

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Imlygic 10<sup>6</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml otopina za injekciju  
Imlygic 10<sup>8</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### 2.1 Opći opis

*Talimogene laherparepvec* je oslabljeni *Herpes simplex virus* tip 1 (HSV-1) izveden funkcionalnom delecijom 2 gena (ICP34.5 i ICP47) i insercijom kodirajuće sekvence za ljudski faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF, od engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) (vidjeti dio 5.1).

Virus *talimogene laherparepvec* se proizvodi u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNK.

### 2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Imlygic 10<sup>6</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml, otopina za injekciju

Svaka bočica sadrži 1 ml primjenjivog volumena lijeka Imlygic nominalne koncentracije 1 x 10<sup>6</sup> (1 milijun) jedinica formiranih plakova (PFU, od engl. *plaque forming units*)/ml

Imlygic 10<sup>8</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml, otopina za injekciju

Svaka bočica sadrži 1 ml primjenjivog volumena lijeka Imlygic nominalne koncentracije 1 x 10<sup>8</sup> (100 milijuna) jedinica formiranih plakova (PFU)/ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka doza od 4 ml sadrži približno 30 mg (1,3 mmol) natrija i 80 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Imlygic 10<sup>6</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml, otopina za injekciju

Prozirna do poluprozirna tekućina nakon otapanja iz zamrznutog stanja.

Može sadržavati bijele, vidljive, različito oblikovane čestice koje sadrže virus.

Imlygic 10<sup>8</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml, otopina za injekciju

Poluprozirna do neprozirna tekućina nakon otapanja iz zamrznutog stanja.

Može sadržavati bijele, vidljive, različito oblikovane čestice koje sadrže virus.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Imlygic je indiciran za liječenje odraslih osoba s inoperabilnim melanomom koji je metastazirao regionalno ili distalno (stadij IIIB, IIIC i IVM1a), bez bolesti kostiju, mozga, pluća ili druge visceralne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje virusom *talimogene laherparepvec* treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik s iskustvom u liječenju raka.

Bolesnicima koji se liječe lijekom Imlygic mora se dati Kartica s upozorenjima za bolesnika i mora ih se informirati o rizicima primjene lijeka Imlygic (također vidjeti Uputu o lijeku).

#### Doziranje

Imlygic je dostupan u bočicama za jednokratnu primjenu od po 1 ml, u dvije različite koncentracije:

- $10^6$  (1 milijun) PFU/ml – Samo za početnu dozu.
- $10^8$  (100 milijuna) PFU/ml – Za sve sljedeće doze.

Ukupni volumen injiciranja pri svakom posjetu tijekom liječenja treba biti do najviše 4 ml. Preporučena početna doza je do najviše 4 ml lijeka Imlygic u koncentraciji od  $10^6$  (1 milijun) PFU/ml. Sljedeće doze trebaju iznositi do najviše 4 ml lijeka Imlygic u koncentraciji od  $10^8$  (100 milijuna) PFU/ml.

Preporučeni raspored doziranja lijeka Imlygic prikazan je u Tablici 1.

**Tablica 1. Preporučeni raspored doziranja lijeka Imlygic**

Posjeti tijekom liječenja	Intervali liječenja	Maksimalni ukupni volumen injiciranja	Koncentracije doze	Lezije koje imaju prednost pri injiciranju
Početni	-	Do 4 ml	$10^6$ (1 milijun) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prvo injicirajte u najveće lezije.</li><li>• Prednost injiciranja ostalih lezija odredite na temelju veličine dok se ne dostigne maksimalan volumen injiciranja.</li></ul>
Drugi	3 tjedna nakon početnog liječenja	Do 4 ml	$10^8$ (100 milijuna) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prvo injicirajte u svaku novu leziju (lezije koje su mogle nastati od trenutka početnog liječenja).</li><li>• Prednost injiciranja ostalih lezija odredite na temelju veličine dok se ne dostigne maksimalan volumen injiciranja.</li></ul>

Posjeti tijekom liječenja	Intervali liječenja	Maksimalni ukupni volumen injiciranja	Koncentracije doze	Lezije koje imaju prednost pri injiciranju
Svi sljedeći posjeti (uključujući ponovno uvođenje liječenja)	2 tjedna nakon prethodnog liječenja	Do 4 ml	10 <sup>8</sup> (100 milijuna) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prvo injicirajte u svaku novu leziju (lezije koje su mogle nastati od početnog liječenja).</li> <li>Prednost injiciranja ostalih lezija odredite na temelju veličine dok se ne dostigne maksimalan volumen injiciranja.</li> </ul>

#### Određivanje volumena doze lijeka Imlygic (po leziji)

Volumen lijeka Imlygic koji će se injicirati u svaku leziju ovisi o veličini lezije i treba ga odrediti prema Tablici 2. Ukupni injicirani volumen za svaki posjet tijekom liječenja mora biti do najviše 4 ml.

**Tablica 2. Odabir volumena injiciranja lijeka Imlygic na temelju veličine lezije**

Veličina lezije (najduža dimenzija)	Volumen injiciranja lijeka Imlygic
> 5 cm	do 4 ml
> 2,5 cm do 5 cm	do 2 ml
> 1,5 cm do 2,5 cm	do 1 ml
> 0,5 cm do 1,5 cm	do 0,5 ml
≤ 0,5 cm	do 0,1 ml

U bolesnika može doći do povećanja postojeće/ih lezije/a ili pojave nove lezija prije postizanja odgovora. Sve dok postoje lezije u koje se može injicirati, primjenu lijeka Imlygic treba nastaviti kroz najmanje 6 mjeseci, osim ako liječnik ne smatra da bolesnik nema koristi od liječenja lijekom Imlygic ili da mu je potrebno drugo liječenje.

Liječenje lijekom Imlygic može se ponovo započeti ako se pojave nove lezije nakon postizanja potpunog odgovora te ako liječnik smatra da će bolesnik imati koristi od liječenja.

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Imlygic u pedijatrijskih bolesnika nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

##### *Starija populacija*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.1).

## Oštećenja jetre i bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu učinka oštećenja jetre ili bubrega na farmakokinetiku virusa *talimogene laherparepvec*. Međutim, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega.

### Način primjene

Imlygic treba primijeniti intralezijskom injekcijom u kožne i/ili potkožne lezije i/ili lezije u limfnim čvorovima koje su vidljive, opipljive ili se mogu detektirati ultrazvukom.

Ako se zdravstveni radnici slučajno izlože lijeku Imlygic, vidjeti dijelove 4.4. i 6.6.

Zdravstveni radnici koji su imunokompromitirani ili su trudnice ne smiju primjenjivati lijek Imlygic i ne smiju doći u izravan kontakt s mjestom/mjestima injiciranja lijeka Imlygic ili tjelesnim tekućinama liječenih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Slijedite upute u nastavku za pripremu i primjenu lijeka Imlygic bolesnicima:

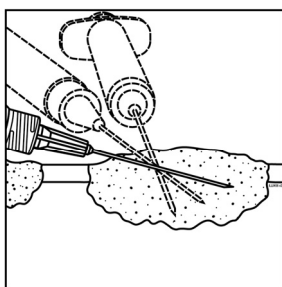
### *Prije injiciranja*

- Odmrznite bočicu/e lijeka Imlygic na sobnoj temperaturi. Odmrznuti Imlygic može se čuvati prije primjene (vidjeti dio 6.3).
- Uvucite željenu količinu lijeka Imlygic iz bočice u štrcaljku, koristeći aseptičku tehniku. Preporučuje se igla od 22 do 26 G.
- Mjesto injiciranja može se tretirati topikalnim anestetikom. Injekcijski anestetik može se injicirati u okolno područje lezije, ali se ne smije injicirati izravno u leziju.
- Očistite leziju i okolna područja alkoholnom maramicom i pustite da se osuši.

### *Injiciranje*

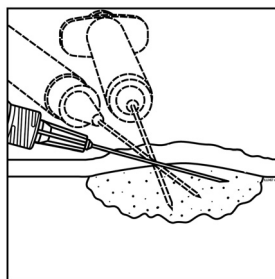
- Injicirajte Imlygic intralezijski u kožne i/ili potkožne lezije i/ili lezije u limfnim čvorovima koje su vidljive, opipljive ili se mogu detektirati ultrazvukom.
- Odredite volumen injiciranja za svaku leziju koristeći Tablicu 2 navedenu gore.
- Koristeći jedno mjesto injiciranja, injicirajte Imlygic uzduž više putanja, dokle god to radijalni doseg igle omogućuje unutar lezije, kako bi se postigla ravnomjerna i potpuna raspodjela. Višestruka mjesta injiciranja se mogu koristiti ako je lezija veća od radijalnog dosega igle.

Kožne lezije



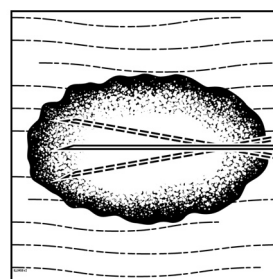
**Slika 1**  
**Injiciranje u kožne lezije**

Potkožne lezije



**Slika 2**  
**Injiciranje u potkožne lezije**

Lezije u limfnim čvorovima



**Slika 3**  
**Injiciranje u lezije u limfnim čvorovima**

- Raspodijelite Imlygic ravnomjerno i potpuno unutar lezije izvlačenjem igle prema van bez vađenja igle iz lezije. Preusmjerite iglu koliko god je puta potrebno dok injicirate ostatak doze lijeka Imlygic. Nastavite dok se cijela doza ravnomjerno i potpuno ne raspodijeli.
- Kada uklanjate iglu, izvucite ju iz lezije polako kako bi se izbjeglo curenje ili štrcanje lijeka Imlygic na mjestu injiciranja.

- Ponovite ove korake na svim ostalim lezijama koje je potrebno injicirati. Koristite novu iglu svaki put kada se igla potpuno ukloni iz lezije i svaki put kada se injicira u drugu leziju.

#### *Nakon injiciranja*

- Sterilnom gazom pritisnite na mjestu injiciranja tijekom najmanje 30 sekundi.
- Obrišite mjesto injiciranja i okolno područje alkoholom te prekrijte injiciranu leziju upijajućim jastučićem i suhim okluzivnim zavojem.

