

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imlygic 10⁶ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas
Imlygic 10⁸ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Talimogenas laherparepvekas yra susilpnintas 1 tipo *herpes simplex* virusas (HSV-1), gautas atliekant funkcinį 2 genų (ICP34.5 ir ICP47) pašalinimą ir įterpiant žmogaus granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GM-KSF) koduojančią seką (žr. 5.1 skyrių).

Talimogenas laherparepvekas gaminamas Vero ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Imlygic 10⁶ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas

Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui sušvirškščiamo Imlygic tūrio, nominali koncentracija yra 1 x 10⁶ (1 milijonas) plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml.

Imlygic 10⁸ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas

Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui sušvirškščiamo Imlygic tūrio, nominali koncentracija yra 1 x 10⁸ (100 milijonų) plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 4 ml dozėje yra maždaug 30 mg (1,3 mmol) natrio ir 80 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Imlygic 10⁶ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas

Skaidrus arba pusiau skaidrus skystis (po atitirpimo iš sušaldytos būklės).

Skystyje gali būti baltų, matomų, įvairių formų dalelių, kuriose yra virusų.

Imlygic 10⁸ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas

Pusiau skaidrus arba nepermatomas skystis (po atitirpimo iš sušaldytos būklės).

Skystyje gali būti baltų, matomų, įvairių formų dalelių, kuriose yra virusų.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imlygic yra skirtas suaugusiųjų nerezekuojamos melanomos gydymui, jei yra regioninių ar nutolusių metastazių (IIIB, IIIC ir IVM1a stadijos) ir nėra kaulų, smegenų, plaučių arba kitų vidaus organų pažeidimo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą talimogenu laherparepveku turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Imlygic gydomiems pacientams turi būti duota paciento priminimo kortelė ir pranešta apie Imlygic vartojimo riziką (taip pat žr. pakuotės lapelį).

Dozavimas

Imlygic tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonais po 1 ml, kiekviename flakone yra skirtinga koncentracija:

- 10^6 (1 milijonas) PFV/ml – tik pradinei dozei.
- 10^8 (100 milijonų) PFV/ml – visoms kitoms dozėms.

Kiekvieno gydymo vizito metu bendras injekcijos tūris turi būti ne didesnis kaip 4 ml. Pradinė rekomenduojama dozė yra ne daugiau kaip 4 ml 10^6 (1 milijonas) PFV/ml koncentracijos Imlygic. Kitos dozės turi būti ne daugiau kaip 4 ml 10^8 (100 milijonų) PFV/ml koncentracijos Imlygic.

Rekomenduojama Imlygic dozavimo schema pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama Imlygic dozavimo schema

Gydymo vizitas	Gydymo intervalas	Maksimalus bendras injekcijos tūris	Dozės koncentracija	Pažeidimų, į kuriuos atliekama injekcija, prioritetai
Pradinis	-	Iki 4 ml	10^6 (1 milijonas) PFV/ml	<ul style="list-style-type: none">• Pirmiausia leidžiama į didžiausią (-us) pažeidimo elementą (-us).• Į likusius pažeidimo elementus leidžiama jų dydžio mažėjimo tvarka, kol pasiekiamas maksimalus injekcijos tūris.
Antrinis	3 savaitės po pradinio gydymo	Iki 4 ml	10^8 (100 milijonų) PFV/ml	<ul style="list-style-type: none">• Pirmiausia leidžiama į bet kokius naujus pažeidimo elementus (pažeidimus, kurių galėjo atsirasti po pradinio gydymo).• Į likusius pažeidimo elementus leidžiama jų dydžio mažėjimo tvarka, kol pasiekiamas maksimalus injekcijos tūris.

Gydymo vizitas	Gydymo intervalas	Maksimalus bendras injekcijos tūris	Dozės koncentracija	Pažeidimų, į kuriuos atliekama injekcija, prioritetai
Visi kiti gydymo vizitai (įskaitant gydymo atnaujinimą)	2 savaitės po ankstesnio gydymo	Iki 4 ml	10 ⁸ (100 milijonų) PFV/ml	<ul style="list-style-type: none"> Pirmiausia leidžiama į bet kokius naujus pažeidimo elementus (pažeidimus, kurių galėjo atsirasti po ankstesnio gydymo). Į likusius pažeidimo elementus leidžiama jų dydžio mažėjimo tvarka, kol pasiekiamas maksimalus injekcijos tūris.

