

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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 κωδικοποιούσας 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 x 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 x 10⁸ (100 εκατομμύρια) μονάδες σχηματισμού πλακών (PFU) / ml.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δόση των 4 ml περιέχει περίπου 30 mg (1,3 mmol) νατρίου και 80 mg σορβιτόλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

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

Διαυγές έως ημιδιαυγές υγρό μετά την απόψυξη 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 απόψυξη 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 εξαιρετικό μελάνωμα, με τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (Σταδίου IIIB, IIIC και IVM1a) χωρίς οστική, εγκεφαλική, πνευμονική ή άλλη σπλαγχνική 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 του Imlygic (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 για το Imlygic παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για το Imlygic

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	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 του Imlygic 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Imlygic σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

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.

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.

Για τις περιπτώσεις ακούσιας έκθεσης επαγγελματιών υγείας στο Imlygic, βλ. παραγράφους 4.4 και 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 του Imlygic 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

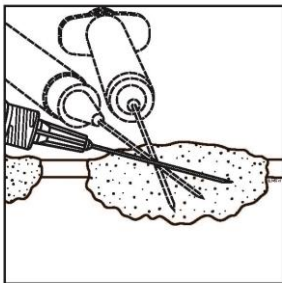
- Αφήστε τα φιαλίδια του Imlygic να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου. Το αποψυχθέν Imlygic μπορεί να αποθηκευτεί πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.3).
- Αναρροφήστε την επιθυμητή ποσότητα του Imlygic από το φιαλίδιο σε μία σύριγγα χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική. Συνιστάται σύριγγα 22- έως 26- gauge.

- 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 μάκτρο εμποτισμένο σε οινόπνευμα και αφήστε τις να στεγνώσουν.

Ένεση

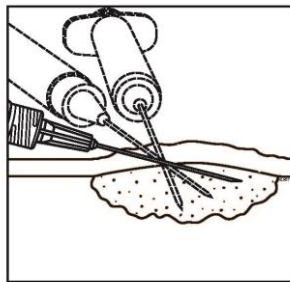
- Χορηγήστε την ένεση του Imlygic εντός της βλάβης σε δερματικές, υποδόριες ή/και λεμφαδενικές βλάβες που είναι ορατές, ψηλαφητές ή ανιχνεύσιμες μέσω υπερηχογραφικής καθοδήγησης.
- Προσδιορίστε τον όγκο ένεσης για κάθε βλάβη με τη χρήση του πίνακα 2 πιο πάνω.
- Με τη χρήση ενός μόνο σημείου εισόδου, 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



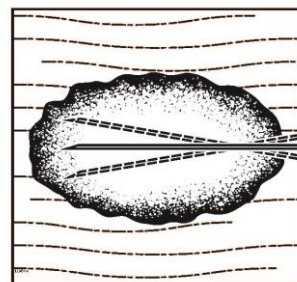
Εικόνα 1.
Χορήγηση ένεσης για
δερματικές βλάβες

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 του Imlygic. 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 στεγανή επίδεση.

Απόρριψη

Απορρίψτε όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Imlygic (π.χ. φιαλίδιο, σύριγγα, βελόνα, οποιοδήποτε κομμάτι βαμβάκι ή γάζα) σύμφωνα με τις διαδικασίες του τοπικού νοσοκομείου (βλ. παράγραφο 6.6).

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

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

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

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς

Το Imlygic δεν έχει μελετηθεί 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). Διάχυτη ερπητική λοίμωξη μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (όπως εκείνους 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). Θα πρέπει να εξεταστούν οι κινδύνοι και τα οφέλη της θεραπείας πριν χορηγήσετε το Imlygic σε αυτούς τους ασθενείς.

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 του Imlygic.

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 στεγανές επιδέσεις (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 μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για την αποφυγή κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imlygic (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι φροντιστές θα πρέπει να καθοδηγούνται να φορούν προστατευτικά γάντια όταν βοηθούν τους ασθενείς στην εφαρμογή ή αλλαγή των στεγανών επιδέσεων και να τηρούν τις προφυλάξεις

ασφαλείας για την απόρριψη των χρησιμοποιημένων επιδέσεων και υλικών καθαρισμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).

