

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imlygic 10⁶ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор
Imlygic 10⁸ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Талимоген лахерпарепвек (talimogene laherparepvec) е атенюиран херпес симплекс вирус тип-1 (HSV-1), получен чрез функционална делеция на 2 гена (ICP34,5 и ICP47) и инсерция на кодираща последователност за човешки гранулоцит-макрофаг колониостимулиращ фактор (GM-CSF) (вж. точка 5.1).

Талимоген лахерпарепвек се произвежда във Vero клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Imlygic 10⁶ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне Imlygic при номинална концентрация 1 x 10⁶ (1 милион) плакообразуващи единици (PFU)/ml.

Imlygic 10⁸ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне Imlygic при номинална концентрация 1 x 10⁸ (100 милиона) плакообразуващи единици (PFU)/ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка доза от 4 ml съдържа приблизително 30 mg (1,3 mmol) натрий и 80 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Imlygic 10⁶ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор

Бистра до полупрозрачна течност, след размразяване.

Може да съдържа бели, видими вирус-съдържащи частици с различна форма.

Imlygic 10⁸ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор

Полупрозрачна до непрозрачна течност, след размразяване.

Може да съдържа бели, видими вирус-съдържащи частици с различна форма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Imlygic е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен меланом с регионални или далечни метастази (стадий IIIВ, IIIС и IVM1a) без костно, мозъчно, белодробно или друго висцерално заболяване (вж. точки 4.4. и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с талимоген лахерпарепвек трябва да се започне и да се следи от лекар специалист с опит в лечението на рак.

На пациентите, лекувани с Imlygic, трябва да се даде сигнална карта на пациента и те трябва да бъдат информирани за рисковете от лечението с Imlygic (вж. също листовката).

Дозировка

Imlygic се доставя във флакони за еднократна употреба по 1 ml в две различни концентрации:

- 10^6 (1 милион) PFU/ml – само за началната доза.
- 10^8 (100 милиона) PFU/ml – за всички следващи дози.

Общият обем на инжектиране при всяка визита за лечение трябва да е максимум до 4 ml.

Началната препоръчителна доза е максимум до 4 ml Imlygic с концентрация 10^6 (1 милион) PFU/ml. Следващите дози трябва да бъдат не повече от 4 ml Imlygic с концентрация 10^8 (100 милиона) PFU/ml.

Препоръчителната схема на приложение на Imlygic е показана в таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителна схема на приложение на Imlygic

Визита за лечение	Интервал на лечение	Максимален общ обем за инжектиране	Концентрация	Приоритизиране на лезиите, в които трябва да се поставя инжекцията
Начална	-	До 4 ml	10^6 (1 милион) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Инжектирайте първо в най-голямата(ите) лезия(и).• Приоритизирайте инжектирането на останалите лезии въз основа на размера на лезията, докато се достигне максимален обем на инжектиране.

Визита за лечение	Интервал на лечение	Максимален общ обем за инжектиране	Концентрация	Приоритизиране на лезиите, в които трябва да се поставя инжекцията
Втора	3 седмици след началното лечение	До 4 ml	10^8 (100 милиона) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Инжектирайте първо в новите лезии (лезии, които са се развили след първоначалното лечение). Приоритизирайте инжектирането на останалите лезии въз основа на размера на лезията, докато се достигне максимален обем на инжектиране.
Всички следващи визити за лечение (включително възобновяване на лечението)	2 седмици след предходно лечение	До 4 ml	10^8 (100 милиона) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Инжектирайте първо в новите лезии (лезии, които са се развили след първоначалното лечение). Приоритизирайте инжектирането на останалите лезии въз основа на размера на лезията, докато се достигне максимален обем на инжектиране.

Определяне на обема на дозата Imlygic (за лезия)

Обемът на Imlygic, който трябва да се инжектира във всяка лезия, зависи от размера на лезията и трябва да се определи съласно таблица 2. Общият обем на инжектиране за всяка сесия на лечение трябва да е максимум 4 ml.

Таблица 2. Избор на обем за инжектиране на Imlygic въз основа на размера на лезията

Размер на лезията (най-дългият размер)	Обем за инжектиране на Imlygic
> 5 см	до 4 ml
> 2,5 см до 5 см	до 2 ml
> 1,5 см до 2,5 см	до 1 ml
> 0,5 см до 1,5 см	до 0,5 ml
≤ 0,5 см	до 0,1 ml

При пациентите може да настъпи увеличение на размера на съществуващата(ите) лезия(и) или поява на нова лезия, преди постигане на отговор. Докато има оставаща(и) лезия(и) за инжектиране, прилагането на Imlygic трябва да продължи най-малко 6 месеца, освен ако лекарят прецени, че пациентът няма полза от лечението с Imlygic или се налага друго лечение.

Лечението с Imlygic може да се възобнови, ако се появят нови лезии след пълен отговор и лекарят прецени, че пациентът ще има полза от лечението.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Imlygic при педиатрични пациенти не е установена. Липсват данни.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.1).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са провеждани клинични изпитвания за оценка на ефекта на чернодробното или бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на талимоген лахерпарепвек. Въпреки това не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Imlygic трябва да се прилага чрез интралезийно инжектиране в кожни, подкожни и/или възлести лезии, които са видими, могат да се палпират или се откриват при ултразвуково изследване.

Ако медицинските специалисти инцидентно бъдат изложени на Imlygic, вижте точки 4.4 и 6.6.

Медицински специалисти, които са имунокомпрометирани или бременни, не трябва да прилагат Imlygic и не трябва да влизат в пряк контакт с мястото (местата) на инжектиране на Imlygic, или с телесните течности на лекуваните пациенти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Следвайте инструкциите по-долу, за да пригответе и приложите Imlygic на пациентите:

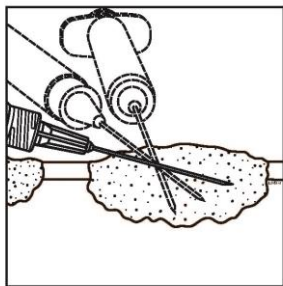
Преди инжекцията

- Оставете необходимия брой флакони Imlygic да се размразят на стайна температура. Размразеният Imlygic може да се съхранява преди приложение (вж. точка 6.3).
- Изтеглете желаното количество Imlygic от флакона в спринцовка, като използвате асептична техника. Препоръчва се да се използва игла с размер 22 до 26 G.
- Мястото на инжектиране може да се обработи с локален анестетик. Инжекционен анестетик може да се инжектира по периферията на лезията, но не трябва да се инжектира директно в лезията.
- Почистете лезията и околните зони с тампон, напоен със спирт и оставете да изсъхне.

Инжектиране

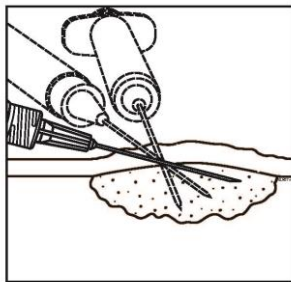
- Инжектирайте Imlygic интралезийно в кожни, подкожни и/или възлести лезии, които са видими, могат да се палпират, или се откриват при ултразвукова навигация.
- Определете обема на инжектиране за всяка лезия, като използвате таблица 2 по-горе.
- Като използвате едно място на въвеждане, инжектирайте Imlygic в няколко посоки, доколкото радиалния обег на иглата позволява в рамките на лезията, за да постигнете равномерно и пълно разпределяне. Ако лезията е по-голяма от радиалния обхват на иглата, може да се използват няколко места на въвеждане.

Кожни лезии



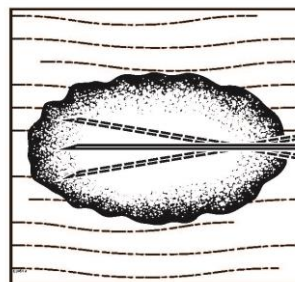
Фигура 1.
Прилагане на инжекцията при кожни лезии

Подкожни лезии



Фигура 2.
Прилагане на инжекцията при подкожни лезии

Възлести лезии



Фигура 3.
Прилагане на инжекцията при възлести лезии

- Разпределете Imlygic равномерно и напълно в рамките на лезията като изтеглете иглата без да я изваждате от лезията. Променяйте посоката на иглата толкова пъти, колкото е необходимо, за да се инжектира останалата част от дозата Imlygic. Продължете, докато цялата доза се разпредели равномерно и напълно.
- При изваждане на иглата я изтеглете бавно от лезията, за да се избегне изтичане или изпръскване на Imlygic от мястото на въвеждане.
- Повторете тези стъпки за другите лезии, в които трябва да се инжектира. Използвайте нова игла всеки път, когато иглата е напълно извадена от лезията и всеки път, когато се инжектира в различна лезия.

