

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imlygic 10⁶ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos
Imlygic 10⁸ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Talimogeenilaherparepveekki on heikennetty tyypin 1 *Herpes simplex* -virus (HSV-1), jossa on 2 geenin (ICP34.5 ja ICP47) funktionaalinen deleetio ja johon on lisätty ihmisen granulosyyttimakrofagikasvutekijää (GM-CSF) koodaava jakso (ks. kohta 5.1).

Talimogeenilaherparepveekki tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla Vero-soluissa.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Imlygic 10⁶ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos

Yksi injektioipullo sisältää 1 ml (käytettävissä oleva määrä) Imlygic-valmistetta, jossa on 1 x 10⁶ (1 miljoona) PFU/ml (nimellispitoisuus).

Imlygic 10⁸ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos

Yksi injektioipullo sisältää 1 ml (käytettävissä oleva määrä) Imlygic-valmistetta, jossa on 1 x 10⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml (nimellispitoisuus).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 ml:n injektioipullo sisältää 7,7 mg natriumia ja 20 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Imlygic 10⁶ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos

Jäädetytystä valmisteesta sulatettu neste on kirkasta tai lähes läpikuultavaa.

Neste saattaa sisältää valkoisia, silmämääräisesti havaittavia, erimuotoisia, virusta sisältäviä hiukkasia.

Imlygic 10⁸ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos

Jäädetytystä valmisteesta sulatettu neste on lähes läpikuultavaa tai läpinäkymätöntä.

Neste saattaa sisältää valkoisia, silmämääräisesti havaittavia, erimuotoisia, virusta sisältäviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imlygic on tarkoitettu aikuisille leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti tai systeemisesti, mutta ei luustoon, aivoihin, keuhkoihin eikä muihin sisäelimiin, levinneen (levinneisyysasteen IIIB, IIIC tai IVMIa) melanooman hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Talimogeenilaherparepveekkihoito on aloitettava ja toteutettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Imlygic-hoitoa saavalle potilaalle on annettava potilaskortti ja hänelle on kerrottava hoitoon liittyvistä riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

Annostus

Imlygic toimitetaan 1 ml:n kertakäyttöisissä injektiopulloissa kahtena eri pitoisuutena:

- 10^6 (1 miljoona) PFU/ml – vain aloitusannos
- 10^8 (100 miljoonaa) PFU/ml – kaikki myöhemmät annokset.

Kullakin hoitokäynnillä injisoitava kokonaismäärä saa olla enintään 4 ml. Suositeltu aloitusannos on enintään 4 ml Imlygic-injektionesteen pitoisuutta 10^6 (1 miljoona) PFU/ml. Seuraavina annoksina on annettava enintään 4 ml Imlygic-injektionesteen pitoisuutta 10^8 (100 miljoonaa) PFU/ml.

Suosittelut hoito-ohjelma esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Suositeltu hoito-ohjelma

Hoitokäynti	Hoitoajan-kohta	Injisoitava enimmäismäärä	Pitoisuus	Injisoitavien leesioiden tärkeysjärjestys
Ensimmäinen	-	Enintään 4 ml	10^6 (1 miljoona) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injisoi ensin suurin leesio / suurimmat leesiot.• Aseta muut injisoitavat leesiot tärkeysjärjestykseen koon mukaan, kunnes injisoitava enimmäismäärä on saavutettu.
Toinen	3 viikkoa ensimmäisen hoitokerran jälkeen	Enintään 4 ml	10^8 (100 miljoonaa) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injisoi ensin mahdolliset uudet leesiot (ensimmäisen hoitokerran jälkeen mahdollisesti kehittyneet leesiot).• Aseta muut injisoitavat leesiot tärkeysjärjestykseen koon mukaan, kunnes injisoitava enimmäismäärä on saavutettu.

Hoitokäynti	Hoitoajan-kohta	Injisoitava enimmäismäärä	Pitoisuus	Injisoitavien leesioiden tärkeysjärjestys
Kaikki seuraavat hoitokäynnit (hoidon uudelleen aloittaminen mukaan lukien)	2 viikkoa edellisen hoitokerran jälkeen	Enintään 4 ml	10 ⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Injisoi ensin mahdolliset uudet leesiot (edellisen hoitokerran jälkeen mahdollisesti kehittyneet leesiot). Aseta muut injisoitavat leesiot tärkeysjärjestykseen koon mukaan, kunnes injisoitava enimmäismäärä on saavutettu.

Imlygic-annoksen määrittäminen (leesiota kohden)

Kuhunkin leesioon injisoitava määrä riippuu leesion koosta ja on määritettävä taulukon 2 mukaisesti. Kullakin hoitokerralla injisoitava kokonaismäärä saa olla enintään 4 ml.

Taulukko 2. Injisoitavan Imlygic-määrän valitseminen leesion koon perusteella

Leesion koko (suurin läpimitta)	Injisoitava Imlygic-määrä
> 5 cm	enintään 4 ml
> 2,5 - 5 cm	enintään 2 ml
> 1,5 - 2,5 cm	enintään 1 ml
> 0,5 - 1,5 cm	enintään 0,5 ml
≤ 0,5 cm	enintään 0,1 ml

Ennen kuin hoitovaste saadaan, potilailla jo olevat leesiot saattavat suurentua tai heille saattaa ilmaantua uusia leesioita. Imlygic-hoitoa pitää jatkaa vähintään 6 kuukauden ajan, niin kauan kuin potilaalla on injisoitavissa oleva leesio tai leesioita, jollei lääkäri katso, että potilas ei enää hyödy Imlygic-hoidosta tai tarvitse muuta hoitoa.

Imlygic-hoito voidaan aloittaa uudelleen, jos potilaalle ilmaantuu uusia leesioita täydellisen vasteen saavuttamisen jälkeen ja jos lääkäri arvioi potilaan hyötyvän hoidosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.1).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta talimogeenilaherparepveekin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei ole kuitenkaan tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Imlygic-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Imlygic annetaan injektiona leesioon, kun potilaalla on näkyvä, palpoitavissa oleva tai ultraääniohjauksessa löytyvä iholeesio, ihonalainen leesio ja/tai nodaalinen leesio.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja. Henkilönsuojaimia on käytettävä talimogeeniläherparepveekin käyttökuntoon saattamisen ja annon aikana (katso kohta 6.6).

Immuunipuutteiset tai raskaana olevat terveydenhuollon ammattilaiset eivät saa antaa Imlygic-valmistetta eivätkä olla suorassa kontaktissa valmisteella injisoitujen kohtien tai valmisteella hoidettujen potilaiden ruumiinnesteiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Noudata seuraavia ohjeita Imlygic-valmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja potilaalle antamisesta:

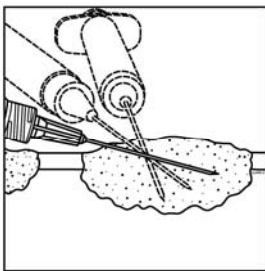
Ennen injeksiota

- Sulata Imlygic-injektiopullot huoneenlämmössä. Sulatettuja injektiopulloja voidaan säilyttää ennen antamista (ks. kohta 6.3). Sulatettujen injektiopullojen käsittely, ks. kohta 6.6.
- Vedä haluttu määrä Imlygic-valmistetta injektiopullosta ruiskuun aseptista menettelytapaa noudattaen. Käytä mieluiten 22–26 G:n neulaa.
- Injektiokohta voidaan puuduttaa paikallispuudutteella. Injisoitavaa puudutetta voidaan injisoida leesion ympärille, mutta sitä ei saa injisoida suoraan leesioon.
- Puhdista leesio ja ympäröivät alueet desinfiointityyhkeellä ja anna kuivua.

Injektion antaminen

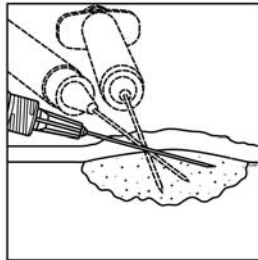
- Injisoi Imlygic leesioon, kun kyseessä on näkyvä, palpoitavissa oleva tai ultraääniohjauksessa löytyvä iholeesio, ihonalainen leesio ja/tai nodaalinen leesio.
- Määritä kuhunkin leesioon injisoitava määrä taulukon 2 avulla.
- Injisoi Imlygic-valmistetta yhden sisäänvientikohdan kautta leesioon säteittäin useaan suuntaan niin laajalle kuin neulalla ulottuu, jotta lääke leviää tasaisesti kaikkialle leesioon. Jos leesio on suurempi kuin neulan säteittäinen ulottuvuus, voidaan käyttää useita sisäänvientikohtia.

Iholeesiot



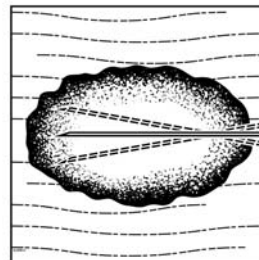
Kuva 1.
Injektion anto iholeesioon

Ihonalaiset leesiot



Kuva 2.
Injektion anto ihonalaiseen leesioon

Nodaaliset leesiot



Kuva 3.
Injektion anto nodaaliseen leesioon

- Injisoi Imlygic-valmistetta tasaisesti kaikkialle leesioon vetämällä neulaa ulospäin mutta ei kuitenkaan pois leesiosta. Käännä neulan suuntaa tarvittavan monta kertaa ja injisoi samalla jäljellä oleva annos. Jatka, kunnes koko annos on annettu tasaisesti kaikkialle leesioon.
- Vedä neula hitaasti pois leesiosta, jotta neulan sisäänvientikohdasta ei vuoda Imlygic-valmistetta pois.
- Toista nämä vaiheet, kun injisoit muita hoidettavia leesioita. Vaihda neula aina, kun olet poistanut neulan kokonaan leesiosta ja ennen kuin ryhdyt injisoimaan seuraavaa leesiota.

Injektion jälkeen

- Paina injektiokohtaa steriilillä harsotaitoksella vähintään 30 sekunnin ajan.
- Pyyhi injektiokohta ja sitä ympäröivä alue desinfiointipyyhkeellä, ja peitä injisoitu leesio imukykyisellä taitoksella ja kuivalla okklusiositeellä.

4.3 Vasta-aiheet

- Aiempi yliherkkyys talimogeenilaherparepveekille tai apuaineille.
- Vaikea-asteinen immuunivajavuustila (esim. potilaalla on vaikea-asteinen synnynnäinen tai hankinnainen soluvälitteinen ja/tai vasta-ainevälitteinen immuunivajaus) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Aiemmin hoitoa saaneet potilaat

Tiedot Imlygic-hoidon tehosta toisen linjan tai myöhempien linjojen hoitona ovat rajalliset.