#### *Zbrinjavanje*

Zbrinite sve materijale koji su došli u doticaj s lijekom Imlygic (npr. bočica, štrcaljka, igla, bilo kakva vata ili gaza) u skladu sa smjericama lokalnih institucija (vidjeti dio 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Bolesnici s povijesti preosjetljivosti na virus *talimogene laherparepvec* ili bilo koju od njegovih pomoćnih tvari.
- Bolesnici koji su teško imunokompromitirani (npr. bolesnici s ozbiljnom urođenom ili stečenom staničnom i/ili humoralnom imunodeficijencijom) (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Prethodno liječeni bolesnici

Podaci o djelotvornosti lijeka Imlygic u trenutnim okolnostima druge ili kasnije linije liječenja su ograničeni.

#### Imunokompromitirani bolesnici

Imlygic nije ispitivan u imunokompromitiranih bolesnika. Na temelju podataka dobivenih na životinjama, bolesnici koji su teško imunokompromitirani mogu biti pod povećanim rizikom od diseminirane infekcije herpes virusom te se ne smiju liječiti lijekom Imlygic (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Diseminirana infekcija herpes virusom se također može pojaviti u imunokompromitiranih bolesnika (poput onih s HIV-om/AIDS-om, leukemijom, limfomom, običnom varijabilnom imunodeficijencijom ili u kojih je potrebna kronična primjena visokih doza steroida ili drugih imunosupresiva). Potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja prije primjene lijeka Imlygic u tih bolesnika.

#### Slučajno izlaganje lijeku Imlygic

Slučajno izlaganje može dovesti do prijenosa lijeka Imlygic i infekcije herpes virusom. Zdravstveni radnici i osobe u neposrednoj blizini ( npr. članovi kućanstva, njegovatelji, seksualni partneri ili osobe koje dijele isti krevet) trebaju izbjegavati izravan doticaj s injiciranim lezijama ili tjelesnim tekućinama liječenih bolesnika tijekom cijelog perioda liječenja i do 30 dana nakon posljednje primjene lijeka (vidjeti dio 6.6). Prijavljeni su slučajevi slučajnog uboda iglom i povratnog štrcanja lijeka u zdravstvenih radnika tijekom pripreme i primjene lijeka Imlygic.

Osobe iz neposredne blizine koje su imunokompromitirane ili su trudnice ne smiju mijenjati bolesnikove zavoje ili čistiti njegovo mjesto injiciranja. Trudnice, novorođenčad i imunokompromitirane osobe ne smiju se izlagati potencijalno kontaminiranim materijalima.

Zdravstveni djelatnici trebaju se pobrinuti da bolesnici mogu ispuniti zahtjev da se mjesta injiciranja prekriju okluzivnim zavojem (vidjeti dio 6.6). Bolesnike također treba savjetovati da izbjegavaju dodirivanje ili grebanje mjesta injiciranja jer to može dovesti do nehotičnog prijenosa lijeka Imlygic na ostale dijelove tijela ili na osobe u njihovoj neposrednoj blizini.

Iako nije poznato može li se Imlygic prenijeti seksualnim kontaktom, poznato je da se divlji tip virusa HSV-1 može prenijeti seksualnim kontaktom. Bolesnike treba savjetovati da koriste kondom od lateksa tijekom seksualnog kontakta kako bi se spriječio mogući prijenos lijeka Imlygic. Žene

reproduktivnog potencijala treba savjetovati da koriste učinkovitu metodu kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća tijekom liječenja lijekom Imlygic (vidjeti dio 4.6).

Njegovatelje treba savjetovati da nose zaštitne rukavice dok pomažu bolesnicima u nanošenju ili mijenjanju okluzivnih zavoja te da se pridržavaju sigurnosnih mjera pri odlaganju iskorištenih zavoja i materijala za čišćenje (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

U slučaju slučajnog izlaganja lijeku Imlygic, izložene osobe treba savjetovati da temeljito očiste zahvaćeno područje sapunom i vodom i/ili dezinficijensom. Ako se razviju simptomi ili znakovi infekcije herpes virusom, trebaju kontaktirati svog zdravstvenog radnika. Virus *talimogene laherparepvec* je osjetljiv na aciklovir. U slučaju sumnje na herpetičke lezije, bolesnici, osobe u neposrednoj blizini ili zdravstveni radnici imaju mogućnost kontrolnog testiranja od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za daljnju karakterizaciju infekcije.

#### Infekcija herpes virusom u bolesnika liječenih lijekom Imlygic

U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika liječenih lijekom Imlygic prijavljene su infekcije herpes virusom (uključujući groznice i dendritički keratitis). Očekuje se da će simptomi lokalne ili sistavne infekcije koja može biti povezana s lijekom Imlygic biti slični simptomima uzrokovanim infekcijom divljim tipom virusa HSV-1.

Poznato je da su osobe s infekcijom divljim tipom virusa HSV-1 cijeli život pod rizikom od simptomatske infekcije herpes virusom zbog reaktivacije latentnog virusa HSV-1 divljeg tipa. Treba imati na umu simptomatsku infekciju herpes virusom zbog moguće reaktivacije lijeka Imlygic.

Bolesnike koji razviju infekcije herpes virusom se mora savjetovati da slijede standardnu higijensku praksu kako bi se spriječio prijenos virusa.

Virus *talimogene laherparepvec* je osjetljiv na aciklovir. Potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Imlygic prije primjene aciklovira ili drugih antivirusnih lijekova indiciranih za liječenje infekcija herpes virusom. Ako se primijene sustavno ili topikalno izravno na mjesto injiciranja, ti lijekovi mogu interferirati s djelotvornosti lijeka Imlygic.

#### Celulitis na mjestu injiciranja

Nakon liječenja lijekom Imlygic može se javiti nekroza ili ulceracija tumorskog tkiva. Prijavljeni su celulitis i sustavna bakterijska infekcija. Preporučuju se pažljiva njega rane i mjere predostrožnosti za infekcije, naročito ako nekroza tkiva rezultira otvorenim ranama.

#### Otežano zacjeljivanje na mjestu injiciranja

U kliničkim ispitivanjima prijavljeno je otežano zacjeljivanje na mjestu injiciranja. Imlygic može povećati rizik od otežanog zacjeljivanja u bolesnika s podležećim rizičnim čimbenicima (npr. prijašnje zračenje na mjestu injiciranja ili lezije na slabo prokrvljenim područjima).

Ako se razvije perzistentna infekcija ili usporeno zacjeljivanje, potrebno je razmotriti rizike i koristi lijeka Imlygic prije nego što nastavite s liječenjem.

#### Imunološki posredovani događaji

U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika liječenih lijekom Imlygic prijavljeni su imunološki posredovani događaji koji uključuju glomerulonefritis, vaskulitis, pneumonitis, pogoršanje psorijaze i vitiligo.

Potrebno je razmotriti rizike i koristi lijeka Imlygic prije početka liječenja u bolesnika koji imaju podležeću autoimunu bolest ili prije nastavka liječenja u bolesnika u kojih su se razvili imunološki posredovani događaji.

### Plazmocitom na mjestu injiciranja

Nakon primjene lijeka Imlygic prijavljen je plazmocitom u blizini mjesta injiciranja. Potrebno je razmotriti rizike i koristi lijeka Imlygic u bolesnika s multiplim mijelomom ili u kojih se plazmocitom razvije tijekom liječenja.

### Opstruktivna bolest dišnih puteva

Nakon liječenja lijekom Imlygic prijavljena je opstruktivna bolest dišnih puteva. Potreban je oprez pri injiciranju u lezije u blizini glavnih dišnih puteva.

### Bolesnici seronegativni na HSV-1

Prijavljena je veća učestalost pireksije, zimice i bolesti nalik gripi u bolesnika koji su na početku liječenja bili seronegativni na HSV-1 u usporedbi s onima koji su na početku liječenja bili seropozitivni na HSV-1, posebno unutar perioda prvih 6 liječenja (vidjeti dio 4.8).

### Svi bolesnici

Ovaj lijek sadrži 80 mg sorbitola (E420) u jednoj dozi od 4 ml. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Ovaj lijek sadrži približno 30 mg natrija u jednoj dozi od 4 ml, što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

### Sljedivost lijeka Imlygic:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija za lijek Imlygic. Aciklovir i drugi antivirusni lijekovi mogu interferirati s učinkovitošću lijeka Imlygic ako se primijene sustavno ili lokalno izravno na mjesto injiciranja. Razmotrite rizike i koristi liječenja lijekom Imlygic prije primjene aciklovira ili drugih antivirusnih lijekova indiciranih za liječenje infekcije herpes virusom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivnog potencijala/kontracepcija

Žene reproduktivnog potencijala treba savjetovati da koriste učinkovitu metodu kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća tijekom liječenja lijekom Imlygic.

Sve bolesnike treba savjetovati da koriste kondom od lateksa tijekom seksualnog kontakta kako bi se spriječio mogući prijenos lijeka Imlygic (vidjeti dio 4.4).

### Trudnoća

Nisu provedena primjerena i dobro kontrolirana ispitivanja virusa *talimogene laherparepvec* u trudnica.

Ako trudnica ima infekciju divljim tipom virusa HSV-1 (primarnu ili reaktivaciju), postoji mogućnost da virus prijeđe placentalnu barijeru te rizik od prijenosa tijekom poroda zbog izlučivanja virusa. Infekcije divljim tipom HSV-1 povezuju se s ozbiljnim nuspojavama, uključujući višestruko zatajenje organa i smrt, ako se u fetusu ili u novorođenčeta razvije infekcija divljim tipom herpes virusa. Iako



do danas nema kliničkih podataka o infekcijama virusom *talimogene laherparepvec* u trudnica, mogao bi postojati rizik za fetus ili novorođenče ako bi virus *talimogene laherparepvec* djelovao na isti način. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi učinci na embrio-fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru predostrožnosti, poželjno je izbjegavati primjenu virusa *talimogene laherparepvec* tijekom trudnoće.

Mogu se pojaviti transplacentalne metastaze malignog melanoma. S obzirom da je virus *talimogene laherparepvec* dizajniran za ulazak i replikaciju u tumorskom tkivu, može postojati rizik od izlaganja fetusa virusu *talimogene laherparepvec* iz tumorskog tkiva koje je prešlo placentu.

Ako se Imlygic primjenjuje tijekom trudnoće ili bolesnica postane trudna tijekom primjene lijeka Imlygic, bolesnicu treba upoznati s mogućim opasnostima za fetus i/ili novorođenče.