След инжекцията

- Приложете натиск върху мястото на инжектиране със стерилна марля в продължение на най-малко 30 секунди.
- Поставете тампон със спирт на мястото на инжектиране и заобикалящата област и покрийте инжектираната лезия с абсорбиращ тампон и суха оклузивна превръзка.

Изхвърляне

Изхвърлете всички материали, които са били в контакт с Imlygic (напр. флакон, спринцовка, игла, памучен тампон или марля) в съответствие с местните процедури (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към талимоген лахерпарепвек или към някое от помощните вещества.
- Пациенти, които са силно имунокомпрометирани (напр. пациенти с тежък вроден или придобит клетъчен и/или хуморален имуноен дефицит) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекувани преди това пациенти

Данните за ефикасност на Imlygic, приложен като втора или следваща линия на лечение, са ограничени.

Имунокомпрометирани пациенти

Imlygic не е изпитван при имунокомпрометирани пациенти. Въз основа на данните при животни, пациентите, които са силно имунокомпрометирани, може да са изложени на повишен риск от дисеминирана херпесна инфекция и не трябва да се лекуват с Imlygic (вж. точки 4.3 и 5.3). Дисеминирана херпесна инфекция може да настъпи и при имунокомпрометирани пациенти (като тези с HIV/СПИН, левкемия, лимфом, обикновен променлив имунодефицит, или които се нуждаят от продължително приложение на високи дози стероиди или други

имуносупресори). Трябва да се обмислят рисковете и ползите от лечението, преди да се приложи Imlygic при тези пациенти.

Случайна експозиция на Imlygic

Случайната експозиция може да доведе до трансмисия на Imlygic и херпесна инфекция. Медицинските специалисти и хората в близък контакт (напр. членове на домакинството, обслужващи лица, сексуални партньори или лица, които споделят едно легло) трябва да избягват директен контакт с инжектирани лезии или с телесните течности на лекуваните пациенти през целия период на лечението и до 30 дни след последното прилагане на лечението (вж. точка 6.6). Има съобщения за случайно убождане с иглата и за изпръскване при медицински специалисти по време на приготвянето и прилагането на Imlygic.

Хората в близък контакт, които са бременни или имунокомпрометирани, не трябва да сменят превръзката на пациента или да почистват мястото на инжектиране. Бременни жени, новородени и имунокомпрометирани лица не трябва да бъдат излагани на потенциално контаминирани материали.

Медицинските специалисти трябва да са сигурни, че пациентите са в състояние да отговорят на изискването да покриват местата на инжектиране с оклузивна превръзка (вж. точка 6.6). Пациентите трябва да бъдат съветвани също да избягват докосване или разчесване на местата на инжектиране, тъй като това може да доведе до неволно разнасяне на Imlygic към други области на тялото или хора в близък контакт.

Въпреки че не е известно дали Imlygic може да се предава чрез сексуален контакт, известно е, че див тип HSV-1 може да се предава чрез сексуален контакт. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да използват презервативи от латекс по време на полов контакт, за да се предотврати евентуално предаване на Imlygic. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективен метод на контрацепция за предпазване от бременност по време на лечението с Imlygic (вж. точка 4.6).

Обслужващите лица трябва да бъдат посъветвани да носят защитни ръкавици, когато помагат на пациентите при прилагане или смяна на оклузивните превръзки и да спазват мерките за безопасност при изхвърляне на използваните превръзки и почистващи материали (вж. точки 4.2 и 6.6).

В случай на инцидентна експозиция на Imlygic, изложените лица трябва да бъдат посъветвани да почистят добре засегнатия участък със сапун и вода и/или дезинфектант. Ако се появят признаци или симптоми на херпесна инфекция, те трябва да се свържат със своя лекар. Талимоген лахерпарепвек е чувствителен към ацикловир. В случай на поява на подозирани херпесни лезии, пациентите, хората в близък контакт или медицинските специалисти разполагат с възможността за проследяващо изследване от притежателя на разрешението за употреба с цел допълнително охарактеризиране на инфекцията.

Херпесна инфекция при пациенти, лекувани с Imlygic

В клиничните изпитвания се съобщава за херпесна инфекция (включително херпес на устните и херпес кератит) при пациенти, лекувани с Imlygic. Очаква се симптомите на локална или системна инфекция, вероятно свързана с Imlygic, да са подобни на симптомите, причинени от инфекции с див тип HSV-1.

Известно е, че хората с див тип HSV-1 инфекция са изложени на риск за цял живот от симптоматична херпесна инфекция, причинена от реактивиране на латентен див тип HSV-1. Трябва да се има предвид симптоматична херпесна инфекция, причинена от възможно реактивиране от Imlygic.

Пациентите, които развиват херпесни инфекции, трябва да бъдат посъветвани да спазват стандартните хигиенни изисквания за предотвратяване на предаването на вируса.

Талимоген лахерпарепвек е чувствителен към ацикловир. Трябва да се обмислят рисковете и ползите от лечението с Imlygic, преди прилагане на ацикловир или други антивирусни средства, показани за лечение на херпесна инфекция. Тези средства може да окажат влияние върху ефективността на Imlygic, ако се прилагат системно или локално директно на мястото на инжектиране.

Целулит на мястото на инжектиране

След лечение с Imlygic може да настъпи некроза или улцерация на туморната тъкан. Има съобщения за целулит и системна бактериална инфекция. Препоръчва се внимателно обработване на раните и предпазни мерки срещу инфекция, особено ако тъканната некроза води до открити рани.

Нарушено зарастване на мястото на инжектиране

В клиничните изпитвания се съобщава за нарушено зарастване на мястото на инжектиране. Imlygic може да увеличи риска от нарушено зарастване при пациенти с придружаващи рискови фактори (напр. предшестващо облъчване на мястото на инжектиране или лезии в слабо кръвоснабдени области).

Ако се развие персистираща инфекция или забавено зарастване, трябва да се обмислят рисковете и ползите от Imlygic, преди да се продължи лечението.

Имуномедиирани събития

В клиничните изпитвания се съобщава за имуномедиирани събития, включително гломерулонефрит, васкулит, пневмонит, влошаване на псориазис и витилиго при пациенти, лекувани с Imlygic.

Трябва да се обмислят рисковете и ползите от Imlygic преди започване на лечението при пациенти, които имат придружаващо аутоимунно заболяване или преди продължаване на лечението при пациенти, които развиват имуномедиирани събития.

Плазмоцитом на мястото на инжектиране

Има съобщения за плазмоцитом в близост до мястото на инжектиране след приложение на Imlygic. Трябва да се обмислят рисковете и ползите от Imlygic при пациенти с множествен миелом, или при които се развива плазмоцитом по време на лечението.

Обструктивно заболяване на дихателните пътища

Има съобщения за обструктивно заболяване на дихателните пътища след лечение с Imlygic. Трябва да се внимава при инжектиране на лезии в близост до големите дихателни пътища.

HSV-1 серонегативни пациенти

При пациенти, които са HSV-1 серонегативни на изходно ниво се съобщава за по-голяма честота на пирексия, втрисане и грипоподобно заболяване в сравнение с тези, които са HSV-1 серопозитивни в началото, особено в периода на първите 6 пъти на прилагане (вж. точка 4.8).

Всички пациенти

Този лекарствен продукт съдържа 80 mg сорбитол (E420) на доза от 4 ml. Трябва да се има предвид адитивният ефект на едновременно прилаганите продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 30 mg натрий на доза от 4 ml, еквивалентно на 1,5% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

Проследяване на Imlygic

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат точно записани (или обявени) в досието на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Imlygic. Ацикловир и други антивирусни средства могат да окажат влияние върху ефективността на Imlygic, ако се прилагат системно или локално директно на мястото на инжектиране. Необходимо е да се обмислят рисковете и ползите от лечението с Imlygic преди прилагане на ацикловир или други антивирусни средства, показани за лечение на херпесна инфекция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективен метод на контрацепция за предпазване от бременност по време на лечението с Imlygic.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да използват презерватив от латекс по време на сексуален контакт, за да се предотврати евентуално предаване на Imlygic (вж. точка 4.4).

Бременност

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания с талимоген лахерпарепвек при бременни жени.

Ако бременна жена има инфекция с див тип HSV-1 (първична инфекция или реактивиране), съществува възможност вирусът да премине през плацентарната бариера, а също и риск от предаване по време на раждане поради отделяне на вируса. Инфекциите с див тип HSV-1 са свързани със сериозни нежелани реакции, включително мултиорганна недостатъчност и смърт, ако плодът или новороденото влязат в контакт с див тип херпесна инфекция. Въпреки че досега няма клинични данни за инфекции, причинени от талимоген лахерпарепвек при бременни жени, може да има риск за плода или новороденото, ако талимоген лахерпарепвек действа по същия начин. В проучвания при животни не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на талимоген лахерпарепвек по време на бременност.