Immuunipuutteiset potilaat

Imlygic-valmistetta ei ole tutkittu immuunipuutteisilla potilailla. Eläimistä saatujen tietojen perusteella potilailla, joilla on vaikea-asteinen immuunivajavuustila, saattaa olla tavanomaista suurempi disseminoituneen herpesinfektion riski eikä heitä saa hoitaa Imlygic-valmisteella (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Potilaille, joilla on immuunivajavuustila (esim. HIV/AIDS, leukemia, lymfooma, yleinen vaihteleva immuunipuutos tai potilas tarvitsee jatkuvasti suuria steroidiannoksia tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä), voi ilmaantua myös disseminoitunut herpesinfektio. Imlygic-hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen sen antamista tähän ryhmään kuuluville potilaille.

Tahaton altistuminen Imlygic-valmisteelle

Tahaton altistuminen saattaa johtaa Imlygic-tartuntaan ja herpesinfektioon. Terveystieteiden ammattilaisten ja potilaan kanssa lähikontaktissa olevien ihmisten (esim. samassa taloudessa asuvien, potilaasta huolehtivien henkilöiden, seksikumppanien tai samassa sängyssä nukkuvien) on vältettävä suoraa kosketusta injisoituihin leesioihin tai hoitoa saaneen potilaan ruumiinnesteisiin koko hoitajakson ajan ja 30 vuorokauden ajan viimeisen hoitokerran jälkeen (ks. kohta 6.6). Terveystieteiden ammattilaisilla on raportoitu käyttökuntoon saattamisen ja potilaalle antamisen yhteydessä neulanpistotapaturmia ja altistumista injektiokohdasta vuotaneelle lääkkeelle.

Potilaan kanssa lähikontaktissa olevat henkilöt, jotka ovat raskaana tai joilla on immuunivajavuustila, eivät saa vaihtaa potilaan injektiokohdassa olevaa sidettä eivätkä puhdistaa injektiokohtaa. Raskaana olevat naiset, vastasyntyneet ja immuunipuutteiset henkilöt eivät saa altistua mahdollisesti kontaminoituneille hoitotarvikkeille.

Injektiokohta on pidettävä okklusiositeellä peitettynä (ks. kohta 6.6). Terveystieteiden ammattilaisen on varmistettava, että potilas pystyy noudattamaan tätä vaatimusta. Potilasta on myös kehoitettava välttämään injektiokohdan koskettelua tai raapimista, koska Imlygic-valmistetta saattaa näin siirtyä tahattomasti kehon muille alueille tai potilaan kanssa lähikontaktissa olevaan ihmiseen.

Ei tiedetä, voiko Imlygic tarttua ihmiseen sukupuoliyhteydessä, mutta se kuitenkin tiedetään, että villityypin HSV-1 voi tarttua sukupuoliyhteydessä. Potilasta on kehoitettava käyttämään sukupuoliyhteyden aikana lateksikondomia, jotta estetään Imlygic-tartunta. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Potilaasta huolehtivia henkilöitä on kehoitettava käyttämään suojakäsineitä, kun he auttavat potilasta okklusiositeen kiinnittämisessä tai vaihtamisessa ja noudattamaan käytettyjen sidemateriaalien ja puhdistustarvikkeiden turvallista hävittämistä koskevia varotoimia (ks. kohta 6.6).

Jos tapahtuu tahaton altistuminen Imlygic-valmisteelle, noudata kohdassa 6.6 olevia ohjeita. Heidän on otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos herpesinfektion oireita tai löydöksiä kehittyy. Mikäli herpesleesioita epäillään, potilailla, heidän läheisillään ja terveydenhuollon ammattilaisilla on mahdollisuus myyntiluvan haltijan tarjoamaan jatkotestaukseen infektiotyypin tarkempaa selvittämistä varten.

Imlygic-hoitoa saaneiden potilaiden herpesinfektiot

Kliinisissä tutkimuksissa Imlygic-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu herpesinfektioita (mukaan lukien huuliherpestä ja herpeskeratiittia). Imlygic-hoitoon mahdollisesti liittyvän paikallisen tai systeemisen infektion oireet ovat oletettavasti samankaltaisia kuin villityypin HSV-1-infektiosta aiheutuvat oireet.

Henkilöillä, joilla on villityypin HSV-1-infektio, tiedetään olevan latentin villityypin HSV-1:n reaktivaation vuoksi elinikäinen oireisen herpesinfektion riski. Imlygic-valmisteen mahdollisesta reaktivaatiosta aiheutuva oireinen herpesinfektio pitää ottaa huomioon.

Jos potilaalle kehittyy herpesinfektio, häntä on kehoitettava noudattamaan tavanomaisia hygieniaohjeita viruksen tarttumisen estämiseksi.

Talimogeenilaherparepveekki on herkkä asikloviirille. Imlygic-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava ennen asikloviirin tai herpesinfektioiden hoitoon tarkoitettujen muiden viruslääkkeiden käyttöä. Jos tällaisia lääkkeitä käytetään systeemisesti tai paikallisesti suoraan injektiokohtaan, ne saattavat heikentää hoidon tehoa.

Potilaskortissa on tietoja herpesleesioista.

Injektiokohdan selluliitti

Kasvainkudokseen saattaa kehittyä Imlygic-hoidon jälkeen nekroosi tai haavauma. Selluliittia ja systeemisiä bakteri-infektioita on raportoitu. Huolellista haavanhoitoa ja varotoimenpiteitä infektioiden ehkäisemiseksi suositellaan, etenkin jos kudoksen nekroosi aiheuttaa avohaavoja.

Injektiokohdan heikentynyt paraneminen

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu injektiokohdan heikentynyttä paranemista. Imlygic saattaa lisätä riskiä heikentyneelle paranemiselle, jos potilaalla on taustalla siihen liittyviä riskitekijöitä (esim. injektiokohdan aiempi sädehoito tai leesiot sijaitsevat heikosti verisuonitetulla alueella).

Jos potilaalle kehittyy pitkittyvä infektio tai paraneminen on hidasta, Imlygic-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava ennen hoidon jatkamista.

Immuunivälitteiset tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa Imlygic-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu immuunivälitteisiä tapahtumia, mukaan lukien glomerulonefriittia, vaskuliittia, pneumoniittia, psoriaasin pahenemista ja vitiligoa.

Imlygic-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on perussairautena autoimmuunitauti, tai ennen hoidon jatkamista, jos potilaalle kehittyy immuunivälitteisiä tapahtumia.

Injektiokohdan plasmasytooma

Imlygic-valmisteen annon jälkeen on raportoitu plasmasytoomaa injektiokohdan läheisyydessä. Imlygic-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava, jos potilas sairastaa multipplel myeloomaa tai jos potilaalle kehittyy hoidon aikana plasmasytooma.

Ahtauttava hengitystiesairaus

Imlygic-hoidon jälkeen on raportoitu ahtauttavaa hengitystiesairautta. Injektiot lähellä suuria hengitysteitä sijaitseviin leesioihin pitää antaa varoen.

HSV-1-seronegatiiviset potilaat

Lähtötilanteessa HSV-1-seronegatiivisilla potilailla on raportoitu lähtötilanteessa HSV-1-seropositiivisiin potilaisiin verrattuna etenkin 6 ensimmäisen hoitajakson aikana yleisemmin kuumetta, vilunväristyksiä ja influenssan kaltaisia oireita (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg sorbitolia per 1 ml:n injektiopullo. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,7 mg natriumia per 1 ml:n injektiopullo, joka vastaa 0,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imlygic-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Jos asikloviiria tai muita viruslääkkeitä käytetään systeemisesti tai paikallisesti suoraan injektiokohtaan, ne saattavat heikentää hoidon tehoa. Imlygic-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava ennen asikloviirin tai herpesinfektioiden hoitoon tarkoitettujen muiden viruslääkkeiden käyttöä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään hoidon aikana tehokasta ehkäisymenetelmää.

Kaikkia potilaita on kehotettava käyttämään sukupuoliyhteyden aikana lateksikondomia, jotta vältetään mahdollinen Imlygic-tartunta kumppaniin (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Talimogeenilaherparepveekkia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Jos raskaana olevalla naisella on villityypin HSV-1-infektio (primaari tai reaktivaatio), virus saattaa läpäistä istukan, ja viruksen erittymisen vuoksi myös synnytyksen aikana on tartuntariski. Villityypin HSV-1-infektioihin on liittynyt vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien monielinhäiriöitä ja kuolemia, jos villityypin herpes on tarttunut sikiöön tai vastasyntyneeseen. Raskaana olevien naisten talimogeenilaherparepveekki-infektioista ei ole tähän mennessä saatu klinisiä tietoja, mutta jos talimogeenilaherparepveekin vaikutusmekanismi on samanlainen, siitä saattaa aiheutua riski sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia alkion- eikä sikiönkehitykseen (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi talimogeenilaherparepveekin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Pahanlaatuisen melanooman etäpesäkkeet saattavat levitä istukan kautta. Talimogeenilaherparepveekin on tarkoitus päästä sisään kasvainkudokseen ja lisääntyä siellä, joten sikiö saattaa altistua talimogeenilaherparepveekille istukan läpäisseen kasvainkudoksen kautta.

Jos Imlygic-valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle ja/tai vastasyntyneelle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö talimogeenilaherparepveekki ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Imlygic-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Talimogeenilaherparepveekin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Talimogeenilaherparepveekillä saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska haittavaikutukset, kuten huimaus ja sekavuustila (ks. kohta 4.8), ovat mahdollisia, potilasta on kehoitettava olemaan varovainen autoa ajaessaan ja koneita käyttäessään, kunnes hän voi olla varma, ettei talimogeenilaherparepveekistä aiheudu haitallisia vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Imlygic-valmisteen turvallisuutta arvioitiin keskeisessä tutkimuksessa, jossa 292 potilasta sai vähintään 1 annoksen Imlygic-valmistetta (ks. kohta 5.1). Imlygic-altistuksen keston mediaani oli 23 viikkoa (5,3 kuukautta). Kaksikymmentäkuusi (26) potilasta altistui Imlygic-valmisteelle vähintään yhden vuoden ajan.