### Dojenje

Nije poznato prenosi li se virus *talimogene laherparepvec* u majčino mlijeko u ljudi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Imlygic, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu učinka virusa *talimogene laherparepvec* na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Virus *talimogene laherparepvec* može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava kao što su omaglica i konfuzno stanje (vidjeti dio 4.8), bolesnike treba savjetovati da budu oprezni dok upravljaju vozilima i rade sa strojevima sve dok ne budu sigurni da nemaju nuspojava na virus *talimogene laherparepvec*.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Imlygic procijenjena je u pivotalnom ispitivanju u kojem su 292 bolesnika primila najmanje 1 dozu lijeka Imlygic (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti lijeku Imlygic bio je 23 tjedna (5,3 mjeseca). Dvadeset šest (26) bolesnika bilo je izloženo lijeku Imlygic najmanje jednu godinu.

Najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 25\%$ ) u bolesnika liječenih lijekom Imlygic su bile umor (50,3%), zimica (48,6%), pireksija (42,8%), mučnina (35,6%), bolest nalik gripi (30,5%) i bol na mjestu injiciranja (27,7%). Sveukupno, devedeset osam posto (98%) od tih prijavljenih nuspojava bile su blage ili umjerene po ozbiljnosti. Najčešća nuspojava 3. ili višeg stupnja bio je celulitits (2,1%) (vidjeti dio 4.4).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su određene na temelju kliničkih ispitivanja bolesnika s melanomom liječenih lijekom Imlygic u usporedbi s GM-CSF i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Incidencija nuspojava prikazana je prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja bolesnika s melanomom i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često	Celulitis*, Oralni herpes
Manje često	Infekcija na mjestu reza
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
Često	Tumorska bol, infekcija neoplazme
Manje često	Plazmocitom na mjestu injiciranja*
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često	Periferni edem
Često	Anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Često	Imunološki posredovani događaji†
Manje često	Preosjetljivost
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Dehidracija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Konfuzno stanje, anksioznost, depresija, omaglica, nesаница
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje često	Dendritički keratitis
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Često	Bol u uhu
<b>Srčani poremećaji</b>	
Često	Tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	Duboka venska tromboza, hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Vrlo često	Kašalj
Često	Dispneja, orofaringealna bol, infekcije gornjih dišnih puteva
Manje često	Opstruktivna bolest dišnih puteva
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	Povraćanje, proljev, konstipacija, mučnina
Često	Bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Vitiligo, osip, dermatitis
Manje često	Granulomatozni dermatitis
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često	Mijalgija, atralgija, bol u ekstremitetima
Često	Bol u leđima, bol u preponama
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	Bolest nalik gripi*, pireksija, zimica, umor, bol, reakcije na mjestu injiciranja §
Često	Malaksalost, aksilarna bol
<b>Pretrage</b>	
Često	Smanjenje tjelesne težine
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Često	Komplikacije rane, sekrecija iz rane, kontuzije, proceduralna bol

§ Reakcije na mjestu injiciranja uključuju: vrlo čestu pojavu boli na mjestu injiciranja, čestu pojavu eritema na mjestu injiciranja, krvarenja na mjestu injiciranja, oticanja na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, upale na mjestu injiciranja, izlučivanje iscjetka, iscjedak na mjestu injiciranja, te rijetku pojavu topline na mjestu injiciranja.

† Imunološki posredovani događaji uključuju: manje česte pojave vaskulitisa, pneumonitisa, pogoršanja psorijaze i glomerulonefritisa.

\* Pogledajte opis odabranih nuspojava

## Opis odabranih nuspojava

### *Imunološki posredovani događaji*

Imunološki posredovani događaji prijavljeni u pivotalnom kliničkom ispitivanju uključivali su slučaj pogoršanja psorijaze u bolesnika s prethodnom poviješću psorijaze, jedan slučaj pneumonitisa u bolesnika s poviješću autoimune bolesti, jedan slučaj vaskulitisa i dva slučaja glomerulonefritisa od čega je u jednom došlo do akutnog zatajenja bubrega.

### *Plazmocitom*

U kliničkim ispitivanjima, opažen je jedan slučaj plazmocitoma na mjestu injiciranja u bolesnika za kojeg se ustanovilo da ima multipli mijelom.

### *Celulitis*

U pivotalnom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 005/05), zabilježeni su događaji celulitisa od kojih su neki bili smatrani ozbiljnim nuspojavama. Međutim, ni jedan nije doveo do trajnog prekida liječenja lijekom Imlygic. Preporučuju se pažljiva njega rane i mjere predostrožnosti za infekcije, naročito ako nekroza tkiva rezultira otvorenim ranama.

### *Simptomi nalik gripi*

U 90% bolesnika liječenih lijekom Imlygic došlo je do simptoma nalik gripi. Pireksija, zimica te bolest nalik gripi, koji se mogu pojaviti u bilo kojem trenutku liječenja lijekom Imlygic, obično su se razriješili unutar 72 sata. Ovi su događaji češće prijavljivani u periodu prvih 6 liječenja, naročito u bolesnika koji su na početku liječenja bili negativni na HSV-1.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoji kliničko iskustvo o predoziranju lijekom Imlygic. U kliničkim su ispitivanjima primjenjivane doze od najviše 4 ml u koncentraciji od  $10^8$  PFU/ml svaka dva tjedna bez dokaza o toksičnosti koja ograničava dozu. Nije utvrđena maksimalna doza lijeka Imlygic koja se može sigurno primijeniti. U slučaju sumnje na predoziranje ili nenamjernu intravensku primjenu, bolesnika treba liječiti simptomatski, npr. aciklovirom ili drugim antivirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.4) i suportivnim mjerama prema potrebi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulatori, ATK oznaka: L01XX51.

#### Mehanizam djelovanja

Virus *talimogene laherparepvec* je onkolitički imunoterapeutik dobiven iz virusa HSV-1. Virus *talimogene laherparepvec* modificiran je tako da se replicira unutar tumora i proizvodi imunostimulator, humani protein GM-CSF. Virus *talimogene laherparepvec* uzrokuje smrt tumorskih stanica i otpuštanje antigena proizišlih iz tumora. Smatra se da će zajedno s GM-CSF potaknuti

sustavni antitumorski imunološki odgovor te odgovor efektorskih T-stanica. Miševi u kojima je došlo do potpune regresije primarnih tumora, nakon liječenja su bili otporni na naknadno induciranje istih tumora (engl. *tumour rechallenge*).

Modifikacije virusa HSV-1 u virus *talimogene laherparepvec* uključuju deleciju ICP34.5 i ICP47. Dok antivirusni imunološki odgovori štite normalne stanice nakon infekcije virusom *talimogene laherparepvec*, pokazalo se da su tumori skloni oštećenju i smrti stanica uzrokovanim ICP34.5-deficijentnim virusima HSV-1, uključujući i virus *talimogene laherparepvec*. Delecija ICP47 sprječava smanjenje broja molekula koje prezentiraju antigen i povećava ekspresiju HSV US11 gena, čime se pojačava replikacija virusa u tumorskim stanicama.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Ispitivanje 005/05*

Sigurnost i djelotvornost monoterapije lijekom Imlygic u usporedbi sa supkutano primijenjenim GM-CSF procijenjene su u multinacionalnom, otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju faze 3, u bolesnika s melanomom stadija IIIB, IIIC i IV koji se nije smatrao operabilnim. Prethodno sustavno liječenje melanoma je bilo dozvoljeno, ali ne neophodno. Bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu, koštanim metastazama, opsežnom viscelarnom bolesti, primarnim melanomom oka ili sluznice, s dokazima imunosupresije ili koji su liječeni sustavno primijenjenim lijekom za herpes virus bili su isključeni iz ispitivanja.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 za primjenu lijeka Imlygic ili GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic je primijenjen injiciranjem u lezije pri početnoj koncentraciji od  $10^6$  (1 milijun) PFU/ml 1. dan, nakon čega je slijedila koncentracija od  $10^8$  (100 milijuna) PFU/ml 21. dana i svaka 2 tjedna nakon toga u dozi od najviše 4 ml. GM-CSF je primijenjen supkutano u dozi od  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$  dnevno kroz 14 dana uz naknadni period prekida od 14 dana, u ponavljajućim intervalima.

Kako bi se omogućio odgođeni imunološki posredovan antitumorski učinak, bolesnici su liječeni kroz najmanje 6 mjeseci ili sve dok više nije bilo lezija za injiciranje. Tijekom tog razdoblja, liječenje je trebalo nastaviti bez obzira na povećanje veličine postojeće/ih lezije/a i/ili razvoj nove/ih lezije/a, osim ako se u bolesnika razvila nepodnošljiva toksičnost ili ako je ispitivač smatrao da je u najboljem interesu bolesnika prekinuti liječenje ili primijeniti drugu terapiju za melanom. Nakon 6 mjeseci liječenja, bolesnici su trebali nastaviti s liječenjem sve do klinički relevantne progresije bolesti (tj. progresija bolesti povezana sa smanjenjem izvedbenog statusa i/ili je ispitivač smatrao da je potrebno alternativno liječenje). Bolesnici u kojih je postignut odgovor nakon 12 mjeseci liječenja, mogli su nastaviti liječenje do dodatnih 6 mjeseci. Srednja vrijednost (SD) trajanja liječenja za populaciju s namjerom liječenja (ITT, od engl. *intent to treat*) iznosila je 15,76 tjedana (15,79) u GM-CSF skupini i 26,83 tjedana (18,39) u Imlygic skupini. Primarni ishod je bio učestalost održivog odgovora (engl. durable response rate (DRR)) [definjirana kao postotak bolesnika s potpunim odgovorom (CR, od engl. *complete response*) ili djelomičnim odgovorom (PR, od engl. *partial response*) održanim kontinuirano kroz najmanje 6 mjeseci] po slijepoj centralnoj procjeni. Sekundarni ishodi uključivali su ukupno preživljenje (OS, od engl. *overall survival*), učestalost sveukupnog odgovora (ORR, od engl. *overall response rate*) [PR+CR], vrijeme do odgovora, trajanje odgovora i vrijeme do neuspjeha liječenja (vrijeme od randomizacije do prvog događaja klinički relevantne progresije bolesti gdje nije postignut odgovor nakon događaja progresije ili do smrti).