Могат да се появят трансплацентарни метастази на злокачествен меланом. Тъй като талимоген лахерпарепвек е разработен така, че да навлиза и да се реплицира в туморната тъкан, може да има риск от фетална експозиция на талимоген лахерпарепвек от туморната тъкан, която е преминала през плацентата.

Ако Imlygic се използва по време на бременност, или ако пациентката забременее, докато приема Imlygic, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода и/или новороденото.

Кърмене

Не е известно дали талимоген лахерпарепвек се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Imlygic, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани клинични изпитвания за оценка на ефектите на талимоген лахерпарепвек върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Талимоген лахерпарепвек повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциалните нежелани реакции като замаяване и състояние на обърканост (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, когато шофират или работят с машини, докато не се уверят, че талимоген лахерпарепвек не оказва неблагоприятно влияние.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Imlygic е оценена в основното проучване, при което 292 пациенти са получили поне 1 доза Imlygic (вж. точка 5.1). Медианата на продължителност на експозицията на Imlygic е била 23 седмици (5,3 месеца). Двадесет и шест (26) пациенти са били изложени на Imlygic в продължение на най-малко една година.

Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 25\%$) при лекуваните с Imlygic пациенти са умора (50,3%), втрисане (48,6%), пирексия (42,8%), гадене (35,6%), грипоподобно заболяване (30,5%) и болка на мястото на инжектиране (27,7%). Общо деветдесет и осем процента (98%) от тези съобщени нежелани реакции са били леки или умерени по тежест. Най-честата нежелана реакция от степен 3 или по-висока е целулит (2,1%) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са определени въз основа на клинични изпитвания при пациенти с меланом, лекувани с Imlygic, в сравнение с GM-CSF и постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са представени по системно-органен клас и честота. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3. Нежелани реакции от клиничните изпитвания при пациенти с меланом и от постмаркетинговия опит

Инфекции и инфестации	
Чести	целулит*, херпес на устата
Нечести	инфекция на мястото на инцизията
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести	туморна болка, инфектирана неоплазма
Нечести	плазмоцитом на мястото на инжектиране*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	периферен оток
Чести	анемия

Нарушения на имунната система	
Чести	имуномедиирани събития ^{†*}
Нечести	свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	дехидратация
Нарушения на нервната система	
Много чести	главоболие
Чести	състояние на обърканост, тревожност, депресия, замаяност, безсъние
Нарушения на очите	
Нечести	херпес кератит
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	болка в ухото
Сърдечни нарушения	
Чести	тахикардия
Съдови нарушения	
Чести	дълбока венозна тромбоза, хипертония, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	кашлица
Чести	задух, орофарингеална болка, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести	обструктивно заболяване на дихателните пътища
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	повръщане, диария, констипация, гадене
Чести	коремна болка, коремен дискомфорт
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	витилио, обрив, дерматит
Нечести	грануломатозен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	миалгия, артралгия, болка в крайниците
Чести	болка в гърба, болка в слабините
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	грипоподобно заболяване [*] , пирексия, втрисане, умора, болка, реакции на мястото на инжектиране [§]
Чести	неразположение, аксиларна болка
Изследвания	
Чести	намалено тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести	усложнения на раната, секреция от раната, контузия, болка от интервенцията

§ Реакциите на мястото на инжектиране включват: много често срещания термин „болка на мястото на инжектиране”, често срещаните термини „еритем на мястото на инжектиране”, „кръвоизлив на мястото на инжектиране”, „подуване на мястото на инжектиране”, „реакция на мястото на инжектиране”, „възпаление на мястото на инжектиране”, „отделяне на секрет”, „секреция от мястото на инжектиране”, нечесто срещания термин „затопляне на мястото на инжектиране”.

† Имуномедиираните събития включват: нечесто срещаните термини „васкулит”, „пневмонит”, „влошаване на псориазис” и „гломерулонефрит”.

* Вижте описанието на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Имуномедиирани събития

Имуномедиираните събития, съобщени в основното клинично изпитване, включват един случай на влошаване на псориазис при пациент с анамнеза за псориазис, един случай на пневмонит при пациент с анамнеза за автоимунно заболяване, един случай на васкулит и два случая на гломерулонефрит, единият от които с остра бъбречна недостатъчност.

Плазмоцитом

В клиничните изпитвания е наблюдаван един случай на плазмоцитом на мястото на инжектиране при пациент с диагностициран множествен миелом.

Целулит

В основното клинично изпитване (проучване 005/05) са регистрирани събития на целулит, като някои от тях се считат за сериозни нежелани реакции. Въпреки това, нито едно не е довело до окончателно спиране на лечението с Imlygic. Препоръчва се внимателно обработване на раните и предпазни мерки срещу инфекция, особено ако тъканната некроза води до отворени рани.

Грипоподобни симптоми

90% от пациентите, лекувани с Imlygic, са получили грипоподобни симптоми. Симптомите пирексия, втрисане и грипоподобно заболяване, които могат да настъпят по всяко време при лечение с Imlygic, обикновено преминават в рамките на 72 часа. Тези събития се съобщават по-често в периода на първите 6 пъти на прилагане, особено при пациенти, които са били HSV-1 негативни на изходно ниво.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране с Imlygic. В клиничните изпитвания са прилагани дози до 4 ml с концентрация 10^8 PFU/ml на всеки 2 седмици, без данни за дозолимитираща токсичност. Максималната доза Imlygic, която може да се прилага безопасно, не е определена. В случай на съмнение за предозиране или неволно интравенозно приложение, пациентът трябва да се лекува симптоматично, например с ацикловир или други антивирусни средства (вж. точка 4.4) и прилагане на поддържащи мерки в съответствие с изискванията.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства. АТС код: L01XX51.

Механизъм на действие

Талимоген лахерпарепвек е онколитично имунотерапевтично средство, получено от HSV-1. Талимоген лахерпарепвек е модифициран, за да се реплицира в туморите и да произвежда имуностимулиращия протеин човешки GM-CSF. Талимоген лахерпарепвек причинява смърт на туморните клетки и освобождаване на туморни антигени. Смята се, че заедно с GM-CSF, той предизвиква системен антитуморен имунен отговор и отговор от страна на ефекторните Т-клетки. Мишки, при които е постигната пълна регресия на първичните тумори след лечение, са резистентни на последваща повторна поява на тумора.

Модификациите на HSV-1 до талимоген лахерпарепвек включват делеция на ICP34,5 и ICP47. Докато антивирусният имунен отговор защитава нормалните клетки след инфекция с талимоген лахерпарепвек, туморите показват чувствителност към увреждане и клетъчна смърт,

причинена от HSV-1 вируси с ICP34,5 дефицит, включително талимоген лахерпарепвек. Делецията на ICP47 предотвратява низходящата регулация на антиген-експресираните молекули и повишава експресията на HSV US11 ген, като по този начин засилва вирусната репликация в туморните клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване 005/05

Безопасността и ефикасността на монотерапията с Imlygic, в сравнение с подкожно приложен GM-CSF, са оценени в многонационално, открито, рандомизирано клинично изпитване фаза 3 при пациенти с меланом в стадий IIIB, IIIC, и IV, който се счита за хирургично неоперабилен. Предишно системно лечение за меланом е позволено, без да се изисква. Пациентите с активни мозъчни метастази, метастази в костите, обширно висцерално заболяване, първичен очен или лигавичен меланом, данни за имunosупресия, или подложени на лечение със системни антихерпесни средства, са били изключени от изпитването.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Imlygic или GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic се прилага чрез интравенозно инжектиране с начална концентрация 10^6 (1 милион) PFU/ml на ден 1, последвана от концентрация 10^8 (100 милиона) PFU/ml на ден 21 и на всеки 2 седмици след това, при доза до 4 ml. GM-CSF се прилага подкожно като се доставят $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ дневно за 14 дни, последвани от 14-дневен период на почивка, на повтарящи се интервали.

За да се даде възможност да се проявят забавените имуномедиирани антитуморни ефекти, пациентите са лекувани в продължение на минимум 6 месеца или докато вече няма лезии, които могат да бъдат инжектирани. През този период лечението е продължило въпреки увеличаването на размера на съществуващата(ите) лезия(и) и/или развитие на нова(и) лезия(и), освен ако пациентът е развил непоносима токсичност, или изследователят смята, че е в интерес на пациента да се спре лечението, или да се приложи друго лечение за меланом. След 6-месечно лечение, пациентите са продължили лечението до клинично значима прогресия на заболяването (т.е. прогресия на заболяването, свързана с влошаване на функционалния статус и/или необходимост от алтернативно лечение по мнение на изследователя). Пациентите, които са получили отговор на 12-ия месец от лечението, са продължили лечението до още 6 месеца. Средната (SD) продължителност на лечението за популацията от всички лекувани пациенти (intent-to-treat, ИТТ) е 15,76 седмици (15,79) в рамото на GM-CSF и 26,83 седмици (18,39) в рамото на Imlygic. Първичната крайна точка е степента на трайно повлияване (DRR) [определена като процентът на пациентите с пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR), който се поддържа непрекъснато в продължение на минимум 6 месеца] на заслепен централен преглед. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост (OS), степен на общо повлияване (ORR) [PR+CR], време до отговор, продължителност на отговора и време до неуспех от лечението (времето от рандомизацията до първи епизод на клинично значима прогресия на заболяването, когато не е постигнат отговор след прогресия, или до настъпване на смърт).