Imlygic-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ($\geq 25\%$) olivat uupumus (50,3%), vilunväristykset (48,6%), kuume (42,8%), pahoinvointi (35,6%), influenssan kaltaiset oireet (30,5%) ja injektiokohdan kipu (27,7%). Kaikkiaan 98% näistä raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Yleisin 3. asteen tai vaikeampi haittavaikutus oli selluliitti (2,1%) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on määritetty kliinisistä tutkimuksista, joissa Imlygic-hoitoa verrattiin GM-CSF-hoitoon melanoomapotilailla, sekä markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten perusteella. Haittavaikutusten ilmeneminen luetellaan elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Kliinisissä tutkimuksissa melanoomapotilailla havaitut ja markkinoille tulon jälkeen ilmi tulleet haittavaikutukset

Infektiot	
Yleinen	Selluliitti*, huuliherpes
Melko harvinainen	Leikkauskohdan infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen	Kipu kasvaimessa, kasvaimen infektio
Melko harvinainen	Injektiokohdan plasmasytooma*
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Perifeerinen edeema
Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Immuunivälitteiset tapahtumat ^{†*}
Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Dehydraatio
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Sekavuustila, ahdistuneisuus, masennus, huimaus, unettomuus
Silmät	
Melko harvinainen	Herpeskeratiitti
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Korvakipu
Sydän	
Yleinen	Takykardia
Verisuonisto	
Yleinen	Syvä laskimotukos, korkea verenpaine, kasvojen ja kaulan punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Yskä
Yleinen	Hengenahdistus, suunielun kipu, ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen	Ahtauttava hengitystiesairaus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Oksentelu, ripuli, ummetus, pahoinvointi
Yleinen	Vatsakipu, epämukavat tuntemukset vatsassa
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Vitiligo, ihottuma, dermatiitti
Melko harvinainen	Granulomatoottinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Lihassärky, nivelsärky, raajakipu
Yleinen	Selkäkipu, nivuskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Influenssan kaltaiset oireet*, kuume, vilunväristykset, uupumus, kipu, injektiokohdan reaktiot [§]
Yleinen	Sairaudentunne, kainalokipu
Tutkimukset	
Yleinen	Painon lasku

Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	Haavakomplikaatiot, erite haavasta, ruhje, toimenpiteestä aiheutuva kipu

§ Injektiokohdan reaktioita ovat: hyvin yleinen: injektiokohdan kipu; yleinen: injektiokohdan punoitus, injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan reaktio, injektiokohdan tulehdus, eritevuoto, injektiokohdan tihkuminen; melko harvinainen: injektiokohdan kuumotus.

†Immuunivälitteisiä tapahtumia ovat: melko harvinainen: vaskuliitti, pneumoniitti, psoriaasin paheneminen ja glomerulonefriitti.

* Katso Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Immuunivälitteiset tapahtumat

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa raportoituihin immuunivälitteisiin tapahtumiin kuuluivat psoriaasin paheneminen potilaalla, jolla oli jo aiemmin todettu psoriaasi, pneumoniitti potilaalla, jolla oli jo aiemmin todettu autoimmuunitauti, vaskuliitti yhdellä potilaalla ja glomerulonefriitti kahdella potilaalla, joista toisella todettiin akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Plasmasytooma

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin yksi injektiokohdan plasmasytoomatapaus potilaalla, jolla todettiin multipeli myelooma.

Selluliitti

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 005/05) raportoitiin selluliittitapahtumia, joista osa luokiteltiin vakaviksi haittatapahtumiksi. Yksikään niistä ei kuitenkaan johtanut Imlygic-hoidon pysyvään lopettamiseen. Huolellista haavanhoitoa ja varotoimenpiteitä infektioiden ehkäisemiseksi suositellaan, etenkin jos kudokset aiheuttaa avohaavoja.

Influenssan kaltaiset oireet

Influenssan kaltaisia oireita esiintyi 90 %:lla Imlygic-hoitoa saaneista potilaista. Kuume, vilunväristykset ja influenssan kaltaiset oireet, joita voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana, hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa. Tällaisia tapahtumia raportoitiin yleisemmin 6 ensimmäisen hoitajakson aikana, etenkin jos potilas oli lähtötilanteessa HSV-1-negatiivinen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Imlygic-yliannoksesta ei ole kliinistä kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa on annettu pitoisuutta 10^8 PFU/ml enintään 4 ml:n annoksina kahden viikon välein eikä ole havaittu viitteitä annosta rajoittavasta toksisuudesta. Turvallista maksimiannosta ei ole määritetty. Jos epäillä yliannosta tai tahatonta injisointia laskimoon, potilaalle pitää antaa oireenmukaista hoitoa, esim. asikloviiria tai muita viruslääkkeitä (ks. kohta 4.4), ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet on käynnistettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, ATC-koodi: L01XX51.

Vaikutusmekanismi

Talimogeenilaherparepveekki on HSV-1-virukseen pohjautuva onkolyttinen immunoterapia. Talimogeenilaherparepveekki on muunnettu lisääntymään kasvaimessa ja tuottamaan immunitettia stimuloivaa proteiinia, ihmisen granulosyytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF). Talimogeenilaherparepveekki aiheuttaa kasvainsolujen kuoleman ja vapauttaa kasvaimesta peräisin olevia antigeneja. Sen oletetaan yhdessä GM-CSF:n kanssa tehostavan systeemistä immuunivastetta kasvaimia vastaan sekä efektori-T-soluvastetta. Hiiret, joiden primaarikasvain saatiin hoidon jälkeen häviämään kokonaan, olivat myöhemmin resistenttejä uudelle kasvaintistukselle.

Talimogeenilaherparepveekki on muunneltu HSV-1-viruksesta ICP34.5:n ja ICP47:n delectiolla. Viruksilta suojaavat immuunivasteet suojaavat normaaleja soluja talimogeenilaherparepveekki-infektion jälkeen, mutta kasvainten on osoitettu olevan herkkiä soluvaurioille ja solukuolemille, kun ne altistuvat HSV-1-viruksille, joista puuttuu ICP34.5, kuten talimogeenilaherparepveekille. ICP47:n delectio estää antigeenia esittelevien molekyyliden vähenemisen ja voimistaa HSV US11 -geenin ilmentymistä, mikä tehostaa virusten lisääntymistä kasvainsoluissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus 005/05

Imlygic-monoterapian turvallisuutta ja tehoa verrattiin ihon alle annettuun GM-CSF-hoitoon kolmannen vaiheen avoimessa ja satunnaistetussa monikansallisessa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton levinneisyysasteen IIIB, IIIC tai IV melanooma. Melanooman aiempi systeeminen hoito oli sallittu, mutta sitä ei vaadittu. Potilas ei soveltunut tutkimukseen, jos hänellä oli aktiivisia etäpesäkkeitä aivoissa, etäpesäkkeitä luustossa, laajalti sisäelimiin levinnyt tauti, primaari silmän tai limakalvojen melanooma, viitteitä immuunisuppressiosta tai jos potilas käytti parhaillaan systeemistä herpeslääkettä.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko Imlygic-hoitoon tai GM-CSF-hoitoon (N = 436; Imlygic-hoito 295, GM-CSF-hoito 141). Imlygic annettiin injektioina leesioon enintään 4 ml:n annoksina käyttäen aluksi pitoisuutta 10^6 (1 miljoona) PFU/ml päivänä 1, ja sitten pitoisuutta 10^8 (100 miljoonaa) PFU/ml päivänä 21 ja sen jälkeen 2 viikon välein. GM-CSF annettiin ihon alle annoksina 125 mikrog/m² päivittäin 14 päivän ajan, minkä jälkeen seurasi 14 päivän hoitotauko. Tätä hoito-ohjelmaa toistettiin.

Jotta viivästynyt immuunivälitteinen kasvaimen kasvua ehkäisevä vaikutus ehtisi kehittyä, potilaat saivat hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan tai kunnes ei enää ollut injisoitavissa olevia leesioita. Hoitoa jatkettiin tänä aikana, vaikka potilaalla olleen leesion tai leesioiden koko kasvoi ja/tai kehittyi uusi leesion tai leesioiden, paitsi jos potilaalle kehittyi sietämättömiä haittavaikutuksia tai tutkija katsoi, että olisi potilaan edun mukaista lopettaa hoito tai antaa jotakin muuta hoitoa melanoomaan. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen potilaiden oli tarkoitus jatkaa hoitoa kliinisesti merkitykselliseen taudin etenemiseen asti (eli taudin etenemiseen, johon liittyi toimintakyvyn heikkeneminen ja/tai tutkijan arvioima vaihtoehtoisen hoidon tarve). Jos hoidolle oli vastetta 12 hoitokuukauden jälkeen, sitä voitiin jatkaa vielä enintään 6 kuukauden ajan. Hoitoaikeiden mukaisen (intent-to-treat, ITT) potilasjoukon hoito kesti GM-CSF-ryhmässä keskimäärin (keskihajonta mainittu sulkeissa) 15,76 viikkoa (15,79) ja Imlygic-ryhmässä 26,83 viikkoa (18,39). Ensisijainen päätetapahtuma oli keskitettyyn sokkoutettuun arvioon perustuva kestävä hoitovaste (durable response rate, DRR) (niiden potilaiden osuus, joiden täydellinen (CR) tai osittainen hoitovaste (PR) oli jatkunut keskeytyksettä vähintään 6 kuukautta). Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika (OS), kokonaisvasteosuus (ORR) [PR + CR], aika vasteen saavuttamiseen, vasteen kesto ja aika hoidon epäonnistumiseen (aika satunnaistamisesta

ensimmäiseen kliinisesti oleelliseen taudin etenemiseen, jonka jälkeen ei enää saavutettu hoitovastetta, tai kuolemaan).

Keski-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli: 22–94 vuotta); 26,5 % oli yli 65-vuotiaita ja 23,3 % yli 74-vuotiaita. Suurin osa potilaista (98 %) oli valkoihoisia. Tutkimuspotilasjoukosta 57 % oli miehiä, ja 70 %:lla lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0. Tutkimukseen otetuista potilaista 22 %:lla oli levinneisyysasteen IV M1c melanooma ja 53 % potilaista oli saanut aiemmin hoitoa melanoomaan, esimerkiksi solunsalpaajahoidoa ja sytokiinipohjaista immunoterapiaa, leikkaushoidon, liittäishoidon tai sädehoidon lisäksi. Kaikista tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli lähtötilanteessa villityypin HSV-1:n suhteen seropositiivisia ja 32,6 % oli seronegatiivisia; muiden 9,4 %:n HSV-1-serostatus ei ollut tiedossa.

ITT-potilasjoukossa kestävän hoitovasteen ero Imlygic- ja GM-CSF-ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä Imlygic-hoidon hyväksi (ks. taulukko 4).