Σε περίπτωση ακούσιας έκθεσης στο Imlygic, τα άτομα που εκτέθηκαν θα πρέπει να καθοδηγούνται να καθαρίζουν σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με σαπούνι και νερό ή/και απολυμαντικό. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα ερπητικής λοίμωξης, τα άτομα αυτά θα πρέπει να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας. Το talimogene laherparenec εμφανίζει ευαισθησία στην ακυκλοβίρη. 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

Σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί ερπητικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων επιχείλιου έρπητα και ερπητικής κερατίτιδας) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Imlygic. 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 laherparenec εμφανίζει ευαισθησία στην ακυκλοβίρη. Θα πρέπει να εξεταστούν οι κινδύνοι 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 του Imlygic εάν χορηγούνται συστηματικά ή τοπικά απευθείας στη θέση της ένεσης.

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 κινδύνοι 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 κινδύνοι 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 κινδύνοι 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).

Όλοι οι ασθενείς

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει 80 mg σορβιτόλης (E420) ανά δόση των 4 ml. Η προσθετική επίδραση συγχορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η διαιτητική πρόσληψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) θα πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει περίπου 30 mg νατρίου ανά δόση των 4 ml, ποσότητα ισοδύναμη με το 1,5% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα από το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ).

Ιχνηλασιμότητα του Imlygic

Προκειμένου να βελτιώνεται η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) ξεκάθαρα στον φάκελο του ασθενούς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Imlygic. Η ακυκλοβίρη και άλλοι αντιικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του Imlygic 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 αντιικούς 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 μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφεύγεται η κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imlygic.

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 απόπτωσης 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 Imlygic, 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%), γριπώδης συνδρομή (30,5%) και πόνος στη θέση της ένεσης (27,7%). Συνολικά, το 98% αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν ήπιας 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 ($\geq 1/1000$ 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*, Στοματικός έρπης
Όχι συχνές	Λοίμωξη στη θέση της τομής
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη 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	Γριπώδης 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

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 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 με Imlygic, 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.

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 του Imlygic 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 αντιικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4) και υποστηρικτικά μέτρα, ως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, κωδικός ATC:L01XX51.

Μηχανισμός δράσης

Το talimogene laherparenec είναι μία ογκολυτική ανοσοθεραπεία που προέρχεται από τον HSV-1. Το talimogene laherparenec έχει τροποποιηθεί για να αντιγράφεται εντός των όγκων και να παράγει την ανθρώπινη πρωτεΐνη GM-CSF που διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα. Το talimogene laherparenec 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 μία 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 laherparenec από τον HSV-1 περιλαμβάνουν τη διαγραφή των ICP34.5 και ICP47. Ενώ οι αντιικές ανοσολογικές απαντήσεις προστατεύουν τα φυσιολογικά κύτταρα μετά τη λοίμωξη από το talimogene laherparenec, οι όγκοι έχει καταδειχθεί ότι εμφανίζουν ευαισθησία σε πρόκληση βλάβης και κυτταρικό θάνατο από ιούς HSV-1 με ανεπάρκεια ICP34.5, συμπεριλαμβανομένου του talimogene laherparenec. 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 ΙΙΒ, ΙΙC και ΙV 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 σπλαγγχική 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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 ασθενή 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 υπάρξει 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 μεταλλαγμένου (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 DDR μεταξύ του Imlygic και των GM-CSF στον πληθυσμό ITT ήταν στατιστικά σημαντική (βλ. πίνακα 4) υπέρ του Imlygic.