Средната възраст е 63 (граница: 22 до 94) години; 26,5% са на възраст над 65 години, а 23,3% са над 74-годишна възраст. По-голямата част от пациентите, 98%, са от бялата раса. Пациентите от мъжки пол са 57% от изпитваната популация, а 70% от пациентите са с изходен функционален статус 0 по ECOG. От включените пациенти, 22% са със заболяване в стадий IV M1c, а 53% от пациентите са получавали предхождаща терапия за меланом, като химиотерапия и имунотерапия, базирана на цитокини, в допълнение към хирургично лечение, адювантна терапия или лъчетерапия. Общо 58% от всички пациенти, включени в изпитването, са серопозитивни за див тип HSV-1 на изходно ниво, а 32,6% са серонегативни; HSV-1 серологичния статус на останалите 9,4% е неизвестен.

Разликата в DRR между Imlygic и GM-CSF при ИТТ-популацията е статистически значима (вж. таблица 4) в полза на Imlygic.

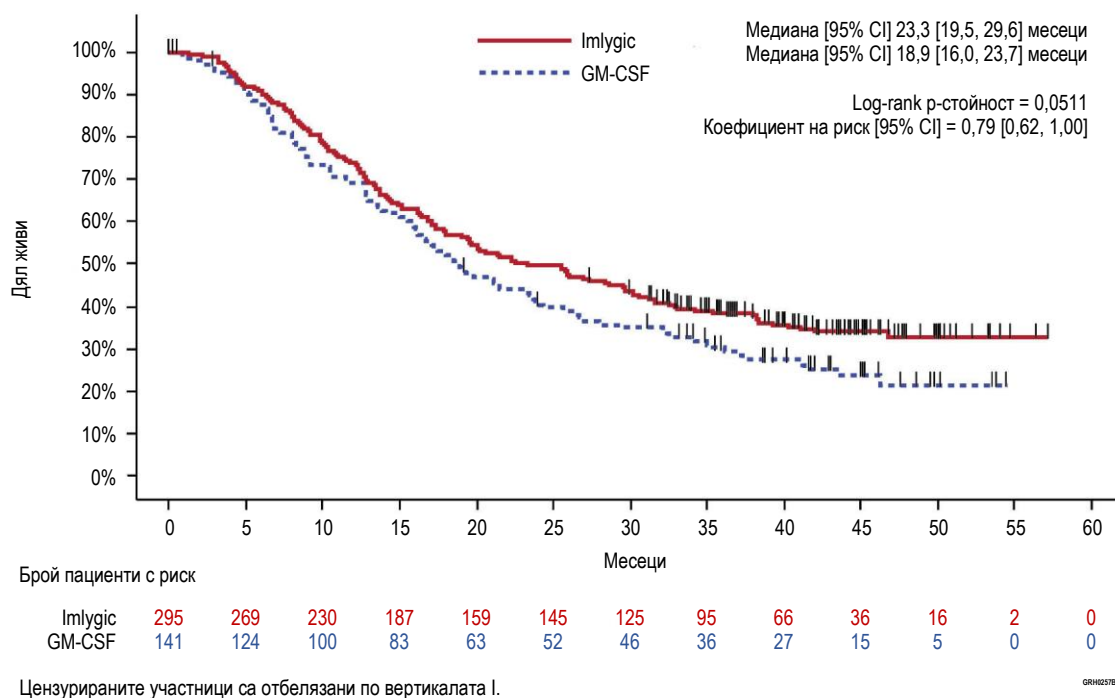
Таблица 4. Обобщение на резултатите за ИТТ-популацията от проучване 005/05 на Imlygic

	Крайна точка на проучването	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Степен на трайно повлияване	Първична	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1, 20,5)	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0, 4,5)
		Съотношение на шансовете 8,9; (95% CI: 2,7, 29,2) P < 0,0001	
Степен на общо повлияване (% CR, % PR)	Вторична	26,4% (n = 78) (95% CI: 21,4%, 31,5%) (10,8% CR, 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95% CI: 1,9%, 9,5%) (0,7% CR, 5% PR)
Обща преживяемост	Вторична	Медиана 23,3 (95% CI: 19,5, 29,6) месеца	Медиана 18,9 (95% CI: 16,0, 23,7) месеца
		HR: 0,79; (95% CI: 0,62, 1,00) p = 0,051	
Продължителност на отговора (продължаващ отговор при последната туморна оценка)	Вторична	Не е достигнато (Граници: > 0,0 до > 16,8 месеца)	Медиана 2,8 месеца (Граници: 1,2 до > 14,9 месеца)
		HR: 0,46; (95% CI: 0,35, 0,60)	
Време до отговор (медиана)	Вторична	4,1 месеца	3,7 месеца
Време до неуспех от лечението (медиана)	Вторична	8,2 месеца (95% CI: 6,5, 9,9)	2,9 месеца (95% CI: 2,8, 4,0)
		HR: 0,42; (95% CI: 0,32, 0,54)	

Сред лекуваните с Imlygic пациенти, отговорили на лечението, 56 (72%) от отговорите са се запазили по време на първичния анализ. От отговорилите на лечението 42 (54%) са получили $\geq 25\%$ увеличение на общия размер на съществуващата(ите) лезия(и) и/или са развили нова(и) лезия(и) преди постигнето на отговора.

При анализ за оценка на системната активност на Imlygic, 27 от 79 пациенти (34,2%) са имали $\geq 50\%$ общо намаление на невисцералните лезии, които не са били инжектирани с Imlygic, а 8 от 71 пациенти (11,3%) са имали $\geq 50\%$ общо намаление на висцералните лезии, които не са били инжектирани с Imlygic.

Фигура 4. Крива на Kaplan-Meier – обща преживяемост (ITT популация)



Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-млади възрастни пациенти.

Експлаторни подгрупи

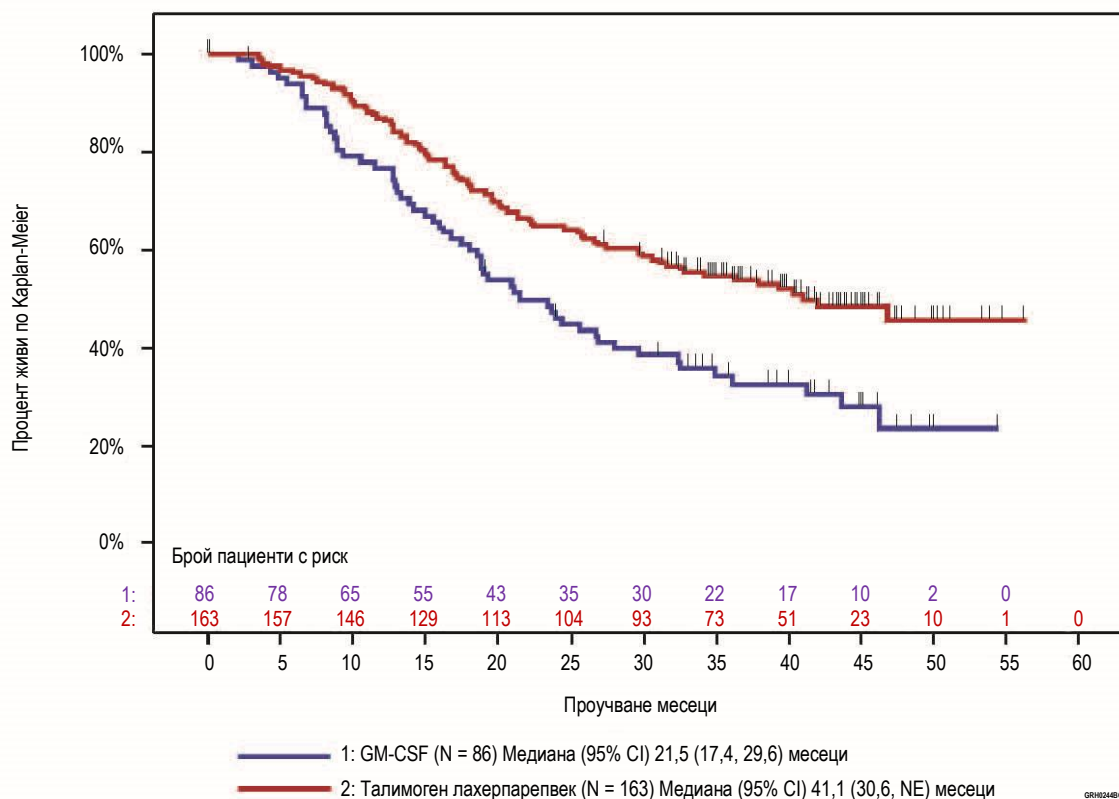
Извършени са също и експлаторни подгрупови анализи за DRR и общата преживяемост по стадий на заболяването (вж. фигура 5 и таблица 5). Въпреки че основното проучване не е имало възможност да оцени ефикасността при тези отделни подгрупи, пациентите без висцерално заболяване са получили по-голяма полза от лечението с Imlygic, отколкото тези с по-напреднало заболяване.