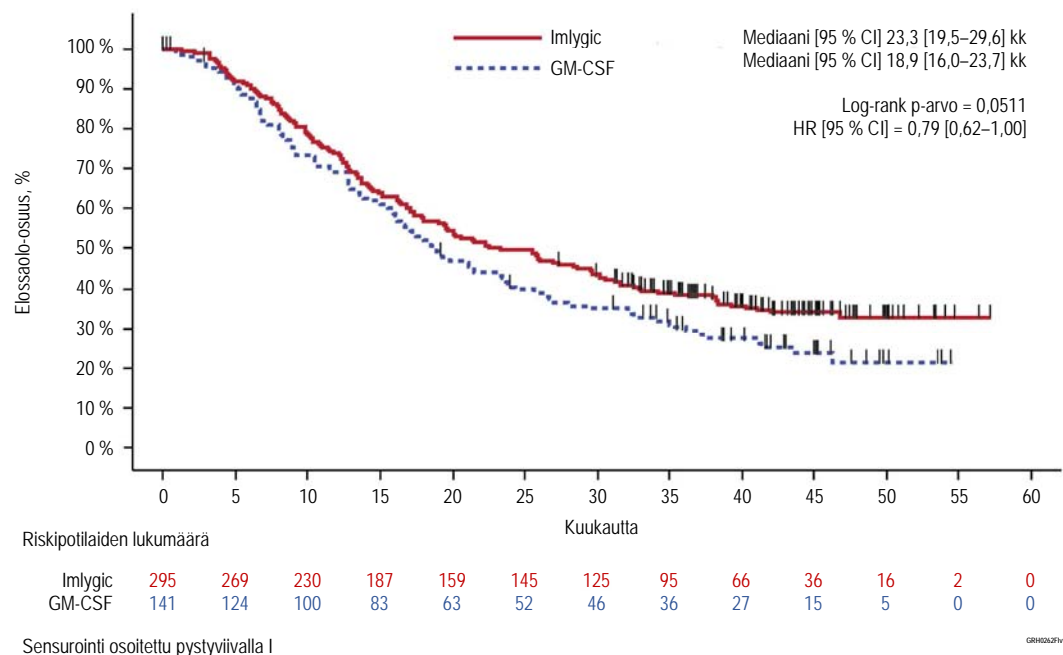
Taulukko 4. Imlygic-tutkimuksen 005/05 ITT-potilasjoukon tulosten tiivistelmä

	Tutkimuksen päätetapah-tuma	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Kestävä hoitovaste	Ensisijainen	16,3 % (n = 48) (95 % CI: 12,1–20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % CI: 0,0–4,5)
		Kerroinsuhde 8,9 (95 % CI: 2,7–29,2) p < 0,0001	
Kokonaisvasteisuus (% CR, % PR)	Toissijainen	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)
Kokonaiselinaika	Toissijainen	Mediaani 23,3 (95 % CI: 19,5–29,6) kk	Mediaani 18,9 (95 % CI: 16,0–23,7) kk
		Vaarasuhde (HR): 0,79 (95 % CI: 0,62–1,00), p = 0,051	
Vasteen kesto (vaste jatkui edelleen kasvaimen viimeisellä arviointikerralla)	Toissijainen	Ei saavutettu (vaihteluväli: > 0,0 - > 16,8 kk)	Mediaani 2,8 kk (vaihteluväli: 1,2 - > 14,9 kk)
		HR: 0,46 (95 % CI: 0,35–0,60)	
Aika vasteen saavuttamiseen (mediaani)	Toissijainen	4,1 kk	3,7 kk
Aika hoidon epäonnistumiseen (mediaani)	Toissijainen	8,2 kk (95 % CI: 6,5–9,9)	2,9 kk (95 % CI: 2,8–4,0)
		HR: 0,42 (95 % CI: 0,32–0,54)	

Imlygic-hoitovasteen saaneista potilaista 56:lla (72 %) vaste jatkui vielä primaarianalyysin ajankohtana. Vasteen saaneista potilaista 42:lla (54 %) leesio tai leesioiden koko oli suurentunut ≥ 25 % ja/tai potilaalle oli kehittynyt uusi leesio tai leesioita ennen kuin vaste lopulta saatiin.

Imlygic-valmisteen systeemistä aktiivisuutta arvioivassa analyysissä 27 potilaalla 79:stä (34,2 %) muut kuin sisäelinleesiöt, joihin ei injisoitu Imlygic-valmistetta, pienenevät kaikkiaan ≥ 50 %, ja 8 potilaalla 71:stä (11,3 %) sisäelinleesiöt, joihin ei injisoitu Imlygic-valmistetta, pienenevät kaikkiaan ≥ 50 %.

Kuva 4. Kaplan-Meierin kuvaaja – kokonaiselinaika (ITT-potilasjoukko)



Hoidon turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaiden) ja nuorempien aikuisten potilaiden välillä.

Eksploraatiiviset alaryhmät

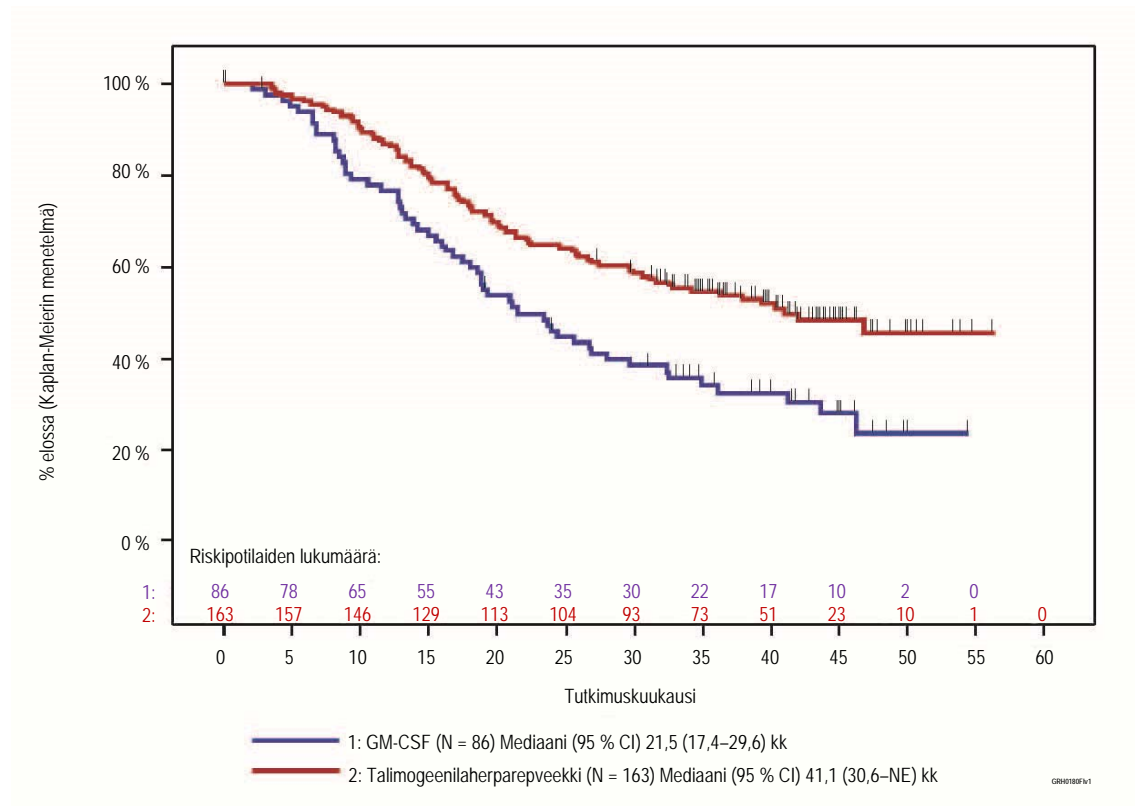
Kestävästä hoitovasteesta (DRR) ja kokonaiselinajasta tehtiin eksploraatiiviset alaryhmäanalyysit myös suhteessa sairauden levinneisyysasteeseen (ks. kuva 5 ja taulukko 5). Keskeisen tutkimuksen voimaa ei ollut mitoitettu arvioimaan tehoa näissä yksittäisissä alaryhmissä, mutta potilaat, joilla ei ollut leesioita sisäelimissä, hyötyivät Imlygic-hoidosta enemmän kuin potilaat, joiden tauti oli edennyt pidemmälle.

Taulukko 5. Imlygic-tutkimuksen 005/05 eksploraatiivisen alaryhmäanalyysin tulosten tiivistelmä

	DRR (%)		ORR (%)		OS (vaarasuhde)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic vs GM-CSF
Levinneisyysaste [§] IIIB/IIIC/ levinneisyysaste IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57 (95 % CI: 0,40–0,80)
Levinneisyysaste [§] 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)

[§] AJCC:n (American Joint Committee on Cancer) levinneisyysluokitus, 6. painos.

Kuva 5. Kokonaiselinajan Kaplan-Meier-estimaatti satunnaistetun hoidon mukaan levinneisyysasteen IIB/IIIC/ levinneisyysasteen IVM1a tautia sairastavassa potilasjoukossa (eksploratiivinen alaryhmäanalyysi)



Sensurointi osoitettu pystyviivalla |
 NE = ei arvioitavissa

Analyysin eksploratiivisen luonteen vuoksi ja tämänhetkisen tutkimusnäytön perusteella Imlygic-hoidon vaikutusta kokonaiselinaikaan ei ole varmistettu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Imlygic-valmisteen käytöstä melanooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Talimogeneilaherpaprepveekki on muuntogeeninen ja lisääntymiskykyinen HSV-1-virus. Siksi sen farmakokinetiikkaan ja biologiseen jakautumiseen vaikuttavat leesio sijainti, johon injektio annetaan, sekä viruksen kasvainselktiivinen lisääntyminen ja vapautuminen kasvainkudoksesta.

Imeytyminen

Kasvaimiin paikallisesti injektiona annetun talimogeneilaherpaprepveekin siirtyminen solun sisään tapahtuu HSV-1-reseptorien kautta kasvainsoluissa ja muissa kuin kasvainsoluissa. Koska talimogeneilaherpaprepveekki injisoidaan kasvaimen ja se lisääntyy kasvaimessa, talimogeneilaherpaprepveekin biologinen hyötyosuus ja systeeminen pitoisuus eivät ennakoivat lääkeaineen aktiivisuutta eikä niitä ole siksi arvioitu.