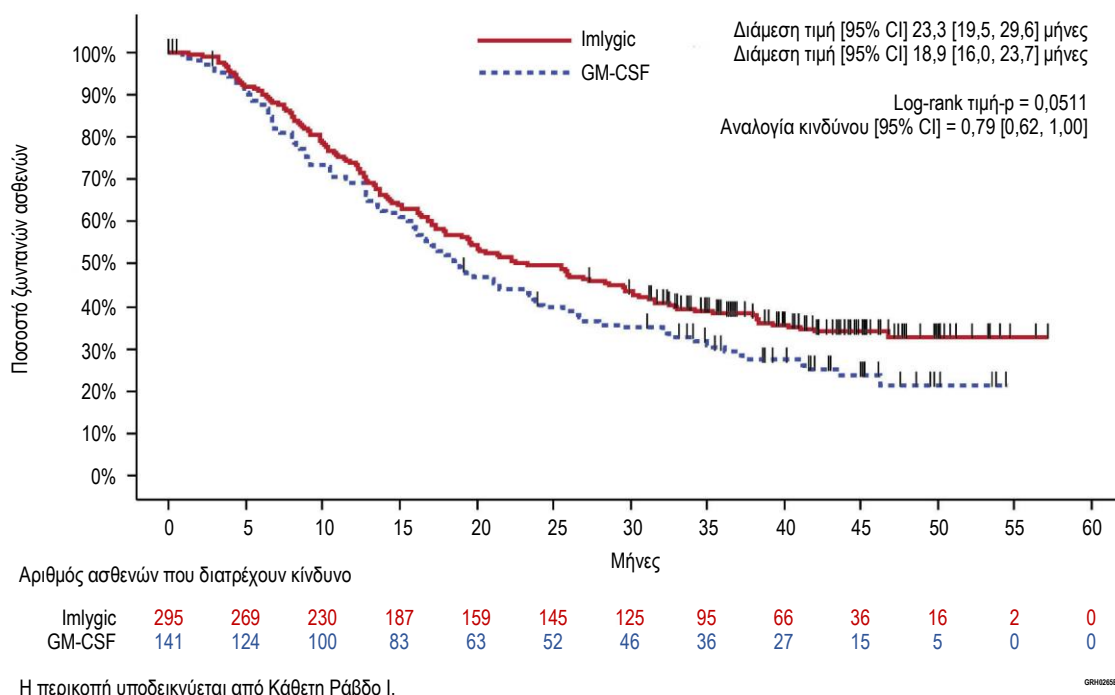
Πίνακας 4. Σύνοψη αποτελεσμάτων για τον πληθυσμό ITT από τη μελέτη 005/05 του Imlygic

	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)	2,1% (n = 3) (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,0, 4,5)
		Αναλογία πιθανοτήτων 8,9, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 2,7, 29,2) P < 0,0001	
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	Διάμεση 18,9 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 16,0, 23,7) μήνες
		HR: 0,79, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,62, 1,00) p = 0,051	
Διάρκεια ανταπόκρισης (διατηρούμενη ανταπόκριση κατά την τελευταία αξιολόγηση του όγκου)	Δευτερεύον	Δεν επιτεύχθηκε (Εύρος: > 0,0 έως > 16,8 μήνες)	Διάμεση 2,8 μήνες (Εύρος: 1,2 έως > 14,9 μήνες)
		HR: 0,46, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,35, 0,60)	
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)	2,9 μήνες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 2,8, 4,0)
		HR: 0,42, (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,32, 0,54)	

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 σπλαγγχικές βλάβες στις οποίες δεν έγινε ένεση του Imlygic και 8 από τους 71 ασθενείς (11,3%) εμφάνισαν συνολική μείωση $\geq 50\%$ στις σπλαγγχικές 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