Таблица 5. Обобщение на резултатите от експлаторния подгрупов анализ от проучване 005/05 на Imlygic

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (коефициент на риск)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic спрямо GM-CSF
Стадий [§] IIB/IIIC/ стадий IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95% CI: 0,40, 0,80);
Стадий [§] IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (95% CI: 0,75, 1,52);

[§] Стадиране според Американския съвместен комитет за рака (American Joint Committee on Cancer - AJCC), 6-то издание.

Фигура 5. Оценка по Kaplan-Meier на общата преживяемост по рандомизираното рамо на лечение за стадий на заболяването ПВ/ПС/стадий IVM1a (експлораторен подгрупов анализ)



Цензурираните участници са отбелязани по вертикалата |
 NE = не е оценимо

Поради експлораторния характер на анализа и на базата на наличните данни, не е установено, че Imlygic е свързан с ефект върху общата преживяемост.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imlygic в една или повече подгрупи на педиатричната популация при меланом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Талимоген лахерпарепвек е генетично модифициран и способен да се реплицира HSV-1 вирус. Ето защо, неговата фармакокинетика и биоразпределение се определят от мястото на интравенозно инжектиране, тумор-селективната репликация и освобождаването от туморната тъкан.

Абсорбция

Клетъчното поемане на талимоген лахерпарепвек се осъществява чрез HSV-1 рецептори в туморите и нетуморните клетки след локално инжектиране в туморната тъкан. Тъй като талимоген лахерпарепвек се инжектира и реплицира интратуморно, бионаличността и системната концентрация на талимоген лахерпарепвек не са показателни за активността на лекарственото вещество и следователно не са били оценявани.

Метаболизъм/елиминиране

Талимоген лахерпарепвек се очиства посредством общи защитни механизми (напр. автофагия, адаптивен имунен отговор). Талимоген лахерпарепвек се разгражда чрез типични ендогенни протеин и ДНК-катаболитни пътища. Както и при други инфекции с див тип HSV-1, ДНК на талимоген лахерпарепвек в латентно състояние може да се запази в клетъчните тела на невроните, инервиращи местата на инжектиране; следователно не може да се изключи наличието на латентна инфекция с талимоген лахерпарепвек.

Биоразпределение (в организма) и вирусно отделяне (екскреция/секреция)

ДНК на талимоген лахерпарепвек се определя количествено с високочувствителен и специфичен количествен тест – полимеразна верижна реакция (qPCR), който може да не корелира с риска за вирусна инфекциозност. Талимоген лахерпарепвек се определя количествено и в избрани проби от пациенти в клиничните изпитвания с използване на тестове за вирусна инфекциозност в мястото на инжектиране, а в някои случаи на потенциални херпесни лезии.

Клинично биоразпределение, елиминиране и отделяне

Биоразпределението и отделянето на интралезийно приложен талимоген лахерпарепвек са изследвани в проучване при меланом. Междинните резултати от 30 пациенти показват, че ДНК на талимоген лахерпарепвек се открива при преходни и ниски концентрации в кръвта при 90% от пациентите и в урината при 20% от пациентите в проучването. Процентът на пациентите с откриваема ДНК на талимоген лахерпарепвек в кръвта и урината е най-висок по време на втория цикъл. ДНК на талимоген лахерпарепвек се открива в проби от инжектирани лезии при приблизително 90% от пациентите. Само 14% от пациентите обаче са с положителен тест за инфекциозен вирус, определен чрез тест за 50% инфекциозна доза за тъканна култура (TCID₅₀), всички в рамките на 8 дни от прилагане на лечението. Седемнадесет процента от пробите на външната част на оклузивните превръзки са имали положителен тест за ДНК на талимоген лахерпарепвек, но нито една не е била с положителен тест за наличие на инфекциозен вирус. Сред пробите от устна лигавица, само 1 проба е имала откриваема ДНК на талимоген лахерпарепвек по време на проучването, но пробата не е имала положителен тест за наличие на инфекциозен вирус.

Фармакокинетика при специални популации

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с талимоген лахерпарепвек при специални популации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При дози до 4×10^8 PFU/kg или 10^7 PFU/доза (60 пъти по-високи от най-високата предложена терапевтична доза), единични или многократни дози талимоген лахерпарепвек, приложени чрез подкожна, интравенозна или интратуморна инжекция се понасят добре при имунокомпрометирани мишки, плъхове и кучета. Не са наблюдавани невропатологични или нежелани неврологични ефекти. При *in vivo* проучване с интрацеребрално инжектиране, талимоген лахерпарепвек е $10\,000$ пъти по-слабо невровирулентен, в сравнение с дозата на див тип HSV-1, което води до смърт при 50% от случаите при мишки.

Талимоген лахерпарепвек е инжектиран в различни туморни ксенографти, при дози до 2×10^8 PFU/kg (30 пъти по-високи от най-високата предложена терапевтична доза) при мишки с имунен дефицит (голи и SCID). Летална системна вирусна инфекция се наблюдава при 20% от голите мишки (предимно дефицит на Т-лимфоцитната функция) и 100% от SCID мишките (лишени от Т- и В-лимфоцити).

По време на проучванията, фатална дисеминирана вирусна инфекция е наблюдавана при 14% от голите мишки след третиране с талимоген лахерпарепвек с дози, които са 10 до 100 пъти по-високи от тези, водещи до 100% смъртност с див тип HSV-1.

Мутагенност

Генотоксичният потенциал на талимоген лахерпарепвек не е оценяван в дългосрочни проучвания при животни и хора. Тъй като див тип HSV-1 не се интегрира в генома на гостоприемника, рискът от инсерционна мутагенеза при талимоген лахерпарепвек е незначителен.

Карциногенност

Карциногенният потенциал на талимоген лахерпарепвек не е оценяван в дългосрочни проучвания при животни и хора. Наличните данни за талимоген лахерпарепвек и див тип HSV-1 не показват карциногенен риск при хора.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Не е наблюдавано влияние върху мъжките или женските репродуктивни тъкани след третиране на възрастни мишки с дози до 4×10^8 PFU/kg (60 пъти по-високи, на база PFU/kg, в сравнение с максималната терапевтична доза). Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие, когато талимоген лахерпарепвек е прилаган по време на органогенезата на бременни мишки с дози до 4×10^8 (400 милиона) PFU/kg (60 пъти по-високи, на база PFU/kg, в сравнение с максималната терапевтична доза). Незначителни количества (< 0,001% от нивата в кръвта при майката) ДНК на талимоген лахерпарепвек се откриват във феталната кръв.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Натриев хлорид
Миоинозитол
Сорбитол (E420)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години

Размразяване на флаконите Imlygic

- Преди употреба, размразете замразените флакони Imlygic на стайна температура (20°C до 25°C), докато Imlygic стане течен (приблизително 30 минути). Завъртете внимателно. НЕ разклащайте.
- Флаконите трябва да се размразяват и съхраняват в оригиналната картонена опаковка до приложението, за да се предпазят от светлина.

След размразяване

- След размразяване, приложете Imlygic веднага щом е практически възможно.
- Размразеният Imlygic е стабилен, когато се съхранява при температура от 2°C до 25°C, защитен от светлина в оригиналния флакон, в спринцовка, или в оригиналния флакон, заедно със спринцовка. Да не се превишава времето на съхранение, посочено в таблица 6 и таблица 7.
- Ако се съхранява размразен Imlygic в оригиналния флакон, заедно със спринцовка:
 - трябва да се поддържа един и същ температурен диапазон през целия период на съхранение до приложение.
 - времето на съхранение в спринцовката на стайна температура до 25°C не може да превишава 2 часа за 10⁶ (1 милион) PFU/ml и 4 часа за 10⁸ (100 милиона) PFU/ml (вж. таблица 6).
 - максималното общо време на съхранение (времето на съхранение във флакона плюс времето на съхранение в спринцовката) не може да превишава времетраенето, посочено в таблица 7.
- Imlygic не трябва да се замразява повторно след като е бил размразен. Изхвърлете размразения Imlygic във флакона или спринцовката, който е съхраняван по-дълго от определено време, посочено по-долу.

