπτώματα, θα πρέπει να ακολουθήσετε τις συνήθειες πρακτικές υγιεινής για να αποφύγετε τη μετάδοση του ιού σε άλλους. Εάν υπάρχει υποψία εμφάνισης ερπητικών βλαβών (φουσκάλες ή φουσαλίδες), ασθενείς ή άτομα του στενού περιβάλλοντος έχουν τη δυνατότητα ελέγχου παρακολούθησης από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας για περαιτέρω χαρακτηρισμό της λοίμωξης. Συζητήστε με τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί.

Λοίμωξη και καθυστερημένη επούλωση στη θέση ένεσης

Το Imlygic μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη στη θέση της ένεσης. Τα σημεία και τα συμπτώματα της λοίμωξης περιλαμβάνουν πόνο, ερυθρότητα, αίσθημα θερμού, πρήξιμο, εκκρίσεις ή πληγή (έλκος), πυρετό και ρίγη. Η επούλωση στη θέση της ένεσης μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από το φυσιολογικό. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Αυτοάνοσες αντιδράσεις

Το Imlygic μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοσες αντιδράσεις (μία υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού). Ορισμένα από τα άτομα που παίρνουν αυτό το φάρμακο έχουν αναπτύξει φλεγμονή στους νεφρούς (σπειραματονεφρίτιδα), στένωση ή αποκλεισμό των αιμοφόρων αγγείων (αγγειίτιδα), διόγκωση των πνευμόνων (πνευμονίτιδα), επιδεινούμενη δερματική απολέπιση (ψωρίαση) και αποχρωματισμό περιοχών του δέρματος (λεύκη). Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί εάν έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου.

Πλασματοκύττωμα

Το Imlygic μπορεί να προκαλέσει συγκέντρωση καρκινικών λευκοκυττάρων στη θέση της ένεσης ή κοντά σε αυτή (πλασματοκύττωμα). Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί εάν έχετε ιστορικό καρκίνου του αίματος, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος.

Δυσκολία στην αναπνοή

Εάν έχετε όγκο στον αυχένα σας, ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί μπορεί να σας προειδοποιήσει ότι μπορεί να εμφανίσετε συμπίεση των αεραγωγών σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ασθενείς χωρίς προηγούμενη ερπητική λοίμωξη

Εάν δεν είχατε εμφανίσει ποτέ στο παρελθόν ερπητική λοίμωξη, μπορεί να είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε πυρετό, ρίγη και γριππώδη συνδρομή εντός της περιόδου των πρώτων 6 θεραπειών.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Imlygic έχει μελετηθεί σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες ηλικίας από 7 έως ≤ 21 ετών με προχωρημένους όγκους εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος που επιδέχονταν απευθείας ένεση. Η χρήση του Imlygic δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών.

Άλλα φάρμακα και Imlygic

Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων όπως η ακυκλοβίρη, για τη θεραπεία ή την πρόληψη των ερπητικών λοιμώξεων. Η ακυκλοβίρη και άλλες αντιϊκές θεραπείες μπορεί να μειώσουν τις επιδράσεις του Imlygic.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί σε περίπτωση που:

- νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή
- σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί θα προσδιορίσει εάν το Imlygic είναι κατάλληλο για σας.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Το Imlygic μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυοι θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imlygic. Μιλήστε με τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Δεν είναι γνωστό εάν το Imlygic περνά μέσα στο μητρικό γάλα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Εκείνος θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να σταματήσετε τον θηλασμό ή να σταματήσετε να παίρνετε το Imlygic, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Imlygic για σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Όταν λαμβάνετε θεραπεία με Imlygic, μπορεί να εμφανίσετε συμπτώματα όπως ζάλη ή σύγχυση. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, έως ότου βεβαιωθείτε ότι αυτό το φάρμακο δεν έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις σε σας.

Το Imlygic περιέχει νάτριο και σορβιτόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει 7,7 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε κάθε φιαλίδιο του 1 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 20 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο του 1 ml.

3. Πώς χορηγείται το Imlygic

Αυτό το φάρμακο χορηγείται σε μονάδα υγειονομικής περίθαλψης υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας. Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι έως και 4 ml του Imlygic σε συγκέντρωση 10^6 (1 εκατομμύριο) PFU/ml. Οι επακόλουθες δόσεις θα είναι σε επίπεδα έως και 4 ml του Imlygic σε συγκέντρωση 10^8 (100 εκατομμύρια) PFU/ml.

Ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί θα κάνει την ένεση αυτού του φαρμάκου απευθείας στον όγκο (ή στους όγκους) σας με μια βελόνα και μια σύριγγα. Η δεύτερη ένεση θα σας χορηγηθεί 3 εβδομάδες μετά την πρώτη ένεση. Στη συνέχεια, θα σας χορηγούνται ενέσεις κάθε 2 εβδομάδες για όσο διάστημα συνεχίζετε να έχετε τον όγκο (ή τους όγκους).

Ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί θα αποφασίζει σε ποιον όγκο (ή όγκους) θα κάνει ένεση, ενώ μπορεί να μην κάνει ένεση σε κάθε όγκο. Το μέγεθος των υφιστάμενων όγκων σας μπορεί να αυξηθεί, ενώ θα μπορούσαν να εμφανιστούν νέοι όγκοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Imlygic.

Η αναμενόμενη διάρκεια της θεραπείας σας με Imlygic θα είναι τουλάχιστον 6 μήνες ή και περισσότερο.

Εάν δεν πάρετε μία δόση του Imlygic

Είναι σημαντικό να τηρείτε όλα τα ραντεβού σας για τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί τότε θα πρέπει να προγραμματιστεί η επόμενη δόση σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Η διατήρηση των πληγών καθαρών και καλυμμένων με επίδεσμο μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια (κυτταρίτιδα) στη θέση της ένεσης.

χει παρατηρηθεί γριπώδης συνδρομή, πυρετός και ρίγος σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Imlygic. Αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν σε γενικές γραμμές εντός των πρώτων 72 ωρών μετά τη θεραπεία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Imlygic:

Πολύ συχνές (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πρήξιμο ιστών (περιφερικό οίδημα)
- Πονοκέφαλος
- Βήχας
- Έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία), επώδυνες/πρησμένες αρθρώσεις (αρθραλγία), πόνος στα άκρα
- Γριπώδης συνδρομή, πυρετός (πυρεξία), ρίγη, κόπωση, πόνος
- Πόνος, ερυθρότητα, αιμορραγία, πρήξιμο, φλεγμονή, εκκρίσεις και αίσθημα θερμού στη θέση της ένεσης

Συχνές (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη που προκαλείται από βακτήρια (κυτταρίτιδα), επιχείλιος έρπης
- Καρκινικός πόνος, μολυσμένος όγκος
- Εξάντληση, πονοκέφαλοι, ζάλη και ωχρότητα (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων - αναιμία)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα:
 - πυρετός, κόπωση, απώλεια βάρους, μυαλγία και αρθραλγία (στένωση ή αποκλεισμός των αιμοφόρων αγγείων - αγγειίτιδα)
 - δύσπνοια, βήχας, κόπωση, απώλεια όρεξης, ακούσια απώλεια βάρους (φλεγμονή των πνευμόνων - πνευμονίτιδα)
 - αύξηση σε δερματικές κηλίδες που είναι ξηρές, κόκκινες και καλύπτονται από ασημί φολίδες (επιδείνωση της απολέπισης του δέρματος - επιδείνωση ψωρίασης)
 - ούρα χρώματος ροζ ή σκούρου καφέ, αφρώδη ούρα, υψηλή αρτηριακή πίεση, κατακράτηση υγρών (φλεγμονή των νεφρών - σπειραματονεφρίτιδα)
- Αφυδάτωση
- Σύγχυση, άγχος, κατάθλιψη, ζάλη, δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Πόνος στα αυτιά, τον λαιμό, την κοιλιακή χώρα, τη βουβωνική χώρα, τη μέση και τις μασχάλες

- Ταχύτερος καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας (ταχυκαρδία)
- Πόνος, οίδημα, θερμότητα και ευαισθησία σε ένα πόδι ή χέρι λόγω ενός θρόμβου αίματος σε μια φλέβα (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), ερυθρότητα στο πρόσωπο
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
- Κοιλιακές ενοχλήσεις
- Αποχρωματισμός περιοχών του δέρματος (λεύκη), εξάνθημα, φλεγμονή του δέρματος (δερματίτιδα)
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- Απώλεια σωματικού βάρους
- Επιπλοκή στις πληγές, εκκρίσεις, μώλωπες (εκχύμωση), πόνος μετά τη διαδικασία

Όχι συχνές (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα):

- Λοίμωξη στη θέση της τομής
- Όγκος από καρκινικά λευκοκύτταρα που αναπτύσσεται στη θέση της ένεσης ή κοντά σε αυτή (πλασματοκύττωμα)
- Οφθαλμική λοίμωξη που προκαλείται από έρπητα (ερπητική κερατίτιδα)
- Συμπίεση αεραγωγών (διαταραχή απόφραξης αεραγωγών)
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Imlygic

Το Imlygic θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στη μονάδα υγειονομικής περίθαλψης.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά από την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης στην ετικέτα και στο φιαλίδιο μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους -90 °C έως -70 °C.