Metabolialiminaatio

Talimogeenilaherparepveikki poistuu elimistöstä yleisten isännän puolustusmekanismien välityksellä (esim. autofagia, adaptiiviset immuunivasteet). Talimogeenilaherparepveikki hajoaa tyypillisten endogeenisten proteiinien ja DNA:n kataboliareittien kautta. Kuten muissakin villityypin HSV-1-infektioissa talimogeenilaherparepveekin DNA:ta saattaa jäädä latenttina injektiokohtaa hermottavien hermosolujen runko-osaan, joten latentin talimogeenilaherparepveikki-infektion mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Biologinen jakautuminen (elimistössä) ja viruksen erittyminen (ekskreetio/sekreetio)

Talimogeenilaherparepveekin DNA:n pitoisuus määritettiin erittäin herkän ja spesifisen kvantitatiivisen polymeerasiketjureaktion (qPCR) avulla. Se ei kuitenkaan välttämättä korreloi viruksen tartuttavuusriskin kanssa. Talimogeenilaherparepveikki määritettiin kliinisissä tutkimuksissa myös injektiokohdasta sekä joissakin tapauksissa mahdollisesta herpesleesiosta otetuista valikoiduista potilasnäytteistä käyttäen viruksen tartuttavuusmäärittämiä.

Kliininen biologinen jakautuminen, eliminaatio ja erittyminen

Leesioon annetun talimogeenilaherparepveekin biologista jakautumista ja erittymistä tutkittiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa talimogeenilaherparepveekin DNA:ta mitattiin verestä, virtsasta, injektiokohdasta, okklusiositeiden ulkopuolelta, suun limakalvoilta, anogenitaalialueelta ja epäillyistä herpesleesioista. Kuusikymmentä melanoomapotilasta sai Imlygic-valmistetta injektioina leesioon samoina annoksina ja samalla aikataululla kuin kliinisessä tutkimuksessa 005/05 (ks. kohta 5.1). Okklusiositeistä otettiin näytteitä hoidon aikana. Veri- ja virtsanäytteitä otettiin hoidon aikana ja 30 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Injektiokohdasta, suun limakalvoilta ja anogenitaalialueelta otettiin näytteitä hoidon aikana ja 60 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Epäillyistä herpesleesioista otettiin näytteitä aina, kun potilaalle kehittyi leesioita, joiden epäiltiin olevan herpesksen aiheuttamia. Jos qPCR-testissä todettiin talimogeenilaherparepveekin DNA:ta, tehtiin TCID₅₀-määrittäminen viruksen tartuttavuuden mittaamiseksi. Hoidetuista 60 potilaasta saatujen tietojen perusteella kaikissa näytteenotokohdissa todettiin talimogeenilaherparepveekin DNA:ta tutkimuksen aikana (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Potilaat, joilla todettiin havaittavia määriä DNA:ta hoidon aikana

Ruumiineste/kohta	Potilaat, joilla todettiin havaittavia määriä DNA:ta hoidon aikana (n = 60)
Veri	59 (98 %)
Virtsa	19 (32 %)
Injektiokohta	60 (100 %)
Okklusiositeiden ulkopuoli	48 (80 %)
Suun limakalvot	8 (13 %)
Anogenitaalialue	5 (19 %) ^a

^a 26 potilaalta testattiin anogenitaalialueen Imlygic-DNA.

Talimogeenilaherparepveikki-DNA-positiivisten näytteiden ja potilaiden osuus oli suurin toisen hoitojakson aikana verestä, virtsasta, injektiokohdasta ja okklusiositeistä otettujen näytteiden osalta, ensimmäisen hoitojakson aikana suun limakalvoilta otettujen näytteiden osalta ja ensimmäisen ja toisen hoitojakson aikana anogenitaalialueelta otettujen näytteiden osalta. Niistä potilaista, joiden veressä, virtsassa, suun limakalvoilla ja anogenitaalialueella oli havaittavia määriä talimogeenilaherparepveekin DNA:ta, yhdenkään näytteissä ei ollut havaittavia määriä talimogeenilaherparepveekin DNA:ta 30 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä. Niistä potilaista, joiden injisoiduissa leesioissa oli havaittavia määriä DNA:ta, yhdenkään näytteissä ei ollut havaittavia määriä talimogeenilaherparepveekin DNA:ta 60 vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä.

Yhteensä kolmella niistä 19 potilaasta, joilla epäiltiin olevan herpesksen aiheuttamia leesioita, todettiin talimogeenilaherparepveekin DNA:ta jossain vaiheessa tutkimuksen aikana. Virusaktiivisuus mitattiin

niistä injektiokohdasta, okklusiositeistä, suun limakalvoilta, anogenitaalialueelta ja epäillyistä herpesleesioista otetuista näytteistä, joissa oli todettu talimogeenilaherparepveekin DNA:ta. Virusaktiivisuutta ei havaittu okklusiositeistä, suun limakalvoilta, anogenitaalialueelta ja epäillyistä herpesleesioista otetuissa näytteissä. Tartuttamiskykyistä talimogeenilaherparepveekivirusta havaittiin injektiokohdassa 7 potilaalla (11 %:lla) useina ajankohtina tutkimuksen aikana. Tartuttamiskykyistä virusta ei havaittu yhdessäkään näytteessä toisen hoitojakson tai tutkimuksen päättymisen jälkeen.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Talimogeenilaherparepveekin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisryhmissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunokompetenttien hiirten, rottien ja koirien ihon alle, laskimoon tai kasvaimeen kerta-annoksena tai toistuvina annoksina enintään 4×10^8 PFU/kg tai 10^7 PFU/annos (60-kertainen annos suurimpaan ehdotettuun kliiniseen annokseen verrattuna) injisoitu talimogeenilaherparepveekki oli hyvin siedetty. Neuropatologisia tai haitallisia neurologisia vaikutuksia ei havaittu. *In vivo* -tutkimuksessa injektiona aivoihin annettu talimogeenilaherparepveekki oli 10 000 kertaa vähemmän neurovirulentti kuin villityypin HSV-1 annoksena, joka tappaa 50 % hiiristä.

Talimogeenilaherparepveekkiä injisoitiin immuunipuutteisten hiirten (nude- ja SCID-hiirten) erilaisiin vieraslajisiirrekasvaimiin enintään 2×10^8 PFU/kg annoksena (30-kertainen annos suurimpaan ehdotettuun kliiniseen annokseen verrattuna). Kuolemaan johtaneita systeemisiä virusinfektioita havaittiin enimmillään 20 %:lla nude-hiiristä (pääasiassa T-lymfosyyttien toiminnanvajaus) ja 100 %:lla SCID-hiiristä (sekä T- että B-lymfosyytit puuttuvat).

Kuolemaan johtaneita laajalle levinneitä virusinfektioita havaittiin kaikissa tutkimuksissa 14 %:lla nude-hiiristä, jotka saivat talimogeenilaherparepveekkiä annoksina, jotka olivat 10–100 kertaa suurempia kuin villityypin HSV-1-annokset, jotka tappoivat 100 % eläimistä.

Mutageenisuus

Talimogeenilaherparepveekin genotoksisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoissa eläinkokeissa eikä ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa. Villityypin HSV-1 ei integroidu isännän perimään, joten talimogeenilaherparepveekin insertiomutageenisuuden riski on merkityksettömän pieni.

Karsinogeenisuus

Talimogeenilaherparepveekin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoissa eläinkokeissa eikä ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa. Talimogeenilaherparepveekistä ja villityypin HSV-1:stä käytettävissä olevat tiedot eivät kuitenkaan viittaa karsinogeenisuusriskiin ihmisellä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Aikuisille hiirille annetut enintään 4×10^8 PFU/kg annokset (PFU/kg:n perusteella 60-kertainen annos suurimpaan kliiniseen annokseen verrattuna) eivät vaikuttaneet urosten eivätkä naaraiden lisääntymiskudoksiin. Organogeneesin aikana tiineille hiirille enintään 4×10^8 (400 miljoonaa) PFU/kg annoksina (PFU/kg:n perusteella 60-kertainen annos suurimpaan kliiniseen annokseen verrattuna) annetun talimogeenilaherparepveekin ei havaittu vaikuttavan alkion ja sikiön kehitykseen. Sikiöiden verestä havaittiin merkityksettömän pieniä määriä ($< 0,001$ % emon veressä olevista pitoisuuksista) talimogeenilaherparepveekin DNA:ta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Myo-inositoli
Sorbitoli (E 420)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

5 vuotta.

Käyttökuntoon saattaminen ja säilytys ennen antoa

Anna sulatettu Imlygic potilaalle niin pian kuin se on käytännössä mahdollista.

Sulatettu Imlygic-valmiste kestää säilytyksen 2–25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna alkuperäisessä injektio pullossa, ruiskussa tai alkuperäisessä injektio pullossa ja sen jälkeen ruiskussa. Älä ylitä taulukoissa 7 ja 8 ilmoitettuja säilytysaikoja.

Jos sulatettua Imlygic-valmistetta säilytetään alkuperäisessä injektio pullossa ja sen jälkeen ruiskussa:

- samaa lämpötila- aluetta on noudatettava koko säilytyksen ajan siihen asti, kun valmiste annetaan potilaalle
- säilytysaika ruiskussa huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) ei saa olla yli 2 tuntia pitoisuudelle 10⁶ (1 miljoona) PFU/ml eikä yli 4 tuntia pitoisuudelle 10⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml (ks. taulukko 7)
- kumulatiivinen enimmäissäilytysaika (säilytysaika injektio pullossa + säilytysaika ruiskussa) ei saa ylittää taulukossa 8 ilmoitettuja säilytysaikoja.

Sulatettua Imlygic-valmistetta ei saa pakastaa uudelleen. Hävitä injektio pulloon tai ruiskuun jäänyt sulatettu Imlygic, jos sen säilytysaika ylittää alla mainitut säilytysajat.