Таблица 6. Максимално време на съхранение на размразен Imlygic в спринцовка

	10⁶ (1 милион) PFU/ml	10⁸ (100 милиона) PFU/ml
2°C до 8°C	8 часа	8 часа
до 25°C	2 часа	4 часа

Таблица 7. Максимално общо време на съхранение (време на съхранение във флакона плюс време на съхранение в спринцовката) на размразен Imlygic

	10⁶ (1 милион) PFU/ml	10⁸ (100 милиона) PFU/ml
2°C до 8°C	24 часа	1 седмица (7 дни)
до 25°C	12 часа	24 часа

6.4 Специални условия на съхранение

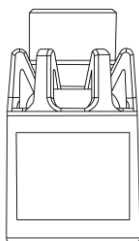
Да се съхранява и транспортира замразен при температура от -90°C до -70°C.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

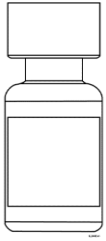
Imlygic се предлага като един ml разтвор без консервант във флакон за еднократна употреба (циклоолефинов полимер) със запушалка (хлорбутилов еластомер) и обкатка (алуминий), с отчупващо се капаче (полипропилен) в две различни опаковки:

Фигура 6. Флакон за еднократна употреба, вмъкнат за постоянно в прозрачен кополиестерен пластмасов калъф



ИЛИ

Фигура 7. Флакон за еднократна употреба без прозрачен пластмасов калъф



Капачето на флакона е означено с различен цвят: 10^6 (1 милион) PFU/ml е в светлозелено, а 10^8 (100 милиона) PFU/ml е в кралско синьо.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Спазвайте местните указания за работа и приложение, лични предпазни средства, инцидентно разливане и изхвърляне на отпадъчните материали.

- Носете защитно наметало или лабораторна престилка, предпазни очила или маска и ръкавици по време на приготвянето и прилагането на Imlygic. Покрийте всички открити рани преди приложение. Избягвайте контакт с кожата, очите или лигавиците.
- След прилагането сменете ръкавиците, преди да поставите оклузивна превръзка върху инжектираните лезии. Избършете външната част на оклузивната превръзка с тампон, напоен със спирт. Препоръчва се, ако е възможно мястото на инжектиране да се държи покрито с херметична и водонепроницаема превръзка през цялото време. За намаляване на риска от предаване на вируса, пациентите трябва да държат покрито мястото на инжектиране най-малко 8 дни от последното третиране или по-дълго, ако мястото на инжектиране се мокри или сълзи. Пациентите трябва да бъдат съветвани да поставят превръзка съгласно указанията на медицинския специалист и да сменят превръзката, ако тя падне.
- Изхвърлете всички материали, които са били в контакт с Imlygic (напр. флакон, спринцовка, игла, тампон или марля) в съответствие с процедурите на лечебното заведение.

Случайна експозиция

- При случайна експозиция на Imlygic (напр. чрез пръскане в очите или лигавиците) по време на приготвяне или приложение, промийте с чиста вода в продължение на най-малко 15 минути. В случай на експозиция на наранена кожа или при убождане с игла, почистете засегнатия участък обилно със сапун и вода и/или дезинфектант.
- При всяко разливане на Imlygic обработвайте повърхността с вируцидно средство и абсорбиращи материали.
- Пациентите трябва да бъдат посъветвани да поставят използваните превръзки и почистващи материали в запечатана найлонова торбичка, тъй като те могат да бъдат потенциално заразени, и да изхвърлят торбичката в контейнера за домашни отпадъци.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с указанията за генетично модифицирани организми или биологични опасни отпадъци, както е подходящо.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на IMLYGIC във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на програмата за обучение и контролирано разпространение, включително средства за комуникация, условия на разпространение, както и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е предназначена да информира относно важните рискове, свързани с IMLYGIC:

- Херпесна инфекция по цялото тяло (дисеминирана херпесна инфекция) при имунокомпрометирани лица (тези с вроден или придобит клетъчен и/или хуморален имуноен дефицит, напр. HIV/СПИН, левкемия, лимфом, обикновен променлив имунодефицит или тези, които се нуждаят от високи дози стероиди или други имunosупресори)
- Случайна експозиция на медицинските специалисти на IMLYGIC
- Разпространение на IMLYGIC върху хората в близък контакт или медицинските специалисти след пряк контакт с инжектирани лезии или телесни течности
- Симптоматична херпесна инфекция поради латентност и реактивиране на IMLYGIC или херпес (див тип HSV-1) при пациентите
- Пациенти с отслабена имунна система (имунокомпрометирани пациенти), лекувани с IMLYGIC и страдащи от съпътстваща инфекция
- Комбинация с други лечения, като химиотерапия или имunosупресори
- Бременни и кърмещи жени

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където IMLYGIC е на пазара, всички медицински специалисти и пациентите/лицата, грижещи се за тях, които се очаква да предписват, отпускат и използват IMLYGIC, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти
- Сигнална карта на пациента

- **Ръководството за медицинските специалисти** трябва да съдържа следните основни елементи:

- Информация за риска от херпесна инфекция при пациенти, лекувани с IMLYGIC
- Информация за риска от дисеминирана херпесна инфекция при имунокомпрометирани лица, лекувани с IMLYGIC
- Препоръки относно случайната експозиция на медицинските специалисти на IMLYGIC:
- Винаги да носят защитно наметало/лабораторна престилка, предпазни очила и ръкавици по време на приготвянето или прилагането на IMLYGIC;
- Да избягват контакт с кожата, очите, лигавиците и пряк контакт без ръкавици с инжектираните лезии или телесните течности на лекуваните пациенти;
- Инструкции за оказване на първа помощ след случайна експозиция;
- Имунокомпрометирани и бременни медицински специалисти не трябва да приготвят и прилагат IMLYGIC.
- Препоръки относно случайното предаване на IMLYGIC от пациенти на хора в близък контакт или медицински специалисти:
- Указание за поведение след прилагане/случайно предаване и как и колко често трябва да се сменят превръзките, и кой не трябва да сменя превръзките;

- Указания за свеждане до минимум на риска от експозиция на кръв и телесни течности на хората в близък контакт по време на лечение с IMLYGIC и до 30 дни след последното прилагане на IMLYGIC. Трябва да се избягват следните дейности:
 - Сексуален контакт без латексов презерватив
 - Целуване, ако някоя от страните има отворена рана в устата
 - Използване на общи прибори за хранене, съдове и чаши за пиене
 - Използване на общи игли за инжекции, ножички и четки за зъби;
 - Подходящо изхвърляне на отпадъците и деконтаминация като се спазват препоръките за изхвърляне на биологични отпадъци.
 - Информация за употреба на IMLYGIC при бременност
 - Указания за справяне с възможни нежелани реакции, включително предоставяне на партиден номер, когато се съобщават нежелани лекарствени реакции
- **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните основни съобщения:
 - Предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително при спешни състояния, че пациентът използва IMLYGIC
 - Данни за контакт на предписващия IMLYGIC
 - Подробности относно началната дата на лечение с IMLYGIC, партиден номер, дата на приложение, производител на продукта и притежател на разрешението за употреба
 - Информация за херпесните лезии
 - Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:
 - Листовка за пациента
 - Ръководство за пациентите/лицата, грижещи се за тях и хората в близък контакт
 - **Ръководството за пациентите/лицата, грижещи се за тях и хората в близък контакт** трябва да съдържа следните основни съобщения:
 - Описание на важните рискове, свързани с употребата на IMLYGIC;
 - Указание за поведение след прилагане и как и колко често трябва да се сменят превръзките, и кой не трябва да сменя превръзките.
 - Информация за признаците и симптомите на риска от херпесна инфекция;
 - Информация за употреба на IMLYGIC по време на бременност;
 - Препоръки относно случайното предаване на IMLYGIC от пациенти на хора в близък контакт или медицински специалисти:
 - Указания за свеждане до минимум на риска от експозиция на кръв и телесни течности на хората в близък контакт по време на лечение с IMLYGIC и до 30 дни след последното прилагане на IMLYGIC. Трябва да се избягват следните дейности:
 - Сексуален контакт без латексов презерватив
 - Целуване, ако някоя от страните има отворена рана в устата
 - Използване на общи прибори за хранене, съдове и чаши за пиене
 - Използване на общи игли за инжекции, ножички и четки за зъби;
 - Подходящо изхвърляне на отпадъците и деконтаминация като се спазват препоръките за изхвърляне на биологични отпадъци.
 - Указания за поведение след случайно предаване.