Srednja dob bila je 63 (raspon: 22 do 94) godine; 26,5% bilo je starije od 65 godina i 23,3% bilo je starije od 74 godine. Većina bolesnika, 98%, su bili bijele rase. Muški bolesnici činili su 57% ispitivane populacije, a u 70% bolesnika je ECOG izvedbeni status na početku liječenja iznosio 0. Od uključenih bolesnika, 22% je imalo stadij IV M1c bolesti, a u 53% bolesnika je prethodno već primijenjeno liječenje melanoma poput kemoterapije i citokinske imunoterapije dodatno uz operaciju, adjuvantno liječenje ili zračenje. Sveukupno, 58% svih bolesnika uključenih u ispitivanje bili su na

početku liječenja seropozitivni na divlji tip HSV-1, dok su njih 32,6% bili seronegativni; HSV-1 serostatus ostalih 9,4% bio je nepoznat.

Razlika DRR-a između lijeka Imlygic i GM-CSF-a u ITT populaciji bila je statistički značajna (vidjeti tablicu 4) u korist lijeka Imlygic.

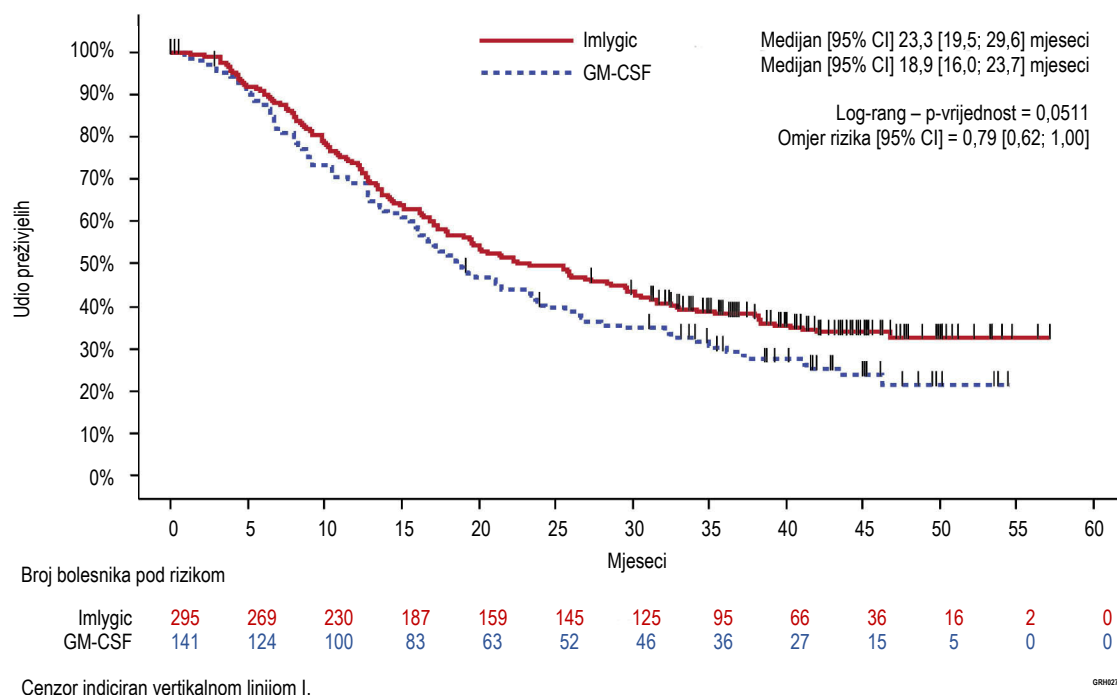
**Tablica 4. Sažetak rezultata za ITT populaciju iz ispitivanja 005/05 lijeka Imlygic**

	<b>Krajnji ishod ispitivanja</b>	<b>Imlygic N = 295</b>	<b>GM-CSF N = 141</b>
Učestalost održivog odgovora	Primarni	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0; 4,5)
		Omjer izgleda 8,9; (95% CI: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Učestalost sveukupnog odgovora (% CR, % PR)	Sekundarni	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)
Sveukupno preživljenje	Sekundarni	Medijan 23,3 (95% CI: 19,5; 29,6) mjeseca	Medijan 18,9 (95% CI: 16,0; 23,7) mjeseca
		HR: 0,79; (95% CI: 0,62, 1,00) p = 0,051	
Trajanje odgovora (odgovor koji je trajao pri zadnjoj procjeni tumora)	Sekundarni	Nije postignut (Raspon: > 0,0 do > 16,8 mjeseci)	Medijan 2,8 mjeseci (Raspon: 1,2 do > 14,9 mjeseci)
		HR: 0,46; (95% CI: 0,35; 0,60)	
Vrijeme do odgovora (medijan)	Sekundarni	4,1 mjeseca	3,7 mjeseci
Vrijeme do neuspjeha liječenja (medijan)	Sekundarni	8,2 mjeseca (95% CI: 6,5; 9,9)	2,9 mjeseci (95% CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95% CI: 0,32; 0,54)	

Među bolesnicima koji su odgovorili na liječenje lijekom Imlygic, 56 (72%) odgovora su i dalje trajali u trenutku primarne analize. Od bolesnika koji su odgovorili na liječenje, u njih 42 (54%) došlo je do povećanja sveukupne veličine postojećih lezija od  $\geq 25\%$  i/ili razvoja nove/ih lezije/a prije konačnog postizanja odgovora.

U analizi za procjenu sustavne aktivnosti lijeka Imlygic, u 27 od 79 bolesnika (34,2%) došlo je do sveukupnog smanjenja od  $\geq 50\%$  za ne-visceralne lezije u koje nije injiciran lijek Imlygic, dok je u 8 od 71 bolesnika (11,3%) došlo do sveukupnog smanjenja od  $\geq 50\%$  za visceralne lezije u koje nije injiciran lijek Imlygic.

**Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja sveukupnog preživljenja (ITT populacija)**



Nije opažena razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između starijih (u dobi od  $\geq 65$  godina) i mlađih odraslih bolesnika.

#### Eksploratorne podskupine

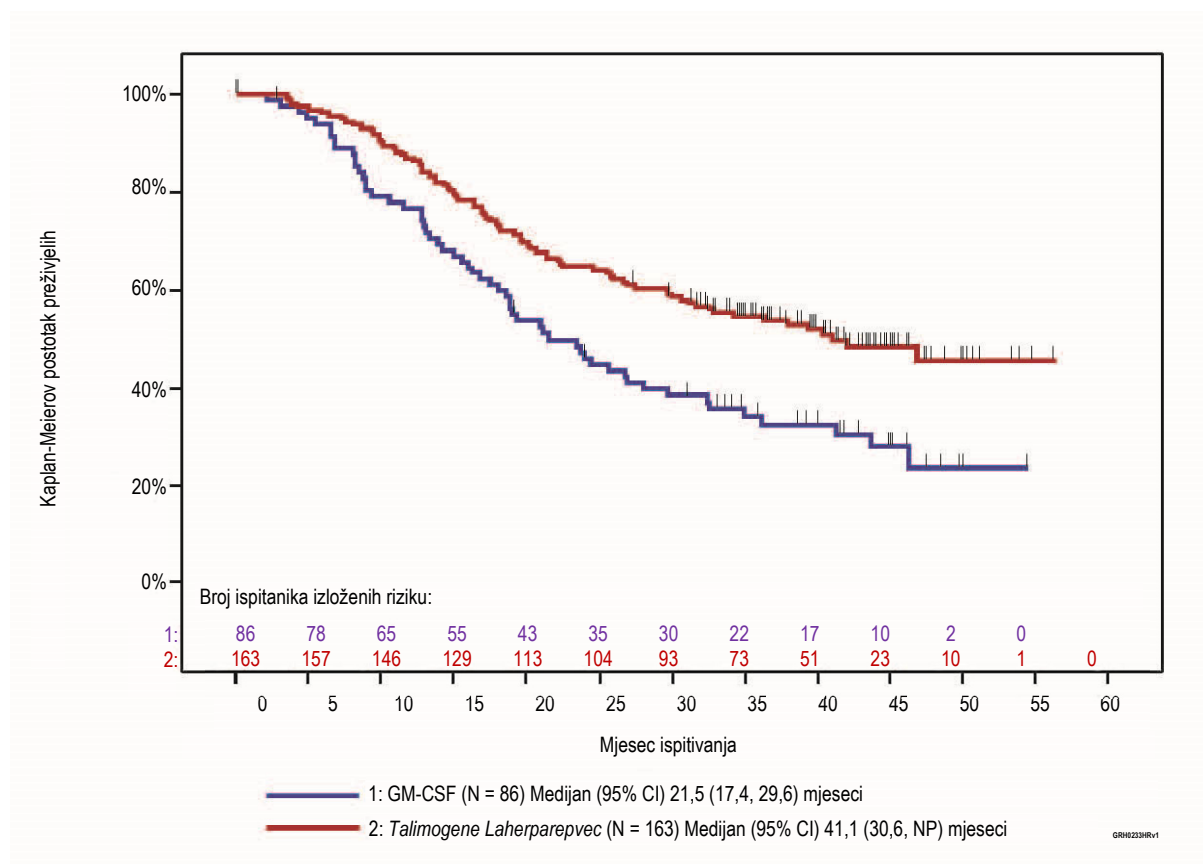
Također su provedene i eksploratorne analize DRR-a i sveukupnog preživljenja u podskupinama svih stupnjeva bolesti (vidjeti sliku 5 i tablicu 5). Dok pivotalno ispitivanje nije bilo namijenjeno za procjenu djelotvornosti u ovim pojedinim podskupinama, bolesnici bez visceralne bolesti imali su veću korist od liječenja lijekom Imlygic od onih čija je bolest bila više uznapredovala.

**Tablica 5. Sažetak rezultata eksploratornih analiza podskupina iz ispitivanja 005/05 lijeka Imlygic**

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (omjer rizika)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic naprema GM-CSF
Stadij <sup>§</sup> IIIB/IIIC/ stadij IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95% CI: 0,40; 0,80);
Stadij <sup>§</sup> 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);

<sup>§</sup> Stupanj prema AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikaciji, 6. izdanje.