Taulukko 7. Sulatetun Imlygic-valmisteen enimmäissäilytysaika ruiskussa

	10⁶ (1 miljoona) PFU/ml	10⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml
2–8 °C	8 tuntia	8 tuntia
enintään 25 °C	2 tuntia	4 tuntia

Taulukko 8. Sulatetun Imlygic-valmisteen kumulatiivinen enimmäissäilytysaika (säilytysaika injektio pullossa + säilytysaika ruiskussa)

	10⁶ (1 miljoona) PFU/ml	10⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml
2–8 °C	24 tuntia	1 viikko (7 vrk)
enintään 25 °C	12 tuntia	24 tuntia

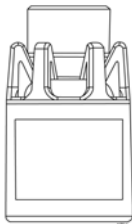
6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (-90 °C - -70 °C).
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi ml säilytysaineetonta Imlygic-liuosta toimitetaan kertakäyttöisessä injektiopullossa (syklistä polyolefiinimuovia), jossa on tulppa (klooributyylilastomeeria) ja suljin (alumiinia) sekä suojakansi (polypropeenä), ja se on saatavana kahdessa eri muodossa:

Kuva 6. Kertakäyttöinen injektiopullo asennettuna kiinteästi kirkkaan muovipääilyksen (kopolyesteriä) sisään



TAI

Kuva 7. Kertakäyttöinen injektiopullo ilman kirkasta muovipääilystä



Injektiopullon suojakansi on värikoodattu: 10^6 (1 miljoonaa) PFU/ml on vaaleanvihreä ja 10^8 (100 miljoonaa) PFU/ml on syvänsininen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Imlygic-injektiopullojen sulattaminen

- Sulata jäisiä Imlygic-injektiopulloja ennen käyttöä huoneenlämmössä ($20\text{--}25\text{ °C}$), kunnes Imlygic on muuttanut nestemäiseksi (noin 30 minuuttia). Pyörittele injektiopulloa varovasti. ÄLÄ ravista.
- Injektiopullot pitää sulattaa ja säilyttää valmisteen antoon saakka alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käsittely ja anto

Noudata valmisteen käsittelyä ja antoa, henkilönsuojainten käyttöä, roiskeita ja jätteiden hävittämistä koskevia paikallisia ohjeita.

- Käytä Imlygic-valmisteen käyttökuntoon saattamisen tai annon aikana suoja- tai laboratoriotakkia, suojalaseja tai kasvosuojusta ja suojakäsineitä. Peitä mahdolliset suojaamattomat haavat ennen valmisteen antoa. Vältä kosketusta ihon, silmien ja limakalvojen kanssa.

- Kun valmiste on annettu, vaihda suojakäsineet ennen okklusiositeiden kiinnittämistä injisoitujen leesioiden päälle. Pyyhi okklusiositeen ulkopuoli desinfiointipyyhkeellä. Injektiokohta tulisi pitää koko ajan ilma- ja vesitiiviillä sidoksella peitettynä, jos mahdollista. Jotta virustartunnan riski voitaisiin välttää, potilaan on pidettävä injektiokohta suojattuna vähintään 8 päivän ajan viimeisen hoitokerran jälkeen tai pidempään, jos injektiokohdasta vuotaa tai tihkuu eritettä. Kehota potilasta kiinnittämään side terveydenhuollon ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti ja vaihtamaan side, jos se irtoaa.
- Hävitä kaikki Imlygic-valmisteen kanssa kosketuksissa olleet materiaalit (esim. injektiopullo, ruisku, neula, vanu tai harsotaitos) paikallisten toimintatapojen mukaisesti.

Tahaton altistus

- Jos Imlygic-valmisteen käyttökuntoon saattamisen tai annon aikana tapahtuu tahaton työperäinen altistuminen lääkevalmisteelle (esim. roiskeet silmiin tai limakalvoille), altistunutta aluetta on huuhdeltava puhtaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Jos rikkoutunut iho altistuu valmisteelle tai tapahtuu neulanpistotapaturma, altistunut alue on puhdistettava huolellisesti vedellä ja saippualla ja/tai desinfiointiaineella.
- Pyyhi Imlygic-roiskeet aina viruksia tappavalla aineella ja imukykyisellä pyyhkeellä.
- Neuvo potilasta laittamaan käytetyt sidemateriaalit ja puhdistustarvikkeet suljettavaan muovipussiin, koska ne voivat olla kontaminoituneita, ja hävittämään pussi talousjätteiden mukana.

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16. joulukuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin Imlygic tulee markkinoille kussakin jäsenmaassa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman ja lääkkeen kontrolloidun jakeluohjelman sisällöstä ja muodosta, myös viestintävälineistä, jakelutavoista ja mahdollisista muista ohjelman osatekijöistä yhdessä kunkin jäsenmaan toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tarkoituksena on tiedottaa Imlygic-valmisteen käyttöön liittyvistä tärkeistä riskeistä:

- Koko kehoon levinnyt (disseminoitunut) herpesinfektio potilailla, joilla on immuunivajavuustila (synnynnäinen tai hankinnainen soluvälitteinen ja/tai vasta-ainevälitteinen immuunivajaus, kuten HIV/AIDS, leukemia, lymfooma, yleinen vaihteleva immuunipuutos, tai potilas tarvitsee suuria steroidiannoksia tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä)
- Terveystenhuollon ammattilaisten tahaton altistuminen Imlygic-valmisteele
- Imlygic-valmisteen tarttuminen potilaan kanssa lähikontaktissa oleviin ihmisiin tai terveydenhuollon ammattilaisiin, jos he ovat suorassa kosketuksessa injisoituihin leesioihin tai potilaan ruumiinnesteisiin
- Latentin Imlygic-valmisteen tai herpesviruksen (villityypin HSV-1:n) reaktivaation aiheuttama oireinen herpesinfektio
- Imlygic-hoitoa saavat potilaat, joiden immuunijärjestelmän toiminta on heikentynyt (immuunipuutteiset potilaat) ja joilla on jokin samanaikainen infektio
- Yhdistäminen muihin hoitoihin, kuten solunsalpaajiin tai immunosuppressiivisiin valmisteisiin
- Raskaana olevat tai imettävät naiset

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikissa jäsenmaissa, joissa Imlygic on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla tai heistä huolehtivilla henkilöillä, jotka voivat määrätä, toimittaa ja käyttää Imlygic-valmistetta, on käytettävissään tai heille toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat osat:

- Valmisteyhteenvedo
- Terveystenhuollon ammattilaisten opas
- Potilaskortti

- **Terveystenhuollon ammattilaisten oppaan** tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:
 - Tietoa Imlygic-hoitoa saavien potilaiden herpesinfektion riskeistä
 - Tietoa Imlygic-hoitoon liittyvästä disseminoituneen herpesinfektion riskeistä immuunipuutteisilla potilailla
 - Terveystenhuollon ammattilaisten tahatonta Imlygic-altistusta koskevat suositukset:
 - Imlygic-valmisteen käyttökuntoon saattamisen tai annon aikana on käytettävä aina suoja- tai laboratoriotakkia, suojalaseja ja suojakäsineitä
 - On vältettävä kosketusta ihon, silmien ja limakalvojen kanssa ja suoraa kosketusta ilman käsineitä injisoituihin leesioihin tai hoitoa saaneiden potilaiden ruumiinnesteisiin
 - Ensiapuohjeet tahattoman altistuksen jälkeen
 - Immuunipuutteiset tai raskaana olevat terveydenhuollon ammattilaiset eivät saa saattaa käyttökuntoon eivätkä antaa Imlygic-valmistetta
 - Ohjeet, jotka koskevat Imlygic-valmisteen tahatonta leviämistä potilaasta hänen kanssaan lähikontaktissa oleviin ihmisiin tai terveydenhuollon ammattilaisiin
 - Ohjeet siitä, kuinka on toimittava lääkkeen antamisen tai tahattoman altistumisen jälkeen sekä miten ja kuinka usein side on vaihdettava ja ketkä eivät saa vaihtaa sidettä
 - Ohjeet siitä, kuinka potilaan kanssa lähikontaktissa olevat ihmiset voivat minimoida riskin altistua potilaan verelle ja ruumiinnesteille Imlygic-hoidon aikana ja

30 vuorokauden ajan viimeisen Imlygic-hoitokerran jälkeen. Seuraavia toimintoja on vältettävä:

- Yhdyntää ilman lateksikondomia
 - Suutelemista, jos jommallakummalla kumppaneista on avoin haava suussa
 - Yhteisten ruokailuvälineiden, astioiden ja juomalasiin käyttämistä
 - Yhteisten injektioneulojen, parranajovälineiden ja hammasharjojen käyttämistä
 - Jätteiden asianmukainen hävittäminen ja dekontaminaatio tartuntavaaraa aiheuttavien jätteiden hävittämistä koskevien ohjeiden mukaisesti
 - Tietoa Imlygic-valmisteen käytöstä raskauden aikana
 - Mahdollisia haittatapahtumia koskevat toimintaohjeet, myös eränumeron ilmoittamista koskevat ohjeet haittavaikutuksista ilmoitettaessa
- **Potilaskortin** tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:
 - Varoitus potilaan saamasta Imlygic-hoidosta terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat potilasta missä tahansa tilanteessa, myös ensiaputilanteissa
 - Imlygic-hoidon määränneen lääkärin yhteystiedot
 - Imlygic-hoidon aloituspäivämäärä, eränumero, päivämäärä, jona valmistetta on annettu, lääkkeen valmistaja ja myyntiluvan haltija
 - Tietoa herpesleesioista
 - Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osat:
 - Pakkausseloste
 - Potilaalle / hänestä huolehtivalle henkilölle ja hänen kanssaan lähikontaktissa oleville henkilöille tarkoitettu opas
 - **Potilaalle / hänestä huolehtivalle henkilölle ja hänen kanssaan lähikontaktissa oleville henkilöille tarkoitettun oppaan** tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:
 - Kuvaus Imlygic-valmisteen käyttöön liittyvistä tärkeistä riskeistä
 - Ohjeet siitä, kuinka on toimittava lääkkeen antamisen jälkeen sekä miten ja kuinka usein side on vaihdettava ja ketkä eivät saa vaihtaa sidettä
 - Tietoa herpesinfektion riskiin liittyvistä muutoksista ja oireista
 - Tietoa Imlygic-valmisteen käytöstä raskauden aikana
 - Ohjeet, jotka koskevat Imlygic-valmisteen tahatonta leviämistä potilaasta hänen kanssaan lähikontaktissa oleviin ihmisiin tai terveydenhuollon ammattilaisiin
 - Ohjeet siitä, kuinka potilaan kanssa lähikontaktissa olevat ihmiset voivat minimoida riskin altistua potilaan verelle ja ruumiinnesteille Imlygic-hoidon aikana ja 30 vuorokauden ajan viimeisen Imlygic-hoitokerran jälkeen. Seuraavia toimintoja on vältettävä:
 - Yhdyntää ilman lateksikondomia
 - Suutelemista, jos jommallakummalla kumppaneista on avoin haava suussa
 - Yhteisten ruokailuvälineiden, astioiden ja juomalasiin käyttämistä
 - Yhteisten injektioneulojen, parranajovälineiden ja hammasharjojen käyttämistä
 - Jätteiden asianmukainen hävittäminen ja dekontaminaatio tartuntavaaraa aiheuttavien jätteiden hävittämistä koskevien ohjeiden mukaisesti
 - Tietoa siitä, kuinka on toimittava tahattoman altistumisen jälkeen