Програмата за контролирано разпространение е насочена към управление на доставките на продукта, за да се гарантира, че се спазват условията за съхранение на студено и да се контролира дистрибуцията на IMLYGIC до квалифицирани центрове и до пациентите.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където IMLYGIC е на пазара, е осигурена система, предназначена да контролира дистрибуцията на IMLYGIC извън нивото на контрол, осигурено чрез рутинни мерки за свеждане на риска до минимум. Преди отпускането на продукта трябва да бъдат изпълнени следните изисквания:

- Достатъчно добре обучени и опитни медицински специалисти, за да се сведе до минимум риска от поява на определени нежелани лекарствени реакции при пациентите, медицинските специалисти и хората в близък контакт с пациентите;

- Обучени медицински специалисти и помощен персонал по отношение на безопасното и подходящо съхранение, работа и приложение на IMLYGIC, и клинично проследяване на пациентите, лекувани с IMLYGIC;
- Предоставяне на определена информация за безопасност на пациентите и съобщаване на пациентите, че е важно да споделят тази информация със семейството и хората, грижещи се за тях;
- Обучени медицински специалисти, които да записват информация за партидния номер в картоната на пациента и в сигналната карта на пациента за всички инжекции и да предоставят партидния номер, когато съобщават нежелани лекарствени реакции.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ трябва да предостави предварителните резултати от проучване 20120325 (многоцентрово, открито изпитване фаза 2 с едно рамо за оценка на връзката между степента на обективно повлияване и изходната интратуморна плътност на CD8+T-лимфоцитите при пациенти с неоперабилен меланом в стадий IIIВ до IVM1с, лекувани с талимоген лахерпарепвек)	31-ви декември, 2018 г.
Да предостави предварителните резултати от проучване 20110266 (многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване фаза 2 за оценка на ефикасността и безопасността на неoadювантно лечение с талимоген лахерпарепвек плюс хирургично лечение спрямо хирургично лечение самостоятелно при операбилен меланом в стадий IIIВ до IVM1a)	31-ви декември, 2019 г.
Да предостави предварителните резултати за ефикасност от фаза III на проучване 20110265 (многоцентрово изпитване за оценка на комбинацията от талимоген лахерпарепвек с пембролизумаб)	30-ти юни, 2019 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imlygic 10⁶ плакообразуващи плака (PFU)/ml инжекционен разтвор
талимоген лахерпарепвек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 ml 1 x 10⁶ (1 милион) плакообразуващи единици (PFU) талимоген лахерпарепвек.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, миоинозитол, сорбитол (E420), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интралезийно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен при температура от -90°C до -70°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми.
Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с указанията за генетично модифицирани организми или биологични опасни отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1064/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Imlygic 10⁶ PFU/ml инжекция
талимоген лахерпарепвек
Интралезийно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imlygic 10⁸ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор
талимоген лахерпарепвек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 ml 1 x 10⁸ (100 милиона) плакообразуващи единици (PFU) талимоген лахерпарепвек.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, миоинозитол, сорбитол (E420), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интралезийно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен при температура от -90°C до -70°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми.
Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с указанията за генетично модифицирани организми или биологични опасни отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1064/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Imlygic 10⁸ PFU/ml инжекция
талимоген лахерпарепвек
Интралезийно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Imlygic 10⁶ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор
Imlygic 10⁸ плакообразуващи единици (PFU)/ml инжекционен разтвор
талимоген лахерпарепвек (talimogene laherparepvec)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия медицински специалист (лекар или медицинска сестра).
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия медицински специалист. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Imlygic и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Imlygic
3. Как да използвате Imlygic
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imlygic
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Imlygic и за какво се използва

Imlygic се използва за лечение на възрастни пациенти с вид рак на кожата, наречен меланом, който се е разпространил в кожата или лимфните възли, в случаите когато операция не е възможна.

Активното вещество на Imlygic е талимоген лахерпарепвек. Това е отслабена форма на херпес симплекс вирус тип-1 (HSV-1), който обикновено се нарича „херпесен вирус“. За да се получи Imlygic от HSV-1, вирусът е променен така, че да се размножава по-ефективно в туморните, отколкото в нормалните клетки. Това води до унищожаване на заразните туморни клетки. Imlygic действа също като помага на имунната система да разпознава и да унищожават туморите в целия организъм.

2. Какво трябва да знаете, преди и по време на лечението с Imlygic

Няма да Ви се прилага Imlygic:

- ако сте алергични към талимоген лахерпарепвек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате силно отслабена имунна система.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Imlygic.

Пациенти с отслабена имунна система

При пациенти с отслабена имунна система може да настъпи животозастрашаваща херпесна инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали отслабена имунна система, ако имате ХИВ/СПИН, рак на кръвта или костния мозък, или ако приемате стероиди или други лекарства, които потискат имунната система.

Случайно разпространение на Imlygic върху Вас или други хора

Imlygic може да се разпространи към други области на тялото, или да се предаде на други хора чрез директен контакт с Вашите телесни течности или местата на инжектиране.

Вие трябва да направите следното, за да избегнете разпространение на Imlygic към други области на тялото или хора в близък контакт (близките включват членове на семейството, обслужващи лица, сексуални партньори или някой, с който споделяте леглото си):

- Избягвайте директен контакт между местата на инжектиране или телесните Ви течности (напр. кръв или урина) и хора, с които сте в близък контакт (напр. използвайте презервативи от латекс по време на секс, избягвайте близки контакти като целуване, ако някой от Вас има отворена рана в устата), докато се лекувате с Imlygic и до 30 дни след последната доза.
- Избягвайте да докосвате или разчесвате местата на инжектиране.
- Пазете местата на инжектиране покрити с херметична и водонепроницаема превръзка през цялото време. Поставете превръзката съгласно указанията на Вашия лекар. Ако превръзката стане хлабава или падне, веднага я заменете с чиста превръзка.
- Поставете всички използвани превръзки и почистващи материали в запечатана пластмасова торбичка и ги изхвърлете в контейнера за домашни отпадъци.

Трябва да кажете на хората, с които сте в близък контакт да:

- избягват директен контакт с телесните Ви течности или местата на инжектиране;
- носят ръкавици, докато сменят превръзката Ви.

Ако Вашите близки случайно бъдат изложени на Imlygic, те трябва да почистят засегнатата област от тялото със сапун и вода и/или дезинфектант. Ако при тях се появят признаци или симптоми на херпесна инфекция, трябва да ги помолите да се свържат със своя лекар. При подозрения за херпесни лезии (мехури или язви) пациентите или хората в близък контакт имат възможността за проследяващо изследване от притежателя на разрешението за употреба с цел допълнително охарактеризиране на инфекцията. Моля, обсъдете това с Вашия медицински специалист.

Хора в близък контакт, които са бременни, които имат отслабена имунна система и новородени

Уверете се, че близките Ви хора, които са бременни или имат отслабена имунна система, не докосват местата на инжектиране, използваните превръзки или почистващи материали. Пазете използваните превръзки и почистващи материали далече от новородени.

Херпесна инфекция

По време на или след лечение с Imlygic може да се появи херпес на устните или по-сериозна херпесна инфекция. Признаците и симптомите, свързани с лечението с Imlygic, може да са същите като при херпесна инфекция и включват болка, парене или мравучкане и избиване на мехурче по устата или половите органи, или на пръстите или ушите, болка в очите, свръхчувствителност към светлина, секреция от очите или замъглено зрение, слабост в ръцете или краката, изразена сънливост и психична обърканост. Ако имате тези симптоми, трябва да спазвате стандартните хигиенни изисквания за предотвратяване на предаването на вируса на други хора. При подозрения за херпесни лезии (мехури или язви) пациентите или хората в близък контакт имат възможността за проследяващо изследване от притежателя на разрешението за употреба с цел допълнително охарактеризиране на инфекцията. Моля, обсъдете това с Вашия медицински специалист.

Инфекция и забавено зарастване на раните в мястото на инжектиране на Imlygic

Imlygic може да причини инфекция в мястото на инжектиране. Признаците и симптомите на инфекция включват болка, зачервяване, затопляне, подуване, секреция или разраняване (язва), висока температура и втрисане. Мястото на инжектиране може да зараства по-бавно от нормалното. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако забележите някои от тези симптоми.

Автоимунни реакции

Imlygic може да предизвика автоимунни реакции (свърхреакция на имунната система на организма). Някои хора, приемащи Imlygic, развиват възпаление на бъбреците (гломерулонефрит), стесняване или запушване на кръвоносни съдове (васкулит), оток на белите дробове (пневмонит), влошено лющене на кожата (псориазис) и участъци от кожата без цвят (витилиго). Информирайте Вашия лекар, ако имате анамнеза за автоимунно заболяване.