**Slika 5. Kaplan-Meierova procjena sveukupnog preživljenja po randomiziranoj terapijskoj skupini za stadij bolesti IIIB/IIIC/stadij bolesti IVM1a (eksploratorna analiza podskupina)**



Cenzor indiciran vertikalnom linijom |  
 NP = nije procjenjivo

Zbog eksploratorne prirode analize i na temelju trenutnih dokaza, nije ustanovljeno da je lijek Imlygic povezan s učinkom na sveukupno preživljenje.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Imlygic za melanom u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Virus *talimogene laherparepvec* je genetski modificiran i za replikaciju sposoban virus HSV-1. Prema tome, njegova farmakokinetika i biodistribucija ovise o mjestu injiciranja u leziju, selektivnoj replikaciji unutar tumora i otpuštanju iz tumorskog tkiva.

### Apsorpcija

Unos virusa *talimogene laherparepvec* u stanicu odvija se putem HSV-1 receptora na tumorskim i ne-tumorskim stanicama nakon lokalnog injiciranja u tumore. S obzirom da se virus *talimogene laherparepvec* injicira i replicira unutar tumora, njegova bioraspoloživost i sistemska koncentracija ne mogu predvidjeti aktivnost djelatne tvari te stoga nisu procijenjene.

### Metabolizam/eliminacija

Virus *talimogene laherparepvec* se eliminira općim obrambenim mehanizmima domaćina (npr. autofagija, odgovori stečene imunosti). Virus *talimogene laherparepvec* se razgrađuje uobičajenim

endogenim putevima razgradnje proteina i DNK. Kao i u slučaju ostalih infekcija divljim tipom virusa HSV-1, u tijelima neurona koji inerviraju mjesta injiciranja mogu se zadržati latentne zalihe DNK virusa *talimogene laherparepvec*; prema tome, ne može se isključiti pojava latentnih infekcija virusom *talimogene laherparepvec*.

#### Biodistribucija (u tijelu) i izlučivanje virusa (ekskrecija/sekrecija)

DNK virusa *talimogene laherparepvec* kvantificirana je pomoću visoko-osjetljive i specifične analize, kvantitativne lančane reakcije polimerazom (qPCR, od engl. *quantitative Polymerase Chain Reaction*), koja se ne mora podudarati s rizikom od virusne infekcije. Virus *talimogene laherparepvec* je također kvantificiran u odabranim uzorcima bolesnika u kliničkim ispitivanjima primjenom testova infektivnosti virusa na mjestu injiciranja i u nekim slučajevima potencijalno herpetičkih lezija.

#### *Klinička biodistribucija, eliminacija i izlučivanje*

Biodistribucija i izlučivanje intralezijski primijenjenog virusa *talimogene laherparepvec* istraženi su u kliničkom ispitivanju koje je mjerilo DNK virusa *talimogene laherparepvec* u krvi, urinu, na mjestu injiciranja, na vanjskom dijelu okluzivnih zavoja, u oralnoj sluznici, anogenitalnom području i u sumnjivim herpetičkim lezijama. Šezdeset bolesnika s melanomom primilo je lijek Imlygic intralezijskom injekcijom u istoj dozi i po istom rasporedu kao i u kliničkom ispitivanju 005/05 (vidjeti dio 5.1). Tijekom liječenja prikupljeni su uzorci iz okluzivnih zavoja. Uzorci krvi i urina prikupljeni su tijekom liječenja i do 30 dana nakon završetka liječenja. Uzorci s mjesta injiciranja, uzorci oralne sluznice i uzorci iz anogenitalnog područja prikupljeni su tijekom liječenja i do 60 dana nakon završetka liječenja. Uzorci sumnjivih herpetičkih lezija prikupljeni su svaki put kada je bolesnik imao lezije sumnjivog herpetičkog porijekla. Ako je qPCR testiranje za DNK virusa *talimogene laherparepvec* bilo pozitivno, tada je proveden TCID<sub>50</sub> test za mjerenje infektivnosti virusa. U 60 liječenih bolesnika, podaci ukazuju da je DNK virusa *talimogene laherparepvec* bila prisutna na svim mjestima tijekom ispitivanja (vidjeti tablicu 6).

**Tablica 6. Bolesnici s detektabilnom razinom DNK tijekom liječenja**

Tjelesna tekućina/mjesto	Bolesnici s detektabilnom razinom DNK tijekom liječenja (n = 60)
Krv	59 (98%)
Urin	19 (32%)
Mjesto injiciranja	60 (100%)
Vanjski dio okluzivnog zavoja	48 (80%)
Oralna sluznica	8 (13%)
Anogenitalno područje	5 (19%) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Za anogenitalno područje, 26 bolesnika testirano je za DNK lijeka Imlygic.

Udio uzoraka i ispitanika s DNK virusa *talimogene laherparepvec* bio je najviši tijekom 2. ciklusa liječenja za krv, urin, mjesto injiciranja i okluzivni zavoj; najviši u 1. ciklusu liječenja za oralnu sluznicu; i najviši u 1. i 2. ciklusu za anogenitalno područje. Kod bolesnika s detektabilnom razinom DNK virusa *talimogene laherparepvec* u krvi, urinu, oralnoj sluznici i anogenitalnom području, nijedan uzorak nije imao detektabilnu razinu DNK virusa *talimogene laherparepvec* 30 dana nakon završetka liječenja. Kod bolesnika s detektabilnom razinom DNK u injiciranim lezijama, nijedan uzorak nije imao detektabilnu razinu DNK virusa *talimogene laherparepvec* 60 dana nakon završetka liječenja.

Ukupno 3 od 19 bolesnika s lezijama sumnjivog herpetičkog porijekla imalo je DNK virusa *talimogene laherparepvec* prisutnu u svakom trenutku tijekom ispitivanja. Aktivnost virusa mjerena je u uzorcima koji su bili pozitivni na DNK virusa *talimogene laherparepvec* s mjesta injiciranja, okluzivnih zavoja, oralne sluznice, anogenitalnog područja i sumnjivih herpetičkih lezija. U uzorcima okluzivnih zavoja, oralne sluznice, anogenitalnog područja i sumnjivih herpetičkih lezija nije detektirana aktivnost virusa. Infektivni virus *talimogene laherparepvec* detektiran je na mjestu



injiciranja kod 7 (11%) bolesnika u više vremenskih točaka u ispitivanju; nijedan uzorak nije bio pozitivan na infektivnost virusa nakon 2. ciklusa ili nakon završetka liječenja.

#### Farmakokinetika u posebnim populacijama

Farmakokinetička ispitivanja virusa *talimogene laherparepvec* u posebnim populacijama nisu provedena.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Jednostruke ili ponavljane doze virusa *talimogene laherparepvec* od najviše  $4 \times 10^8$  PFU/kg ili  $10^7$  PFU/doza (60 puta više od najviše preporučene kliničke doze), primijenjene supkutanom ili intravenskom injekcijom ili injiciranjem u tumor bile su dobro podnošene u imunokompetentnih miševa, štakora i pasa. Nisu opaženi neuropatološki ili neurološki neželjeni učinci. U *in vivo* ispitivanju intracerebralnog injiciranja, virus *talimogene laherparepvec* bio je 10 000 puta manje neurovirulentan u usporedbi s dozom divljeg tipa virusa HSV-1 koja rezultira smrću u 50% slučajeva u miševa.

Virus *talimogene laherparepvec* injiciran je u razne tumore presađene iz drugih vrsta na imunodeficijentne miševe (goli i SCID) u dozama od najviše  $2 \times 10^8$  PFU/kg (30 puta više od najviše preporučene kliničke doze) u imunodeficijentnim miševima. Sustavna virusna infekcija sa smrtnim ishodom opažena je u do 20% golih miševa (primarno deficijentni u funkciji T limfocita) i 100% SCID miševa (miševi koji nemaju ni T ni B limfocite).

U ispitivanjima, diseminirana virusna infekcija sa smrtnim ishodom opažena je u 14% golih miševa nakon liječenja virusom *talimogene laherparepvec* u dozama koje su 10 do 100 puta više od onih koje rezultiraju 100 postotnom smrtnosti s divljim tipom virusa HSV-1.

#### Mutagenost

Genotoksični potencijal virusa *talimogene laherparepvec* nije procijenjen u dugotrajnim ispitivanjima na životinjama ili ljudima. S obzirom da se divlji tip virusa HSV-1 ne ugrađuje u genom domaćina, rizik od insercijske mutageneze s virusom *talimogene laherparepvec* je zanemariv.

#### Kancerogenost

Kancerogeni potencijal virusa *talimogene laherparepvec* nije procijenjen u dugotrajnim ispitivanjima na životinjama ili ljudima. Međutim, dostupni podaci za virus *talimogene laherparepvec* i divlji tip virusa HSV-1 ne ukazuju na kancerogeni rizik u ljudi.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nije bilo učinka na reproduktivna tkiva mužjaka i ženki nakon liječenja odraslih miševa u dozama od najviše  $4 \times 10^8$  PFU/kg (na temelju PFU/kg, doza 60 puta viša u odnosu na maksimalnu kliničku dozu). Kada je virus *talimogene laherparepvec* primjenjivan tijekom organogeneze u gravidnih ženki miševa u dozama od najviše  $4 \times 10^8$  (400 milijuna) PFU/kg (na temelju PFU/kg, doza 60 puta viša u odnosu na maksimalnu kliničku dozu) nisu opaženi učinci na embrio-fetalni razvoj. Nađene su zanemarive količine ( $< 0,001\%$  od razine u majčinskoj krvi) DNK virusa *talimogene laherparepvec* u krvi fetusa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

Natrijev klorid  
Mio-inozitol  
Sorbitol (E420)  
Voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godina.

Odmrzavanje bočica lijeka Imlygic

- Prije primjene odmrznite zamrznute bočice lijeka Imlygic na sobnoj temperaturi (od 20°C do 25°C) dok lijek Imlygic ne postane tekuć (otprilike 30 minuta). Nježno okrećite. NE tresite.
- Bočice se moraju odmrzavati i čuvati u originalnoj kutiji do primjene radi zaštite od svjetlosti.