Φυλάσσετε στο κουτί του για να προστατεύεται από το φως.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να ακολουθείτε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Imlygic

- Η δραστική ουσία είναι το talimogene laherparepvec.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 αφαιρούμενο ml διαλύματος σε ονομαστική συγκέντρωση 1×10^6 (1 εκατομμύριο) μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml ή 1×10^8 (100 εκατομμύρια) PFU/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι διυδρικό φωσφορικό δινάτριο, διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, μυο-ινοσιτόλη, σορβιτόλη (E420), ενέσιμο ύδωρ (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Imlygic και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Imlygic είναι ένα διαυγές έως ημιδιαυγές (10^6 PFU/ml) ή ημιδιαυγές έως αδιαφανές (10^8 PFU/ml) υγρό. Παρέχεται ως διάλυμα 1 ml χωρίς συντηρητικά σε φιαλίδιο μίας χρήσης (πολυμερές κυκλικής ολεφίνης πλαστικής ρητίνης) με πώμα (ελαστομερές χλωροβουτύλιο) και σφράγισμα (αλουμίνιο) με αποσπώμενο καπάκι (πολυπροπυλένιο).

Το καπάκι του φιαλιδίου είναι χρωματικά κωδικοποιημένο: στο Imlygic 10^6 PFU/ml είναι ανοιχτό πράσινο και στο Imlygic 10^8 PFU/ml είναι βασιλικό μπλέ.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς. Κατά την προετοιμασία ή τη χορήγηση του talimogene laherparepvec θα πρέπει να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας (π.χ. προστατευτική ποδιά ή ποδιά εργαστηρίου, γυαλιά ασφαλείας ή προσωπίδα και γάντια).

Μετά τη χορήγηση, αλλάξτε τα γάντια πριν εφαρμόσετε μη διαπερατούς επιδέσμους στις βλάβες στις οποίες έγινε ένεση. Σκουπίστε το εξωτερικό του μη διαπερατού επιδέσμου με ένα τολύπιο εμποτισμένο σε οινόπνευμα. Συνιστάται να κρατάτε καλυμμένες τις θέσεις της ένεσης με αεροστεγή και υδατοστεγή επίδεσμο συνεχώς, εάν αυτό είναι δυνατόν.

Απόψυξη φιαλιδίων Imlygic

- Πριν από τη χρήση, αφήστε τα κατεψυγμένα φιαλίδια του Imlygic να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) έως ότου το Imlygic επανέλθει σε υγρή μορφή. Ο χρόνος έως την επίτευξη πλήρους απόψυξης του φιαλιδίου αναμένεται να είναι 30 έως 70 λεπτά, ανάλογα με τη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στροβιλίστε προσεκτικά. ΜΗΝ ανακινήσετε.
- Τα φιαλίδια θα πρέπει να αποψύχονται και να φυλάσσονται στο κουτί τους έως τη χορήγηση για να προστατεύονται από το φως.

Μετά την απόψυξη

- Μετά την απόψυξη, το Imlygic θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μόλις είναι πρακτικά εφικτό.
- Το αποψυχθέν Imlygic είναι σταθερό όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασίες 2°C έως 25°C προστατευμένο από το φως στο αρχικό του φιαλίδιο, εντός σύριγγας, ή στο αρχικό του φιαλίδιο ακολουθούμενο από σύριγγα. Μην υπερβαίνετε τους χρόνους αποθήκευσης που καθορίζονται στον πίνακα 1 και πίνακα 2.
- Εφόσον αποθηκεύεται το αποψυχθέν Imlygic στο αρχικό του φιαλίδιο ακολουθούμενο από σύριγγα:
 - Θα πρέπει να διατηρείται το ίδιο εύρος θερμοκρασιών σε όλη τη διάρκεια της αποθήκευσης μέχρι τη χορήγηση.
 - Ο χρόνος αποθήκευσης στη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C δεν μπορεί να υπερβεί τις 2 ώρες για 10⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/ml και τις 4 ώρες για 10⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/ml (Βλ. πίνακα 1).
 - Ο μέγιστος αθροιστικός χρόνος αποθήκευσης (χρόνος αποθήκευσης εντός φιαλιδίου συν τον χρόνο αποθήκευσης στη σύριγγα) δεν μπορεί να υπερβεί τις διάρκειες που αναγράφονται στον πίνακα 2.
- Το Imlygic δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου μετά την απόψυξή του. Απορρίψτε οποιοδήποτε φιαλίδιο ή σύριγγα Imlygic έχει αποψυχθεί και έχει φυλαχθεί για περισσότερο από τον συγκεκριμένο χρόνο κάτωθι.

Πίνακας 1. Μέγιστος χρόνος αποθήκευσης για αποψυχθέν Imlygic σε σύριγγα

	10 ⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/mL	10 ⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/mL
2°C έως 8°C	8 ώρες	8 ώρες
έως 25°C	2 ώρες	4 ώρες

Πίνακας 2. Μέγιστος αθροιστικός χρόνος αποθήκευσης (χρόνος αποθήκευσης εντός φιαλιδίου συν τον χρόνο αποθήκευσης στη σύριγγα) για αποψυχθέν Imlygic

	10 ⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/mL	10 ⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/mL
2°C έως 8°C	24 ώρες	1 εβδομάδα (7 ημέρες)
έως 25°C	12 ώρες	24 ώρες

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.