Lääkkeen kontrolloidun jakeluohjelman tarkoituksena on hallinnoida valmisteen toimitusketjua siten, että voidaan varmistaa kylmäsäilytysvaatimusten noudattaminen ja kontrolloida Imlygic-valmisteen jakelua koulutettuihin keskuksiin ja niiden kautta potilaille.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikissa jäsenmaissa, joissa Imlygic on markkinoilla, on järjestelmä, jonka tarkoituksena on kontrolloida Imlygicin jakelua yksityiskohtaisemmin kuin tavanomaiset riskinminimointitoimet edellyttävät. Seuraavat vaatimukset on täytettävä ennen valmisteen toimittamista:

- Asianmukaisen koulutuksen saaneet ja kokeneet terveydenhuollon ammattilaiset, jotta voidaan minimoida tiettyjen potilaisiin, terveydenhuollon ammattilaisiin ja potilaan kanssa läheisessä kosketuksessa oleviin ihmisiin kohdistuvien haittavaikutusten riski

- Koulutetut terveydenhuollon ammattilaiset ja avustavat henkilöt, jotka ovat perehtyneet Imlygic-valmisteen turvalliseen ja asianmukaiseen säilytykseen, käsittelyyn ja antamiseen sekä Imlygic-hoitoa saaneiden potilaiden kliiniseen seurantaan
- Potilaille annetaan määrättyt turvallisuustiedot ja kerrotaan, miksi on tärkeää, että he antavat nämä tiedot myös perheenjäsenilleen ja heistä huolehtiville henkilöille
- Koulutettujen terveydenhuollon ammattilaisten on kirjattava kuhunkin injektioon liittyvä eränumero potilaan potilasasiakirjoihin ja potilaskorttiin, ja eränumero on annettava myös lääkkeen haittavaikutuksista ilmoitettaessa.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraava toimenpide esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Toimitettava alustavat tehoa mittaavat tulokset tutkimuksen 20110265 kolmannen vaiheen osiosta (monikeskustutkimus, jossa arvioidaan talimogeenilaherparepveekin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa)	30.6.2021

LIITE III
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imlygic 10⁶ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos
talimogeenilaherparepveekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää talimogeenilaherparepveekkiä 1 x 10⁶ (1 miljoona) plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / 1 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, myo-inositoli, sorbitoli (E 420), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Leesioon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (-90 °C - -70 °C).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.
Käyttämätön lääke on hävitettävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1064/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imlygic 10⁶ PFU/ml injektioneste
talimogeenilaherparepveekki
Leesioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imlygic 10⁸ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos
talimogeenilaherparepveekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää talimogeenilaherparepveekkiä 1 x 10⁸ (100 miljoonaa) plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / 1 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, myo-inositoli, sorbitoli (E 420), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Leesioon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (-90 °C - -70 °C).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.
Käyttämätön lääke on hävitettävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1064/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Imlygic 10⁸ PFU/ml injektioeste
talimogeenilaherparepveekki
Leesioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imlygic 10⁶ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos
Imlygic 10⁸ plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml injektioneste, liuos
talimogeenilaherparepveekki

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen (lääkärin tai sairaanhoitajan) puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä terveydenhuollon ammattilaiselle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä olevia ohjeita.
- Näytä potilaskortti aina lääkärin tai sairaanhoitajan vastaanotolla tai sairaalassa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Imlygic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Imlygic-hoitoa ja hoidon aikana
3. Miten Imlygic annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imlygic-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imlygic on ja mihin sitä käytetään

Imlygic-valmistetta käytetään aikuispotilaille melanoomaksi kutsutun ihosyövän hoitoon, kun melanooma on levinnyt ihoon tai imusolmukkeisiin eikä sitä voida poistaa leikkauksella.

Imlygic-valmisteen vaikuttava aine on talimogeenilaherparepveekki. Se on heikennetty tyypin 1 *Herpes simplex* -virus (HSV-1), jota kutsutaan yleisesti huuliherpesvirukseksi (yskänrokkovirukseksi). Imlygic on tehty muuntamalla HSV-1-virusta siten, että virus lisääntyy tehokkaammin kasvaimissa kuin normaaleissa soluissa. Tämä johtaa tartunnan saaneiden kasvainsolujen tuhoutumiseen. Tämä lääkevalmiste myös auttaa immuunijärjestelmää tunnistamaan ja tuhoamaan kasvaimia kaikkialla elimistössä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Imlygic-hoitoa ja hoidon aikana

Sinulle ei anneta Imlygic-valmistetta:

- jos olet allerginen talimogeenilaherparepveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos terveydenhuollon ammattilainen on kertonut sinulle, että immuunijärjestelmäsi on vaikeasti heikentynyt.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa ennen kuin saat tätä lääkevalmistetta.

Potilaat, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt

Potilaille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt, saattaa kehittyä hengenvaarallinen herpesinfektio. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle, jos immuunijärjestelmäsi on nyt tai on joskus ollut heikentynyt, jos sinulla on HIV/AIDS, veri- tai luuydinsyöpä tai jos käytät steroideja tai muita lääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmääsi.

Imlygic-valmisteen leviäminen vahingossa muualle elimistöösi tai tarttuminen toisiin ihmisiin

Imlygic voi levitä muualle elimistöösi tai tarttua toisiin ihmisiin suorassa kosketuksessa ruumiinnesteisiin tai pistoskohtaan.

Jotta voit välttää Imlygic-valmisteen leviämisen muualle elimistöösi tai tarttumisen läheisiisi (läheisillä tarkoitetaan samassa taloudessa asuvia henkilöitä, sinusta huolehtivia henkilöitä, seksikumppaneita tai kanssasi samassa sängyssä nukkuvia henkilöitä), toimi seuraavasti:

- Vältä läheistesi joutumista suoraan kosketukseen pistoskohdan tai ruumiinnesteidesi (esim. veren ja virtsan) kanssa (esim. käytä sukupuoliyhteydessä lateksikondomia, vältä läheistesi suukottelua, jos jommallakummalla on avoin haava suussa) hoidon aikana ja 30 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Vältä pistoskohdan koskettelua tai raapimista.
- Pidä pistoskohta koko ajan ilma- ja vesitiiviillä siteellä peitettynä. Kiinnitä side terveydenhuollon ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti. Jos side löystyy tai irtoaa, vaihda heti tilalle puhdas side.
- Laita käytetyt sidemateriaalit ja puhdistustarvikkeet suljettavaan muovipussiin ja hävitä ne talousjätteiden mukana.

Neuvo läheisiäsi

- välttämään suoraa kosketusta ruumiinnesteidesi tai pistoskohtien kanssa
- käyttämään suojakäsineitä aina sidettäsi vaihtaessaan.

Jos läheisesi vahingossa altistuu Imlygic-valmisteelle, altistunut alue pitää puhdistaa vedellä ja saippualla ja/tai jollakin desinfiointiaineella. Jos läheisesi ilmaantuu herpesinfektion oireita tai löydöksiä, kehoita häntä ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen. Mikäli herpesleesioita (rakkuloita tai haavaumia) epäillään, potilailla ja heidän läheisillään on mahdollisuus myyntiluvan haltijan tarjoamaan jatkotestaukseen infektio-tyypin tarkempaa selvittämistä varten. Kysy asiasta terveydenhuollon ammattilaiselta.

Läheiset, jotka ovat raskaana tai joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt, sekä vastasyntyneet

Jos läheisesi on raskaana tai hänen immuunijärjestelmänsä on heikentynyt, huolehdi siitä, ettei hän koske pistoskohtaan eikä käytettyihin sidemateriaaleihin ja puhdistustarvikkeisiin. Pidä käytetyt sidemateriaalit ja puhdistustarvikkeet poissa vastasyntyneiden läheltä.

Herpesinfektio

Imlygic-hoidon aikana tai sen jälkeen voi ilmaantua huuliherpes (yskänrokko) tai vakavampi herpesinfektio. Imlygic-hoitoon liittyvät oireet ja löydökset saattavat olla samoja kuin herpesinfektioiden yhteydessä, kuten kipua, suun ympärille, sukupuolielimiin, sormiin tai korviin muodostuneiden rakkuloiden kuumotusta tai kirvelyä, silmäkipua, valonarkuutta, eritteiden vuotamista silmistä tai näön sumenemista, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta, voimakasta uneliaisuutta ja sekavuutta. Jos sinulla on tällaisia oireita, noudata tavanomaisia hygieniakäytäntöjä estääksesi viruksen tarttumisen toisiin ihmisiin. Mikäli herpesleesioita (rakkuloita tai haavaumia) epäillään, potilailla ja heidän läheisillään on mahdollisuus myyntiluvan haltijan tarjoamaan jatkotestaukseen infektio-tyypin tarkempaa selvittämistä varten. Kysy asiasta terveydenhuollon ammattilaiselta.

Infektio ja pistoskohdan hidas paraneminen

Imlygic saattaa aiheuttaa pistoskohtaan infektion. Infektion oireita ja löydöksiä ovat kipu, punoitus, kuumotus, turvotus, erite tai haava, kuume ja vilunväristykset. Pistoskohdan paraneminen saattaa kestää normaalia pidempään. Jos huomaat tällaisia oireita, kerro niistä terveydenhuollon ammattilaiselle.

Autoimmuunireaktiot

Imlygic saattaa aiheuttaa autoimmuunireaktioita (elimistön immuunijärjestelmän ylireagoinnin). Joillekin hoitoa saaneille on kehittynyt munuaistulehdus (glomerulonefriitti), verisuonten ahtautumista tai tukos (vaskuliitti), keuhkojen tulehdusta (pneumoniitti), pahentunutta ihon hilseilyä (psoriaasi) ja ihoalueita, joista puuttuu normaali ihonväri (valkopälvi eli vitiligo). Jos sinulla on aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus, kerro siitä terveydenhuollon ammattilaiselle.

Plasmasytooma

Imlygic saattaa aiheuttaa syöpään liittyvien veren valkosolujen kertymistä pistoskohtaan tai sen läheisyyteen (plasmasytooma). Jos sinulla on aiemmin ollut verisyöpä, multipeli myelooma mukaan lukien, kerro siitä terveydenhuollon ammattilaiselle.

Hengitysvaikeudet

Jos sinulla on kasvain kaulan alueella, terveydenhuollon ammattilainen saattaa kertoa sinulle, että hoidon aikana voi esiintyä puristuksen tunnetta hengitysteissä.

Potilaat, joilla ei ole aiemmin ollut herpesinfektiota

Jos sinulla ei ole koskaan aiemmin ollut herpesinfektiota, sinulle saattaa ilmaantua todennäköisemmin kuumetta, vilunväristyksiä ja flunssan kaltaisia oireita kuuden ensimmäisen hoitojakson aikana.