Nakon odmrzavanja

- Nakon odmrzavanja, primijenite Imlygic što je prije moguće.
- Odmrznuti Imlygic je stabilan kada se čuva na temperaturi od 2°C do 25°C, zaštićen od svjetlosti u svojoj originalnoj bočici, u štrcaljki, ili u originalnoj bočici i zatim u štrcaljki. Nemojte prekoračiti vrijeme čuvanja navedeno u tablici 7 i tablici 8.
- Ako se odmrznuti Imlygic čuva u originalnoj bočici i zatim u štrcaljki:
  - tijekom cijelog perioda čuvanja treba se održavati isti raspon temperature, sve do primjene.
  - vrijeme čuvanja u štrcaljki pri sobnoj temperaturi do najviše 25°C ne smije prekoračiti 2 sata za 10<sup>6</sup> (1 milijun) PFU/ml i 4 sata za 10<sup>8</sup> (100 milijuna) PFU/ml (vidjeti tablicu 7).
  - maksimalno kumulativno vrijeme čuvanja (vrijeme čuvanja u bočici plus vrijeme čuvanja u štrcaljki) ne smije prekoračiti period naveden u tablici 8.
- Imlygic se ne smije ponovo zamrzavati jednom kada se odmrzne. Zbrinite sav odmrznuti lijek Imlygic u bočici ili štrcaljki koji se čuvao dulje od niže navedenog vremena.

**Tablica 7. Maksimalno vrijeme čuvanja odmrznutog lijeka Imlygic u štrcaljki**

	10 <sup>6</sup> (1 milijun) PFU/ml	10 <sup>8</sup> (100 milijuna) PFU/ml
2°C do 8°C	8 sati	8 sati
Do 25°C	2 sata	4 sata

**Tablica 8. Maksimalno kumulativno vrijeme čuvanja (vrijeme čuvanja u bočici plus vrijeme čuvanja u štrcaljki) odmrznutog lijeka Imlygic**

	10 <sup>6</sup> (1 milijun) PFU/ml	10 <sup>8</sup> (100 milijuna) PFU/ml
2°C do 8°C	24 sata	1 tjedan (7 dana)
Do 25°C	12 sati	24 sata

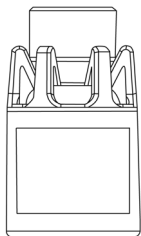
## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti zamrznuto (na temperaturi od -90°C do -70°C).  
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Imlygic je dostupan kao otopina od jednog ml otopine bez konzervansa u bočici za jednokratnu primjenu (plastična smola od cikličkog olefinskog polimera) s čepom (klorobutilni elastomer) i zatvaračem (aluminij) s *flip-off* poklopcem (polipropilen) u dva različita pakiranja:

Slika 6. Bočica za jednokratnu primjenu trajno umetnuta u prozirni kopoliesterski plastični omot



ILI

Slika 7. Bočica za jednokratnu primjenu bez prozirnog plastičnog omota



Poklopac bočice je označen bojom: za  $10^6$  (1 milijun) PFU/ml je svjetlo zelene boje a za  $10^8$  (100 milijuna) PFU/ml je Royal plave boje.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pratite smjernice lokalnih institucija za rukovanje i primjenu, osobnu zaštitnu opremu, slučajna izlijevanja i odlaganje otpada.

- Nosite zaštitni ogrtač ili laboratorijsku kutu, sigurnosne naočale ili štitnik za lice i rukavice tijekom pripreme i primjene lijeka Imlygic. Pokrijte sve izložene rane prije primjene. Izbjegavajte kontakt s kožom, očima ili membranama sluznice.
- Nakon primjene, promijenite rukavice prije nanošenja okluzivnog zavoja na lezije u koje je injiciran lijek. Obrišite vanjski dio okluzivnog zavoja alkoholnom maramicom. Preporučeno je mjesta injiciranja držati pokrivenima zavojem nepropusnim za zrak i vodu cijelo vrijeme, ako je moguće. Kako bi se rizik od virusnog prijenosa sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnici bi trebali držati svoja mjesta injiciranja pokrivena najmanje 8 dana nakon posljednjeg liječenja, ili duže, ako iz mjesta injiciranja kapa ili curi. Savjetujte bolesnike da primijene zavoj onako kako ih je uputio zdravstveni radnik te da zamijene zavoj ako otpadne.
- Uklonite sve materijale koji su bili u kontaktu s lijekom Imlygic (npr. bočica, štrcaljka, igla, bilo koja vata ili gaza) u skladu s propisima lokalnih institucija.

### Slučajna izloženost

- U slučaju slučajne profesionalne izloženosti lijeku Imlygic (npr. putem prskanja u oko ili na površinu sluznice) tijekom pripreme ili primjene, ispirati čistom vodom kroz najmanje 15 minuta. U slučaju izloženosti oštećenoj koži ili uboda iglom, temeljito očistite zahvaćeno područje sapunom i vodom i/ili dezinficijensom.
- Svako izlijevanje lijeka Imlygic tretirajte virucidom i upijajućim materijalima.

- Savjetujte bolesnike da odlažu iskorištene zavoje i materijale za čišćenje u zapečaćenu plastičnu vrećicu jer oni mogu biti kontaminirani, te da vrećicu bace u kućni otpad.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti sukladno lokalnim propisima za genetski modificirane organizme ili biološki otpad, kako je primjenjivo.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI  
ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU  
PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.  
34 Commerce Way  
Woburn  
Massachusetts  
01801  
Sjedinjene Američke Države

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### • **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### • **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja lijeka IMLYGIC u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nacionalno nadležno tijelo moraju se složiti o sadržaju i obliku edukacijskog programa i programa kontrolirane distribucije, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je informirati o važnim rizicima povezanim s lijekom IMLYGIC:

- Infekcija herpes virusom u cijelom tijelu (diseminirana infekcija herpes virusom) u imunokompromitiranih osoba (oni s bilo kojom urođenom ili stečenom deficijencijom stanične i/ili humoralne imunosti npr. HIV/AIDS, leukemija, limfom, obična varijabilna imunodeficijencija ili oni u kojih su potrebne visoke doze steroida ili drugih imunosupresiva)
- Slučajno izlaganje zdravstvenih radnika lijeku IMLYGIC
- Širenje lijeka IMLYGIC na osobe u neposrednoj blizini ili zdravstvene radnike nakon izravnog kontakta s injiciranim lezijama ili tjelesnim tekućinama
- Simptomatska infekcija herpes virusom radi latencije i reaktivacije lijeka IMLYGIC ili herpes virusa (divlji tip HSV-1) u bolesnika
- Bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom (imunokompromitirani bolesnici) liječeni lijekom IMLYGIC koji pate od istodobne infekcije
- Kombinacija s drugim terapijama poput kemoterapije ili imunosupresiva
- Trudnice i dojilje

Nositelj odobrenja će osigurati da u svim zemljama članicama gdje je lijek IMLYGIC stavljen u promet, svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati lijek IMLYGIC, imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Edukacijski materijali za zdravstvenog radnika
- Informacijski paket za bolesnika

**Edukacijski materijali za zdravstvenog radnika** moraju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

- **Vodič za zdravstvene radnike** će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije o riziku od infekcije herpes virusom u bolesnika liječenih lijekom IMLYGIC;
- Informacije o riziku od diseminirane infekcije herpes virusom u imunokompromitiranih osoba liječenih lijekom IMLYGIC;
- Preporuke za zdravstvene radnike vezane uz slučajno izlaganje lijeku IMLYGIC;
- Uputa da se uvijek tijekom pripreme ili primjene lijeka IMLYGIC nosi zaštitni ogrtač/laboratorijska kuta, zaštitne naočale i rukavice;
- Da se izbjegava kontakt s kožom, očima, membranama sluznica i izravan kontakt s injiciranim lezijama ili tjelesnim tekućinama bolesnika bez zaštitnih rukavica;
- Upute o prvoj pomoći nakon slučajnog izlaganja;
- Imunokompromitirani zdravstveni radnici i trudnice ne smiju pripremati i primjenjivati lijek IMLYGIC;
- Preporuke vezane uz slučajan prijenos lijeka IMLYGIC iz bolesnika na osobe u neposrednoj blizini ili zdravstvene radnike;
- Upute o tome kako se ponašati nakon primjene/slučajnog izlaganja te kako i koliko često se mora mijenjati zavoj te tko ne smije mijenjati zavoj;
- Upute za minimizaciju rizika od izlaganja krvi i tjelesnih tekućina osobama u neposrednoj blizini tijekom liječenja lijekom IMLYGIC i 30 dana nakon posljednje primjene lijeka IMLYGIC. Sljedeće aktivnosti se moraju izbjegavati:
  - Seksualni odnos bez korištenja kondoma od lateksa
  - Ljubljenje ako jedna od osoba ima otvorenu ranu u ustima
  - Zajedničko korištenje pribora za jelo, posuđa i čaša
  - Zajedničko korištenje injekcijskih igli, brijaćih britvica i četkica za zube;

- Odgovarajući način zbrinjavanja i dekontaminacije, u skladu s preporukama za zbrinjavanje biološkog otpada;
  - Informacije o primjeni lijeka IMLYGIC tijekom trudnoće;
  - Upute o tome kako zbrinjavati moguće nuspojave, uključujući davanje informacije o broju serije prilikom prijavljivanja nuspojava.
- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** će sadržavati sljedeće ključne poruke:
    - Upozorenje za zdravstvenog radnika koji liječi bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da se bolesnik liječi lijekom IMLYGIC
    - Kontakt podatke propisivača lijeka IMLYGIC
    - Detalje o početnom datumu liječenja lijekom IMLYGIC, broju serije, datumu primjene, proizvođaču lijeka i nositelju dozvole
    - Informacije o herpetičkim lezijama
- Informacijski paket za bolesnika mora sadržavati:
    - Uputu o lijeku
    - Vodič za bolesnika/njegovatelja i osobe u neposrednoj blizini
- **Vodič za bolesnika/njegovatelja i osobe u neposrednoj blizini** će sadržavati sljedeće ključne poruke:
    - Opis važnih rizika povezanih s primjenom lijeka IMLYGIC;
    - Upute o tome kako se ponašati nakon primjene te kako i koliko često se mora mijenjati zavoj te tko ne smije mijenjati zavoj;
    - Informacije o znakovima i simptomima rizika od infekcije herpes virusom;
    - Informacije o primjeni lijeka IMLYGIC tijekom trudnoće;
    - Preporuke vezane uz slučajan prijenos lijeka IMLYGIC sa bolesnika na osobe u neposrednoj blizini ili zdravstvene radnike;
    - Upute za minimizaciju rizika od izlaganja krvi i tjelesnih tekućina osobama u neposrednoj blizini tijekom liječenja lijekom IMLYGIC i 30 dana nakon posljednje primjene lijeka IMLYGIC. Sljedeće aktivnosti se moraju izbjegavati:
      - Seksualni odnos bez korištenja kondoma od lateksa
      - Ljubljenje ako jedna od osoba ima otvorenu ranu u ustima
      - Zajedničko korištenje pribora za jelo, posuđa i čaša
      - Zajedničko korištenje injekcijskih igli, brijačih britvica i četkica za zube;
    - Odgovarajući način zbrinjavanja i dekontaminacije, u skladu s preporukama za zbrinjavanje biološkog otpada.
    - Upute o tome kako se ponašati nakon slučajnog izlaganja.