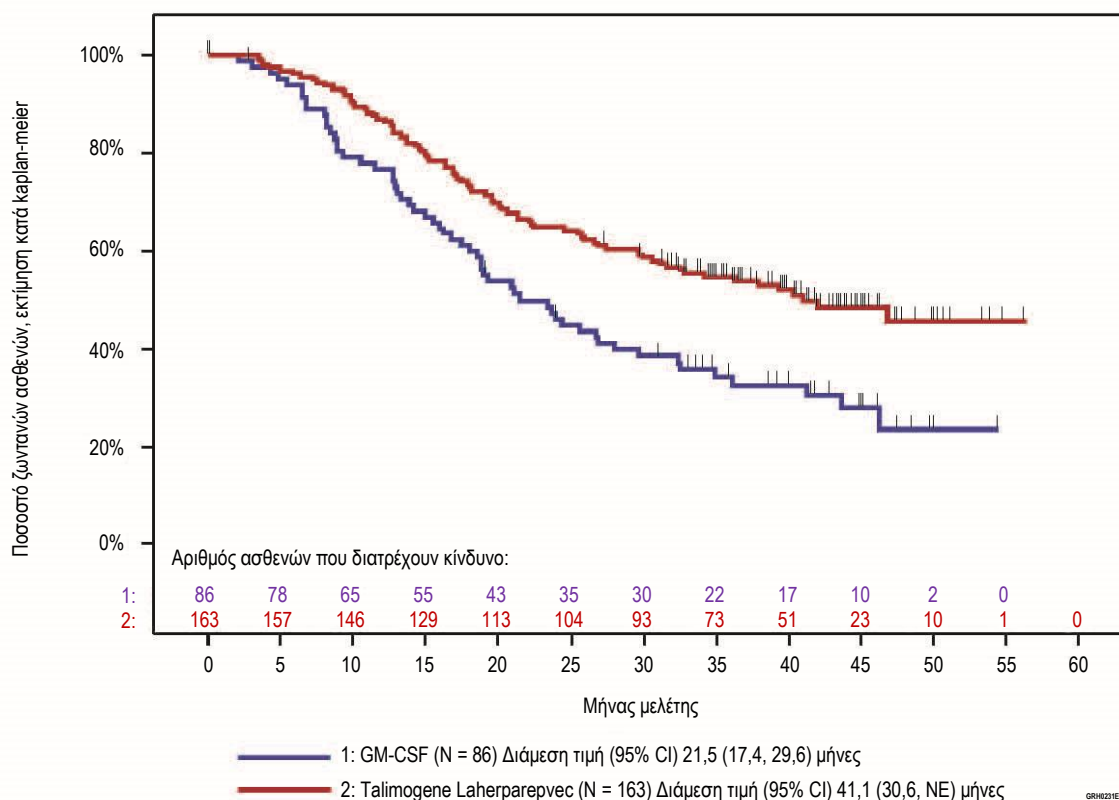
Πραγματοποιήθηκαν επίσης διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για το DRR και τη συνολική επιβίωση ανά στάδιο της νόσου (βλ. εικόνα 5 και πίνακα 5). Αν και η κύρια μελέτη δεν είχε την ισχύ έτσι ώστε να γίνει αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε αυτές τις μεμονωμένες υποομάδες, οι ασθενείς χωρίς σπλαγχνική 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 IVΜ1α της νόσου



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

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Imlygic σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο μελάνωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

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 απόπτωση 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 απόπτωση

Η βιοκατανομή και η απόπτωση του talimogene laherparepvec που χορηγείται εντός της βλάβης διερευνώνται σε μία μελέτη μελανώματος. Ενδιάμεσα αποτελέσματα από 30 ασθενείς καταδεικνύουν ότι DNA του talimogene laherparepvec ανιχνεύθηκε σε παροδικές και χαμηλές συγκεντρώσεις στο αίμα στο 90% των ασθενών και στα ούρα στο 20% των ασθενών της μελέτης. Η αναλογία ασθενών με ανιχνεύσιμο DNA του talimogene laherparepvec στο αίμα και τα ούρα ήταν μέγιστη κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου. DNA του talimogene laherparepvec ανιχνεύθηκε σε δείγματα από βλάβες στις οποίες είχε χορηγηθεί ένεση σε περίπου 90% των ασθενών. Ωστόσο, μόνο το 14% των ασθενών ήταν θετικοί για μολυσματικό ιό μέσω της ανάλυσης 50% Μολυσματικής Δόσης Κυτταρικής Καλλιέργειας (TCID₅₀), όλοι εντός 8 ημερών χορήγησης της θεραπείας. Δεκαεπτά τοις εκατό των δειγμάτων από το εξωτερικό τμήμα του στεγανού επιδέσμου βγήκε θετικό σε έλεγχο για DNA του talimogene laherparepvec αλλά κανένα δεν βγήκε θετικό στην παρουσία μολυσματικού ιού. Μεταξύ των δειγμάτων της βλεννογόνου του στόματος, μόνο ένα δείγμα είχε ανιχνευσιμό DNA του talimogene laherparepvec κατά τη διαξαγωγή της μελέτης, αλλά το δείγμα δεν βρέθηκε θετικό για παρουσία μολυσματικού ιού.