Lapset ja nuoret

Imlygic-hoitoa ei suositella lapsille eikä nuorille, koska hoidon vaikutuksia alle 18-vuotiaisiin ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Imlygic

Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, esimerkiksi asikloviiria, jota käytetään herpesinfektioiden hoitoon tai ehkäisyyn. Asikloviiri ja muut viruslääkkeet saattavat heikentää Imlygic-hoidon tehoa.

Raskaus ja imetys

Kysy neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta, jos

- epäilet olevasi raskaana tai
- suunnittelet lapsen hankkimista.

Terveydenhuollon ammattilainen päättää, sopiiko Imlygic-hoito sinulle.

Jos olet raskaana tai imetät, kysy terveydenhuollon ammattilaiselta neuvoa ennen kuin saat tätä lääkettä. Imlygic saattaa vahingoittaa sikiötä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Imlygic-hoidon aikana. Keskustele sopivista ehkäisymenetelmistä terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

Ei tiedetä, siirtyykö Imlygic rintamaitoon. On tärkeää, että kerrot terveydenhuollon ammattilaiselle, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Näin voitte päättää, pitääkö imettäminen vai Imlygic-hoito lopettaa, kun otetaan huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Imlygic-hoidon hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä Imlygic-hoidon aikana oireita kuten huimausta tai sekavuutta. Tämä saattaa heikentää ajokykyäsi tai koneidenkäyttökykyäsi. Ole varovainen autoa ajaessasi tai koneita käyttäessäsi, kunnes varmistut, ettei tämä lääkevalmiste aiheuta haittavaikutuksia sinulle.

Imlygic sisältää natriumia ja sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,7 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 1 ml:n injektioipullo. Tämä vastaa 0,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg sorbitolia per 1 ml:n injektioipullo.

3. Miten Imlygic annetaan

Tämä lääkevalmiste annetaan hoitopaikassa terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Suositeltu aloitusannos on enintään 4 ml Imlygic-injektionestettä, jonka pitoisuus on 10^6 (1 miljoona) PFU/ml. Seuraavat annokset ovat enintään 4 ml Imlygic-injektionestettä, jonka pitoisuus on 10^8 (100 miljoonaa) PFU/ml.

Terveydenhuollon ammattilainen pistää tämän lääkevalmisteen neulan ja ruiskun avulla suoraan kasvaimeen/kasvaimiin. Toinen pistos annetaan 3 viikon kuluttua ensimmäisestä pistoksesta. Tämän jälkeen saat pistoksia kahden viikon välein niin pitkään kuin sinulla on kasvain/kasvaimia.

Terveydenhuollon ammattilainen päättää, mihin kasvaimeen/kasvaimiin pistos annetaan eikä välttämättä anna pistosta kaikkiin kasvaimiin. Sinulla jo oleva kasvain tai kasvaimet saattavat suurentua Imlygic-hoidon aikana, ja uusia kasvaimia saattaa kehittyä.

Imlygic-hoitoa annetaan todennäköisesti vähintään 6 kuukauden ajan tai pidempään.

Jos Imlygic-annos jää saamatta

On tärkeää, että käyt kaikilla hoitokäynneillä. Jos unohdat hoitokäynnin, selvitä terveydenhuollon ammattilaiselta, milloin seuraava annos voidaan antaa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Pitämällä haavat puhtaina ja peitettyinä voidaan estää pistoskohdan bakteeri-infektiot (selluliitti).

Imlygic-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt flunssan kaltaisia oireita, kuumetta ja vilunväristyksiä. Tällaiset oireet häviävät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon jälkeen.

Imlygic-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- kudosten turvotus (perifeerinen edeema)
- päänsärky
- yskä
- oksentelu, ripuli, ummetus, pahoinvointi

- lihassärky, nivelsärky/nivelten turpoaminen, raajakipu
- flunssan kaltaiset oireet, kuume, vilunväristykset, uupumus, kipu
- pistoskohdan kipu, punoitus, verenvuoto, turvotus, tulehdus, eritevuoto, tihkuminen ja kuumotus.

Yleiset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- bakteri-infektio (selluliitti), yskänrokko (huuliherpes)
- kipu kasvaimessa, kasvaimen infektio
- väsymys, päänsäryt, huimaus ja kalpeus (vähäinen veren punasolumäärä - anemia)
- immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset:
 - kuume, uupumus, painon lasku, lihas- ja nivelsärky (verisuonten ahtautuminen tai tukos - vaskuliitti)
 - hengenahdistus, yskä, uupumus, ruokahaluttomuus, tahaton painon lasku (keuhkotulehdus - pneumoniitti)
 - kuivien, punaisten ja hopeisen hilseen peittämien laikkujen lisääntyminen iholla (ihon hilseilyn paheneminen - psoriaasin paheneminen)
 - vaaleanpunainen tai kolajuoman värinen virtsa, vaahtoava virtsa, korkea verenpaine, nesteiden kertyminen (munuaistulehdus - glomerulonefriitti)
- elimistön kuivuminen
- sekavuus, ahdistuneisuus, masennus, huimaus, unettomuus
- korva-, kurkku-, vatsa-, nivus-, selkä- ja kainalokipu
- kiihtynyt leposyke (takykardia)
- laskimotukoksesta johtuva kipu, turvotus, lämpö ja aristus alaraajassa tai käsivarressa (syvä laskimoveritulppa), korkea verenpaine, kasvojen punoitus
- hengenahdistus, ylähengitystieinfektio
- epämukavat tuntemukset vatsassa
- ihoalueet, joilta puuttuu normaali ihonväri (valkopälvi eli vitiligo), ihottuma, ihotulehdus (dermatiitti)
- yleinen sairautentunne
- painon lasku
- haavakomplikaatio, eritevuoto, mustelmat (ruhjeet), toimenpiteen jälkeinen kipu.

Melko harvinaiset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- leikkauskohdan infektio
- syöpään liittyvien veren valkosolujen muodostama kasvain pistoskohdassa tai sen läheisyydessä (plasmasytoma)
- herpesksen aiheuttama silmätulehdus (herpeskeratiitti)
- hengitysteiden ahtautuminen (ahtaava hengitystiesairaus)
- allerginen reaktio (yliherkkyys).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä terveydenhuollon ammattilaiselle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imlygic-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Imlygic-valmisteen hoitoyksikössä.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta pakastettuna (-90 °C - -70 °C).
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä soluja. Paikallisia ohjeita on noudatettava.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imlygic sisältää

- Vaikuttava aine on talimogeenilaherparepveekki.
Yksi injektiopullo sisältää 1 ml (käytettävissä oleva määrä) liuosta, jossa on 1×10^6 (1 miljoona) plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) / ml tai 1×10^8 (100 miljoonaa) PFU/ml (nimellispitoisuus).
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, myo-inositoli, sorbitoli (E 420), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Imlygic on kirkas tai lähes läpikuultava (10^6 PFU/ml) tai lähes läpikuultava tai läpinäkymätön (10^8 PFU/ml) neste. Pakkauksessa on 1 ml säilytysaineetonta liuosta kertakäyttöisessä injektiopullossa (syklistä polyolefinimuovia), jossa on tulppa (klooributyylilastomeeria) ja suljin (alumiinia) sekä suojakansi (polypropeenaa).

Injektiopullon suojakansi on värikoodattu: 10^6 PFU/ml on vaaleanvihreä ja 10^8 PFU/ml on syvänsininen.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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 Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja. Henkilönsuojaimia (kuten suoja- tai laboratoriotakkia, suojalaseja tai kasvosuojusta ja suojakäsineitä) on käytettävä talimogeenilaherpapveekin käyttökuntoon saattamisen ja annon aikana.

Kun valmiste on annettu, vaihda suojakäsineet ennen okklusiositeiden kiinnittämistä injisoitujen leesioiden päälle. Pyyhi okklusiositeen ulkopuoli desinfiointipyyhkeellä. Injektiokohta tulisi pitää koko ajan ilma- ja vesitiiviillä sidoksella peitettynä, jos mahdollista.

Imlygic-injektiopullojen sulattaminen

- Sulata jäisiä Imlygic-injektiopulloja ennen käyttöä huoneenlämmössä (20–25 °C), kunnes Imlygic on muuttunut nestemäiseksi (noin 30 minuuttia). Pyörittele injektio-pulloa varovasti. ÄLÄ ravista.
- Injektiopullot pitää sulattaa ja säilyttää valmisteeseen antoon saakka alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Sulattamisen jälkeen

- Anna sulatettu Imlygic potilaalle niin pian kuin se on käytännössä mahdollista.
- Sulatettu Imlygic-valmiste kestää säilytyksen 2–25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna alkuperäisessä injektio-pullossa, ruiskussa tai alkuperäisessä injektio-pullossa ja sen jälkeen ruiskussa. Älä ylitä taulukoissa 1 ja 2 ilmoitettuja säilytysaikoja.
- Jos sulatettua Imlygic-valmistetta säilytetään alkuperäisessä injektio-pullossa ja sen jälkeen ruiskussa:
 - samaa lämpötila-aluetta on noudatettava koko säilytyksen ajan siihen asti, kun valmiste annetaan potilaalle
 - säilytysaika ruiskussa huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) ei saa olla yli 2 tuntia pitoisuudelle 10⁶ (1 miljoona) PFU/ml eikä yli 4 tuntia pitoisuudelle 10⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml (ks. taulukko 1)
 - kumulatiivinen enimmäissäilytysaika (säilytysaika injektio-pullossa + säilytysaika ruiskussa) ei saa ylittää taulukossa 2 ilmoitettuja säilytysaikoja.
- Sulatettua Imlygic-valmistetta ei saa pakastaa uudelleen. Hävitä injektio-pulloon tai ruiskuun jäänyt sulatettu Imlygic, jos sen säilytysaika ylittää alla mainitut säilytysajat.

Taulukko 1. Sulatetun Imlygic-valmisteen enimmäissäilytysaika ruiskussa

	10⁶ (1 miljoona) PFU/ml	10⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml
2–8 °C	8 tuntia	8 tuntia
enintään 25 °C	2 tuntia	4 tuntia

Taulukko 2. Sulatetun Imlygic-valmisteen kumulatiivinen enimmäissäilytysaika (säilytysaika injektiopullossa + säilytysaika ruiskussa)

	10⁶ (1 miljoona) PFU/ml	10⁸ (100 miljoonaa) PFU/ml
2–8 °C	24 tuntia	1 viikko (7 vrk)
enintään 25 °C	12 tuntia	24 tuntia

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.