Cilj programa kontrolirane distribucije je upravljati lancem opskrbe lijekom kako bi se osiguralo ispunjavanje zahtjeva za čuvanjem u hladnim uvjetima i distribucija lijeka IMLYGIC kvalificiranim centrima i do bolesnika.

Nositelj odobrenja će osigurati da je u svakoj državi članici u kojoj je lijek IMLYGIC u prometu uspostavljen sustav s ciljem kontrole distribucije lijeka IMLYGIC iznad razine kontrole koju osiguravaju rutinske mjere minimizacije rizika. Sljedeći zahtjevi se moraju ispuniti prije puštanja lijeka u promet:

- Odgovarajuće educirani zdravstveni radnici s iskustvom, kako bi se minimizirao rizik od pojave specificiranih nuspojava u bolesnika, zdravstvenih radnika i osoba u neposrednoj blizini bolesnika:
- Educirani zdravstveni radnici i pomoćno osoblje s obzirom na sigurno i odgovarajuće čuvanje, rukovanje i primjenu lijeka IMLYGIC i kliničko praćenje bolesnika liječenih lijekom IMLYGIC;



- Dostavljanje specificiranih sigurnosnih informacija bolesnicima i informiranje bolesnika o važnosti prosljeđivanja tih informacija obitelji i njegovateljima;
- Educirani zdravstveni radnici koji će zabilježiti broj serije u bolesnikov karton i Karticu s upozorenjima za bolesnika za sva injiciranja i pružiti informaciju o broju serije prilikom prijave nuspojava.
- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Predati preliminarnе rezultate ispitivanja 20110266 (multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze 2 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti neoadjuvantnog liječenja virusom <i>talimogene laherparepvec</i> u kombinaciji s operacijom, u usporedbi sa samo operacijom za operabilni melanom stadija IIIB do IVM1a)	31. prosinca 2019.
Pružiti preliminarnе rezultate o djelotvornosti iz dijela faze III ispitivanja 20110265 (multicentrično ispitivanje za procjenu kombinacije virusa <i>talimogene laherparepvec</i> s pembrolizumabom)	30. lipnja 2019.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Imlygic 10<sup>6</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml otopina za injekciju  
*talimogene laherparepvec*

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica sadrži 1 ml sa 1 x 10<sup>6</sup> (1 milijun) jedinica formiranih plakova (PFU, od engl. plaque forming units) virusa *talimogene laherparepvec*.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, mio-inozitol, sorbitol (E420), voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intralezijska primjena.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti zamrznuto na temperaturi od -90° do -70°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.  
Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti sukladno lokalnim propisima za genetski modificirane organizme ili biološki otpad.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1064/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Imlygic 10<sup>6</sup> PFU/ml injekcija  
*talimogene laherparepvec*  
Intralezijska primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Imlygic 10<sup>8</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml otopina za injekciju  
*talimogene laherparepvec*

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica sadrži 1 ml sa 1 x 10<sup>8</sup> (100 milijuna) jedinica formiranih plakova (PFU, od engl. plaque forming units) virusa *talimogene laherparepvec*.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, mio-inozitol, sorbitol (E420), voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intralezijska primjena.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti zamrznuto na temperaturi od -90° do -70°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.  
Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti sukladno lokalnim propisima za genetski modificirane organizme ili biološki otpad.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1064/002

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE NAJMANJE MORA SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Imlygic 10<sup>8</sup> PFU/ml injekcija  
*talimogene laherparepvec*  
Intralezijska primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Imlygic 10<sup>6</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml otopina za injekciju Imlygic 10<sup>8</sup> jedinica formiranih plakova (PFU)/ml otopina za injekciju virus *talimogene laherparepvec*

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom zdravstvenom radniku (liječniku ili medicinskoj sestri).
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti Vašeg zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Imlygic i za što se koristi
2. Što morate znati prije početka i tijekom liječenja lijekom Imlygic
3. Kako primjenjivati Imlygic
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Imlygic
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Imlygic i za što se koristi

Imlygic se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s vrstom raka kože koji se zove melanom, koji se proširio u kožu ili limfne čvorove, kada operacija nije moguća.

Djelatna tvar lijeka Imlygic je virus *talimogene laherparepvec*. To je oslabljeni oblik virusa *Herpes simplex* tipa 1 (HSV-1), koji se često naziva groznica ili herpes. Kako bi se iz HSV-1 dobio Imlygic, virus je promijenjen tako da se učinkovitije razmnožava u tumorima nego u normalnim stanicama. To dovodi do uništavanja inficiranih tumorskih stanica. Imlygic također djeluje tako da pomaže Vašem imunološkom sustavu prepoznati i uništiti tumore u cijelom Vašem tijelu.

#### 2. Što morate znati prije početka i tijekom primjene lijeka Imlygic

##### Nećete dobiti Imlygic:

- ako ste alergični na virus *talimogene laherparepvec* ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u djelu 6.).
- ako Vam je Vaš zdravstveni radnik rekao da imate ozbiljno oslabljen imunološki sustav.

#### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom zdravstvenom radniku prije primjene lijeka Imlygic.

#### Bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom

U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom mogu se javiti po život opasne infekcije herpes virusom. Obavijestite svog zdravstvenog radnika ako imate ili ste ikada imali oslabljen imunološki

sustav, ako imate HIV/AIDS, rak krvi ili koštane srži ili ako uzimate steroide ili druge lijekove koji suzbijaju Vaš imunološki sustav.

### Slučajno širenje lijeka Imlygic na Vas i druge

Imlygic se može prenijeti na druge dijelove Vašeg tijela ili na druge osobe preko izravnog kontakta s Vašim tjelesnim tekućinama ili mjestima injiciranja.

Kako biste spriječili širenje lijeka Imlygic na druge dijelove Vašeg tijela ili osobe u Vašoj neposrednoj blizini (osobe u neposrednoj blizini uključuju članove kućanstva, njegovatelje, seksualne partnere ili nekoga s kime dijelite krevet) morate napraviti sljedeće:

- Izbjegavajte izravan kontakt Vaših mjesta injiciranja ili tjelesnih tekućina (npr. krv ili mokraća) s Vašim osobama u neposrednoj blizini (npr. koristite kondom od lateksa prilikom seksualne aktivnosti, izbjegavajte ljubljenje s osobama u neposrednoj blizini ako bilo tko od vas ima otvorenu ranu u ustima) dok se liječite lijekom Imlygic i do 30 dana nakon Vaše posljednje doze.
- Izbjegavajte diranje ili grebanje mjesta injiciranja.
- Mjesta injiciranja držite pokrivena zavojem nepropusnim za zrak i vodu cijelo vrijeme. Stavljajte zavoj onako kako Vas je uputio Vaš zdravstveni radnik. Ako se zavoj olabavi ili padne, odmah ga zamijenite čistim zavojem.
- Sve iskorištene zavoje i materijale za čišćenje stavite u zapečaćenu plastičnu vrećicu i bacite ih u Vaš kućni otpad.

Svojim osobama u neposrednoj blizini morate reći da:

- Izbjegavaju izravan kontakt s Vašim tjelesnim tekućinama ili mjestima injiciranja.
- Nose rukavice kada Vam mijenjaju zavoje.

Ako se osobe u Vašoj neposrednoj blizini slučajno izlože lijeku Imlygic, moraju očistiti zahvaćeno područje na svom tijelu sapunom i vodom i/ili dezinficijensom. Ako razviju znakove ili simptome infekcije herpes virusom, trebate ih tražiti da kontaktiraju svog zdravstvenog radnika. U slučaju sumnje na herpetičke lezije (mjehuriće ili rane), bolesnici ili osobe u neposrednoj blizini imaju mogućnost kontrolnog testiranja od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za daljnju karakterizaciju infekcije. Razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom.

### Osobe u neposrednoj blizini koji su trudnice ili imaju oslabljen imunološki sustav i novorođenčad

Pobrinite se da osobe u Vašoj neposrednoj blizini koji su trudnice ili imaju oslabljen imunološki sustav ne dodiruju mjesta injiciranja, iskorištene zavoje i materijale za čišćenje. Držite iskorištene zavoje i materijale za čišćenje dalje od novorođenčadi.

### Infekcija herpes virusom

Tijekom ili nakon liječenja lijekom Imlygic može se javiti groznica ili ozbiljnija infekcija herpes virusom. Znakovi i simptomi povezani s liječenjem lijekom Imlygic mogu biti isti kao i za infekciju herpes virusom te uključuju bol, pečenje ili trnce u mjehuriću oko usta ili genitalija ili na prstima ili ušima, bol u očima, osjetljivost na svjetlost, iscjedak iz očiju ili zamagljeni vid, slabost ruku ili nogu, izrazitu pospanost i mentalnu smetenost. Ako imate ove znakove, trebate slijediti uobičajenu higijensku praksu kako biste spriječili prijenos virusa na druge. U slučaju sumnje na herpetičke lezije (mjehuriće ili rane), bolesnici ili osobe u neposrednoj blizini imaju mogućnost kontrolnog testiranja od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za daljnju karakterizaciju infekcije. Razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom.

### Infekcija i odgođeno zacjeljivanje na mjestu injiciranja lijeka Imlygic

Imlygic može uzrokovati infekciju na mjestu injiciranja. Znakovi i simptomi infekcije uključuju bol, crvenilo, toplinu, oticanje, iscjedak ili čir (ulcer), vrućicu i zimicu. Zacjeljivanje mjesta injiciranja

može trajati duže nego što je to uobičajeno. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, trebate obavijestiti svog zdravstvenog radnika.

### Autoimune reakcije

Imlygic može uzrokovati autoimune reakcije (pretjerana reakcija imunološkog sustava tijela). U nekih osoba liječenih lijekom Imlygic razvila se upala u bubrežima (glomerulonefritis), sužavanje ili začepljenje krvnih žila (vaskulitis), oticanje pluća (pneumonitis), ljuštenje kože koje se pogoršava (psorijaza) te dijelovi kože bez imalo boje (vitiligo). Obavijestite svog zdravstvenog radnika ako imate povijest autoimune bolesti.