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 ξενομοσχευμάτων 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.

Μεταλλαξιγένεση

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 μεταλλαξιγένεσης 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 ποντικούς 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.

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 (περίπου 30 λεπτά). 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.

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 6 και πίνακα 7.
- 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 6).
 - 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 7.
- 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 6. Μέγιστος χρόνος αποθήκευσης για αποψυχθέν Imlygic σε σύριγγα

	10⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/ml	10⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/ml
2°C έως 8°C	8 ώρες	8 ώρες
έως 25°C	2 ώρες	4 ώρες

Πίνακας 7. Μέγιστος αθροιστικός χρόνος αποθήκευσης (χρόνος αποθήκευσης εντός φιαλιδίου συν τον χρόνο αποθήκευσης στη σύριγγα) για αποψυχθέν Imlygic

	10⁶ (1 εκατομμύριο) PFU/ml	10⁸ (100 εκατομμύρια) PFU/ml
2°C έως 8°C	24 ώρες	1 εβδομάδα (7 ημέρες)
έως 25°C	12 ώρες	24 ώρες

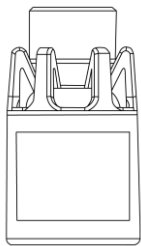
6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους (-90°C έως -70°C). Φυλάσσετε στο κουτί του για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

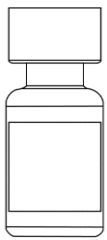
Το Imlygic διατίθεται ως διάλυμα του ενός ml χωρίς συντηρητικά σε φιαλίδιο μίας χρήσης (πολυμερές κυκλικής ολεφίνης πλαστικής ρητίνης) με πώμα (ελαστομερές χλωροβουτύλιο) και σφράγισμα (αλουμίνιο) με αποσπώμενο καπάκι (πολυπροπυλένιο) σε δύο διαφορετικές μορφές:

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

Ακολουθήστε τις κατευθυντήριες οδηγίες του τοπικού νοσοκομείου για τον χειρισμό και τη χορήγηση, τον προσωπικό προστατευτικό εξοπλισμό, 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, αλλάζτε τα γάντια πριν εφαρμόσετε στεγανές επιδέσεις στις βλάβες στις οποίες έγινε ένεση. Σκουπίστε το εξωτερικό της στεγανής επίδεσης με ένα μάρτυρο εμποτισμένο σε οινόπνευμα. Συνιστάται να κρατάτε καλυμμένες τις θέσεις της ένεσης με αεροστεγές και υδατοστεγές 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 διαδικασίες του τοπικού νοσοκομείου.

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 πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για τους γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς ή τα απόβλητα βιολογικού κινδύνου όπως αρμόζει.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-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

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

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. 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 του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.

34 Commerce Way

Woburn

Massachusetts

01801

Η.Π.Α.

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ 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**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας 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.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

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

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας 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 μεσωματικά 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 ποιός 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, παραγωγό του προϊόντος και κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας
 - Πληροφορίες για τις ερπητικές αλλοιώσεις
 - Το πακέτο πληροφόρησης του ασθενή 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 ποιός 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 κρύας 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 οικογένεις και τους φροντιστές τους,
- Οι εκπαιδευμένοι ΕΥ να καταγράφουν τον αριθμό παρτίδας στο διάγραμμα πληροφοριών του ασθενή και στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενή για όλες τις ενέσεις και να δίνεται ο αριθμός παρτίδας κατά την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της Δοκιμής 20120325 (Μία πολυκεντρική, ανοιχτή κλινική δοκιμή φάσης 2 ενός σκέλους για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης και της ενδοογκικής πυκνότητας των CD8+ κυττάρων κατά την έναρξη σε ασθενείς με μη εγχειρήσιμο μελάνωμα σταδίου ΙΙΒ έως ΙVΜ1c που λαμβάνουν talimogene laherparepvec)	31η Δεκεμβρίου, 2018
Να καταθέσει τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της Δοκιμής 20110266 (Μία Πολυκεντρική, Τυχαιοποιημένη, Ανοιχτή Μελέτη Φάσης 2 για την Αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας και της Ασφάλειας της Προεγχειρητικής Θεραπείας με Talimogene Laherparepvec σε Συνδυασμό με Χειρουργική Επέμβαση Έναντι Μόνο της Χειρουργικής Επέμβασης για Εξαιρέσιμο Μελάνωμα Σταδίου ΙΙΒ έως ΙVΜ1a)	31η Δεκεμβρίου, 2019
Να παραθέσει τα προκαταρκτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Δοκιμή 20110265 (Μία πολυκεντρική, ανοιχτή κλινική δοκιμή φάσης 1B/3 με το συνδυασμό talimogene laherparepvec και πεμπρολιζουμάμπης)	30η Ιουνίου, 2019