Плазмоцитом

Imlygic може да причини събиране на ракови бели кръвни клетки на или близо до мястото на инжектиране (плазмоцитом). Информирайте Вашия лекар, ако имате анамнеза за рак на кръвта, включително множествен миелом.

Затруднено дишане

Ако имате тумор на шията, Вашият лекар може да Ви предупреди, че е възможно да имате стеснение на дихателните пътища по време на лечение с Imlygic.

Пациенти без предшестваща херпесна инфекция

Ако никога не сте имали херпесна инфекция в миналото, по-вероятно е да получите висока температура, втрисане и грипоподобно заболяване в периода на първите 6 пъти на прилагане на Imlygic.

Деца и юноши

Imlygic не се препоръчва при деца и юноши, тъй като ефектите на Imlygic при хора под 18-годишна възраст не са известни.

Други лекарства и Imlygic

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства като ацикловир за лечение или предотвратяване на херпесни инфекции. Ацикловир и други противовирусни лечения могат да намалят ефектите на Imlygic.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар, ако:

- смятате, че може да сте бременна
- или планирате да имате бебе.

Вашият лекар ще определи дали Imlygic е подходящ за Вас.

Ако сте бременна или кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство. Imlygic може да увреди плода.

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция за предотвратяване на бременност по време на лечението с Imlygic. Говорете с Вашия лекар за подходящите методи на контрацепция.

Не е известно дали Imlygic се отделя в кърмата. Важно е да информирате Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Той ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете лечението с Imlygic, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от Imlygic за Вас.

Шофиране и работа с машини

Когато се лекувате с Imlygic, може да получите симптоми, като замайване или объркване. Това може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Бъдете внимателни, когато шофирате или работите с машини, докато не сте сигурни, че Imlygic не оказва неблагоприятно въздействие върху Вас.

Imlygic съдържа натрий и сорбитол

Това лекарство съдържа приблизително 30 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза от 4 ml. Това е еквивалентно на 1,5% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастни.

Това лекарство съдържа 80 mg сорбитол на всяка доза от 4 ml.

3. Как се прилага Imlygic

Imlygic се прилага в лечебно заведение под наблюдението на медицински специалист. Началната препоръчителна доза е до 4 ml Imlygic с концентрация 10^6 (1 милион) PFU/ml. Следващите дози ще бъдат до 4 ml Imlygic с концентрация 10^8 (100 милиона) PFU/ml.

Вашият медицински специалист ще инжектира Imlygic директно в тумора(ите) с игла и спринцовка. Вашата втора инжекция ще бъде приложена 3 седмици след първата инжекция. След това ще получавате инжекции на всеки 2 седмици дотогава, докато имате тумора(ите).

Вашият лекар ще реши в кои тумори да инжектира и може да не инжектира всеки тумор. Туморът или туморите, които имате може да се увеличат по размер и може да се появят един или повече нови тумори, докато се лекувате с Imlygic.

Очаква се да се лекувате с Imlygic най-малко 6 месеца или по-дълго.

Ако сте пропуснали доза Imlygic

Важно е да спазвате всичките си посещения при лекаря, докато получавате Imlygic. Ако сте пропуснали посещение, попитайте Вашия лекар кога да планирате следващата си доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Често се съобщава за инфекция на мястото на инжектиране, причинена от бактерии (целулит), при пациенти, получаващи Imlygic. За предотвратяване на този вид инфекции може да помогне поддържането на раните чисти и превързани.

Много често са наблюдавани грипоподобно заболяване, висока температура и втрисане при пациенти, лекувани с Imlygic. Тези симптоми обикновено преминават в рамките на първите 72 часа след лечението.

Следните нежелани реакции са съобщени при пациенти, получаващи Imlygic:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Оток на тъканите (периферен оток)
- Главоболие
- Кашлица
- Повръщане, диария, запек, гадене
- Мускулна болка (миалгия), болезнени/подути стави (артралгия), болка в крайниците
- Грипоподобно заболяване, повишена температура (пирексия), втрисане, отпадналост, болка
- Болка, зачервяване, кървене, подуване, възпаление, отделяне на секрет и затопляне в мястото на инжектиране

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Инфекция, причинена от бактерии (целулит), херпес на устните (херпес на устата)
- Туморна болка, инфектиран тумор
- Нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- Нежелани реакции, свързани с имунната система, като стеснение или запушване на кръвоносните съдове (васкулит), възпаление на белите дробове (пневмонит), влошаване на лющенето на кожата (влошаване на псориазис) и възпаление на бъбреците (гломерулонефрит)
- Дехидратация
- Обърканост, тревожност, депресия, замайване, проблеми със съня (безсъние)
- Болка в ухото, гърлото, корема, слабините, гърба и подмишницата
- Ускорен сърдечен ритъм в покой (тахикардия)
- Кръвен съсирек в дълбока вена (дълбока венозна тромбоза), високо кръвно налягане (хипертония), зачервяване на лицето
- Задух (диспнея), инфекция на горните дихателни пътища
- Коремна дискомфорт
- Обезцветени участъци по кожата (вителиго), обрив, възпаление на кожата (дерматит)
- Общо неразположение
- Загуба на тегло
- Усложнения на раната, секреция, синини (контузия), болка след процедурата

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Инфекция на мястото на убождане
- Ракови бели кръвни клетки във или близо до мястото на инжектиране (плазмоцитом)
- Инфекция на окото, причинена от херпес (херпес кератит)
- Стеснение на дихателните пътища (обструктивно заболяване на дихателните пътища)
- Алергична реакция (свръхчувствителност)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия медицински специалист. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Imlygic

Imlygic ще се съхранява от медицинските специалисти в лечебното заведение.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира замразен при температура от -90°C до -70°C .

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Imlygic

- Активното вещество е талимоген лахерпарепвек.
Всеки флакон съдържа 1 ml разтвор с номинална концентрация 1×10^6 (1 милион) плакообразуващи единици (PFU)/ml или 1×10^8 (100 милиона) PFU/ml.
- Другите съставки са: динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, миоинозитол, сорбитол (E420), вода за инжекции (вж. точка 2).

Как изглежда Imlygic и какво съдържа опаковката

Imlygic е бистра до полупрозрачна (10^6 PFU/ml) или полупрозрачна до непрозрачна (10^8 PFU/ml) течност. Доставка се като 1 ml разтвор без консервант във флакон за еднократна употреба (циклоолефинов полимер) със запушалка (хлорбутилов еластомер) и обкатка (алуминий), с отчупващо се капаче (полипропилен).

Капачето на флакона е означено с различен цвят: 10^6 PFU/ml е в светлозелено, а 10^8 PFU/ml е в кралско синьо.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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 Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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 4220550

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Размразяване на флаконите Imlygic

- Преди употреба, размразете замразените флакони Imlygic на стайна температура (20°C до 25°C), докато Imlygic стане течен (приблизително 30 минути). Завъртете внимателно. НЕ разклащайте.
- Флаконите трябва да се размразяват и съхраняват в оригиналната картонена опаковка до приложението, за да се предпазят от светлина.

След размразяване

- След размразяване, приложете Imlygic веднага щом е практически възможно.
- Размразеният Imlygic е стабилен, когато се съхранява при температура от 2°C до 25°C, защитен от светлина в оригиналния флакон, в спринцовка, или в оригиналния флакон, заедно със спринцовка. Да не се превишава времето на съхранение, посочено в таблица 1 и таблица 2.
- Ако се съхранява размразен Imlygic в оригиналния флакон, заедно със спринцовка:
 - трябва да се поддържа един и същ температурен диапазон през целия период на съхранение до приложение.
 - времето на съхранение в спринцовката на стайна температура до 25°C не може да превишава 2 часа за 10⁶ (1 милион) PFU/ml и 4 часа за 10⁸ (100 милиона) PFU/ml (вж. таблица 1).
 - максималното общо време на съхранение (времето на съхранение във флакона плюс времето на съхранение в спринцовката) не може да превишава времетраенето, посочено в таблица 2.
- Imlygic не трябва да се замразява повторно след като е бил размразен. Изхвърлете размразения Imlygic във флакона или спринцовката, който е съхраняван по-дълго от определено време, посочено по-долу.

Таблица 1. Максимално време на съхранение на размразен Imlygic в спринцовка

	10⁶ (1 милион) PFU/ml	10⁸ (100 милиона) PFU/ml
2°C до 8°C	8 часа	8 часа
до 25°C	2 часа	4 часа

Таблица 2. Максимално общо време на съхранение (време на съхранение във флакона плюс време на съхранение в спринцовката) на размразен Imlygic

	10⁶ (1 милион) PFU/ml	10⁸ (100 милиона) PFU/ml
2°C до 8°C	24 часа	1 седмица (7 дни)
до 25°C	12 часа	24 часа

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с указанията за генетично модифицирани организми или биологични опасни отпадъци, както е подходящо.