### Plazmocitom

Imlygic može uzrokovati nakupljanje tumorskih bijelih krvnih stanica na mjestu ili u blizini mjesta injiciranja (plazmocitom). Obavijestite svog zdravstvenog radnika ako imate povijest raka krvi uključujući multipli mijelom.

### Otežano disanje

Ako imate tumor u vratu, Vaš zdravstveni radnik Vas može upozoriti da može doći do sužavanja Vaših dišnih puteva tijekom liječenja lijekom Imlygic.

### Bolesnici bez prethodnih infekcija herpes virusom

Ako nikada u prošlosti niste imali infekciju herpes virusom, može biti vjerojatnije da ćete dobiti vrućicu, zimicu i bolesti nalik gripi unutar perioda prvih 6 liječenja lijekom Imlygic.

## **Djeca i adolescenti**

Primjena lijeka Imlygic se ne preporučuje u djece i adolescenata, s obzirom da učinci lijeka Imlygic u osoba mlađih od 18 godina nisu poznati.

## **Drugi lijekovi i Imlygic**

Obavijestite svog zdravstvenog radnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove, kao što je aciklovir, koji se primjenjuju za liječenje ili prevenciju infekcije herpes virusom. Aciklovir i drugi antivirusni lijekovi mogu umanjiti učinak lijeka Imlygic.

## **Trudnoća i dojenje**

Obratite se svom zdravstvenom radniku za savjet ako:

- mislite da biste mogli biti trudni
- ili planirate imati dijete.

Vaš će zdravstveni radnik odlučiti je li Imlygic pogodan za Vas.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom zdravstvenom radniku za savjet prije nego Vam se primijeni ovaj lijek. Imlygic može naštetiti Vašem nerođenom djetetu.

Žene koje mogu postati trudne trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja lijekom Imlygic. Razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije.

Nije poznato izlučuje li se Imlygic u majčino mlijeko. Važno je da obavijestite svojeg zdravstvenog radnika ako dojite ili planirate dojiti. On će Vam tada pomoći odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu primjene lijeka Imlygic, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i korist lijeka Imlygic za Vas.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Za vrijeme liječenja lijekom Imlygic možete osjetiti simptome poput omaglice ili smetenosti. To može umanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Budite oprezni prilikom upravljanja vozilima ili strojevima, sve dok ne budete sigurni da Imlygic ne utječe negativno na Vas.

### Imlygic sadrži natrij i sorbitol

Ovaj lijek sadrži približno 30 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi od 4 ml. To odgovara 1,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 80 mg sorbitola u jednoj dozi od 4 ml.

### 3. Kako primjenjivati Imlygic

Imlygic se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi pod nadzorom zdravstvenog radnika. Preporučena početna doza je do 4 ml lijeka Imlygic u koncentraciji od  $10^6$  (1 milijun) PFU/ml. Sljedeće doze biti će do najviše 4 ml lijeka Imlygic u koncentraciji od  $10^8$  (100 milijuna) PFU/ml.

Vaš zdravstveni radnik će iglom i štrcaljkom injicirati lijek Imlygic izravno u Vaš/e tumor/e. Druga injekcija bit će Vam primijenjena 3 tjedna nakon prve injekcije. Nakon toga, injekcije će se u Vas primjenjivati svaka 2 tjedna sve dok imate tumor/e.

Vaš zdravstveni radnik će odlučiti u koji/e tumor/e će injicirati lijek te možda neće injicirati u svaki tumor. Tijekom liječenja lijekom Imlygic može doći do povećanja Vašeg/ih postojećeg/ih tumora ili do pojave novih/og tumora.

Možete očekivati da će Vaše liječenje lijekom Imlygic trajati najmanje 6 mjeseci ili duže.

### Ako propustite dozu lijeka Imlygic

Važno je da održite sve svoje predviđene termine za primjenu lijeka Imlygic. Ako propustite termin, pitajte svojeg zdravstvenog radnika kada da zakažete sljedeću dozu.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnika liječenih lijekom Imlygic često je opažena pojava infekcije uzrokovane bakterijom (celulitits) na mjestu injiciranja. Održavanje rana čistima i pokrivenima zavojima može spriječiti ovakve vrste infekcija.

U bolesnika liječenih lijekom Imlygic vrlo su često opažene bolest nalik gripi, vrućica i zimica. Ovi simptomi obično nestaju unutar prvih 72 sata nakon primjene lijeka.

U bolesnika liječenih lijekom Imlygic prijavljene su sljedeće nuspojave:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Oticanje tkiva (periferni edem)
- Glavobolja
- Kašalj
- Povraćanje, proljev, zatvor, mučnina
- Bolovi u mišićima (mialgija), bolni/natečeni zglobovi (artralgija), bolovi u udovima

- Bolest nalik gripi, vrućica (pireksija), zimica, umor, bol
- Bol, crvenilo, krvarenje, oticanje, upala, sekrecija, izlučivanje, iscjedak i toplina na mjestu injiciranja

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Infekcija uzrokovana bakterijom (celulitis), groznica (oralni herpes)
- Bol u tumoru, infekcija u tumoru
- Nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- Nuspojave povezane s imunološkim sustavom, poput suženja ili začepljenja krvnih žila (vaskulitis), upale pluća (pneumonitis), ljuštenje kože koje se pogoršava (pogoršanje psorijaze) i upala bubrega (glomerulonefritis)
- Dehidracija
- Smetenost, tjeskoba, depresija, omaglica, poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- Bol u uhu, grlu, trbuhu, preponama, leđima i donjem dijelu ruke
- Ubrzani otkucaji srca u mirovanju (tahikardija)
- Ugrušak u dubokoj veni (duboka venska tromboza), visok krvni tlak (hipertenzija), crvenilo u licu (crvenilo uz osjećaj žarenja)
- Nedostatak zraka (dispneja), infekcija gornjih dišnih puteva
- Nelagoda u trbuhu
- Područja kože bez ikakve boje (vitiligo), osip, upaljena koža (dermatitis)
- Opće loše osjećanje
- Gubitak tjelesne težine
- Komplikacija rane, izlučivanje, stvaranje modrica (kontuzija), bol nakon zahvata

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Infekcija na mjestu reza
- Tumorske bijele krvne stanice na mjestu ili blizu mjesta injiciranja (plazmocitom).
- Infekcija oka uzrokovana herpes virusom (herpes keratitis)
- Suženi dišni putevi (opstruktivni poremećaj dišnih puteva)
- Alergijska reakcija (preosjetljivost)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Imlygic**

Imlygic će čuvati zdravstveni radnik u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti zamrznuto na temperaturi od -90°C do -70°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Imlygic sadrži

- Djelatna tvar je virus *talimogene laherparepvec*. Svaka bočica sadrži 1 ml otopine koji se može uvući u štrcaljku nominalne koncentracije  $1 \times 10^6$  (1 milijun) jedinica formiranih plakova (PFU)/ml ili  $1 \times 10^8$  (100 milijuna) PFU/ml.
- Ostale tvari su natrijev fosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, mio-inozitol, sorbitol (E420), voda za injekcije (vidjeti dio 2).

### Kako Imlygic izgleda i sadržaj pakiranja

Imlygic je bistra do poluprozirna ( $10^6$  PFU/ml) ili poluprozirna do neprozirna ( $10^8$  PFU/ml) tekućina. Dostupan je kao 1 ml otopine bez konzervansa u bočici za jednokratnu primjenu (plastična smola od cikličkog olefinskog polimera) s čepom (klorobutilni elastomer) i zatvaračem (aluminij) s *flip-off* poklopcem (polipropilen).

Poklopac bočice je označen bojom:  $10^6$  PFU/ml je svjetlo zelene boje a  $10^8$  PFU/ml je kraljevsko plave boje.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### 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

#### 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



**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

### Odmrzavanje bočica lijeka Imlygic

- Prije primjene odmrznite zamrznute bočice lijeka Imlygic na sobnoj temperaturi (od 20°C do 25°C) dok lijek Imlygic ne postane tekuć (otprilike 30 minuta). Nježno okrećite. NE tresite.
- Bočice se moraju odmrzavati i čuvati u originalnoj kutiji do primjene radi zaštite od svjetlosti.

### Nakon odmrzavanja

- Nakon odmrzavanja, primijenite Imlygic što je prije moguće.
- Odmrznuti Imlygic je stabilan kada se čuva na temperaturi od 2°C do 25°C, zaštićen od svjetlosti u svojoj originalnoj bočici, u štrcaljki, ili u originalnoj bočici i zatim u štrcaljki. Nemojte prekoračiti vrijeme čuvanja navedeno u tablici 1 i tablici 2.
- Ako se odmrznuti Imlygic čuva u originalnoj bočici i zatim u štrcaljki:
  - tijekom cijelog perioda čuvanja treba se održavati isti raspon temperature, sve do primjene.
  - vrijeme čuvanja u štrcaljki pri sobnoj temperaturi do najviše 25°C ne smije prekoračiti 2 sata za 10<sup>6</sup> (1 milijun) PFU/ml i 4 sata za 10<sup>8</sup> (100 milijuna) PFU/ml (vidjeti tablicu 1).
  - maksimalno kumulativno vrijeme čuvanja (vrijeme čuvanja u bočici plus vrijeme čuvanja u štrcaljki) ne smije prekoračiti period naveden u tablici 2.
- Imlygic se ne smije ponovo zamrzavati jednom kada se odmrzne. Zbrinite sav odmrznuti lijek Imlygic u bočici ili štrcaljki koji se čuvao dulje od niže navedenog vremena.

**Tablica 1. Maksimalno vrijeme čuvanja odmrznutog lijeka Imlygic u štrcaljki**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milijun) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milijuna) PFU/ml</b>
<b>2°C do 8°C</b>	8 sati	8 sati
<b>Do 25°C</b>	2 sata	4 sata

**Tablica 2. Maksimalno kumulativno vrijeme čuvanja (vrijeme čuvanja u bočici plus vrijeme čuvanja u štrcaljki) odmrznutog lijeka Imlygic**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milijun) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milijuna) PFU/ml</b>
<b>2°C do 8°C</b>	24 sata	1 tjedan (7 dana)
<b>Do 25°C</b>	12 sati	24 sata

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti sukladno lokalnim propisima za genetski modificirane organizme ili biološki otpad, kako je primjenjivo.