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 x 10⁶ (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° 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 κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς ή απόβλητα βιολογικού κινδύνου.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-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. ΑΛΛΑ 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 x 10⁸ (100 εκατομμύριο) μονάδων σχηματισμού πλακών (PFU) / ml 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° 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 κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς ή απόβλητα βιολογικού κινδύνου.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-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. ΑΛΛΑ 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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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.

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 φυλάσσεται το Imlygic
6. Περιεχόμενο 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 Imlygic 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 το Imlygic.

Ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα

Απειλητική για τη ζωή ερπητική λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. 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.

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 Imlygic 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 πόνο, αίσθημα καύσου ή μυρμήγκιασμα σε μία φουσκάλα γύρω από το στόμα ή τα γεννητικά όργανα ή στα 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, 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 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.

Λοίμωξη και καθυστερημένη επούλωση στη θέση ένεσης του Imlygic

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 Imlygic 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 με Imlygic.

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 με Imlygic.

Παιδιά και έφηβοι

Το Imlygic δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους, καθώς οι επιδράσεις του Imlygic σε άτομα κάτω των 18 ετών δεν είναι γνωστές.

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 απεκκρίνεται 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 το Imlygic δεν έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις σε σας.

Το Imlygic περιέχει νάτριο και σορβιτόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει περίπου 30 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε δόση των 4 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,5% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 80 mg σορβιτόλης σε κάθε δόση των 4 ml.

3. Πώς χορηγείται το Imlygic

Το Imlygic χορηγείται σε μία 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 του Imlygic απευθείας στον όγκο (ή στους όγκους) σας με μία βελόνα και μία 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 του Imlygic. 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.

Λοίμωξη που προκαλείται από βακτήρια (κυτταρίτιδα) στη θέση της ένεσης έχει παρατηρηθεί συχνά σε ασθενείς που παίρνουν Imlygic. Η διατήρηση καθαρών και καλυμμένων με επίδεσμο πληγών μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη λοιμώξεων αυτών των τύπων.

Πολύ συχνά έχουν παρατηρηθεί γριπώδης συνδρομή, πυρετός και ρίγη 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
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα όπως στένωση ή αποκλεισμός των αιμοφόρων αγγείων (αγγειίτιδα), φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα), επιδείνωση της απολέπισης του δέρματος (επιδείνωση ψωρίασης) και φλεγμονή των νεφρών (σπειραματονεφρίτιδα)
- Αφυδάτωση
- Σύγχυση, άγχος, κατάθλιψη, ζάλη, δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Πόνος στα αυτιά, τον λαιμό, την κοιλιακή χώρα, τη βουβονική χώρα, τη μέση και τις μασχάλες
- Ταχύτερος καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας (ταχυκαρδία)
- Θρόμβος αίματος σε μία εν τω βάθει 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 (λευκή), 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
- Καρκινικά λευκοκύτταρα στη θέση της ένεσης ή κοντά σε αυτή (πλασματοκύττωμα).
- Οφθαλμική λοίμωξη που προκαλείται από έρπητα (ερπητική κερατίτιδα)
- Συμπύεση 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 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.

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

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.

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 δισόζινο 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 Παραγωγός

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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.
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

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

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:**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 (περίπου 30 λεπτά). 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

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για τους γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς ή τα απόβλητα βιολογικού κινδύνου, όπως αρμόζει.