Imlygic dozės tūrio nustatymas (pažeidimo elementui)

Į kiekvieną pažeidimą leidžiamas Imlygic tūris priklauso nuo pažeidimo dydžio ir turi būti parinktas remiantis 2 lentelėje pateikta informacija. Kiekvieno gydymo epizodo bendras injekcijos tūris turi būti ne didesnis kaip 4 ml.

2 lentelė. Imlygic injekcijos tūrio parinkimas pagal pažeidimo dydį

Pažeidimo dydis (ilgiausia vieta)	Imlygic tūris
> 5 cm	Iki 4 ml
Nuo > 2,5 cm iki 5 cm	Iki 2 ml
Nuo > 1,5 cm iki 2,5 cm	Iki 1 ml
Nuo > 0,5 cm iki 1,5 cm	Iki 0,5 ml
≤ 0,5 cm	Iki 0,1 ml

Prieš pasiekiant reakciją į gydymą pacientui gali padidėti jau esamas (-i) pažeidimo elementas (-ai) arba atsirasti naujų pažeidimo elementų. Kol išlieka pažeidimo (-ų), į kurį (-iuos) galima atlikti injekciją elementas (-ai), gydymą Imlygic reikia tęsti mažiausiai 6 mėnesius, nebent gydytojas mano, kad gydymas Imlygic pacientui nenaudingas arba kad jam reikalingas kitoks gydymas.

Gydymą Imlygic galima atnaujinti, jei po sėkmingo atsako į gydymą atsiranda naujų pažeidimų ir gydytojas mano, kad gydymas pacientui bus naudingas.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Imlygic saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų, siekiant įvertinti kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimo įtaką talimogeno laherparepveko farmakokinetikai neatlikta. Vis dėlto pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Imlygic leidžiamas į pažeistą vietą: odos, poodžio ir (arba) mazginius pažeidimus, kurie yra matomi, apčiuopiami ar nustatomi ultragarso kontrolėje.

Netyčinio sveikatos priežiūros specialisto kontakto su Imlygic atveju žr. 4.4 ir 6.6 skyrius.

Sveikatos priežiūros specialistui, kurio imuninė sistema yra nusilpusi arba esant nėštumui, negalima atlikinėti Imlygic injekcijų, tiesioginiai kontaktuoti su atliktos Imlygic injekcijos vieta (-omis) ar gydomų pacientų organizmo skysčiais (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Ruošdami ir leisdami Imlygic pacientui, laikykitės toliau pateikiamų instrukcijų.

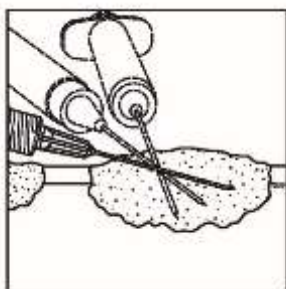
Prieš injekciją

- Imlygic flakoną (-us) atšildykite iki kambario temperatūros. Atšildytas Imlygic gali būti laikomas iki vartojimo (žr. 6.3 skyrių).
- Naudodami aseptinę techniką, reikiamą Imlygic kiekį iš flakono įtraukite į švirkštą. Rekomenduojama naudoti 22-26 dydžio adatą.
- Į injekcijos vietą galima suleisti lokalaus poveikio anestetiko. Leidžiamąjį anestetiką galima suleisti aplink pažeidimo elemento kraštus, bet tiesiogiai į pažeidimą leisti negalima.
- Pažeidimą ir sritį aplink jį nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite nudžiūti.

Injekcija

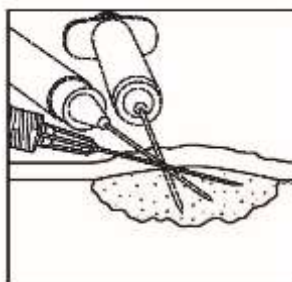
- Imlygic suleiskite į pažeidimo vietą: odos, poodžio ir (arba) mazginius pažeidimus, kurie yra matomi, apčiuopiami ar nustatomi ultragarso kontrolėje.
- Leidžiamo vaisto tūrį kiekvienam pažeidimui nustatykite naudodami 2 lentelės duomenis.
- Naudodami vieną dūrio tašką, suleiskite Imlygic radialiai daugeliu kryptių, adatą kišdami visu jos ilgiu pažeidimo ribose, kad vaistinis preparatas pasiskirstytų tolygiai ir apimtų visą pažeidimą. Jei pažeidimas yra didesnis nei pasiekiamo adata ją kišant radialiai, galima naudoti kelis įdūrimo taškus.

Odos pažeidimas



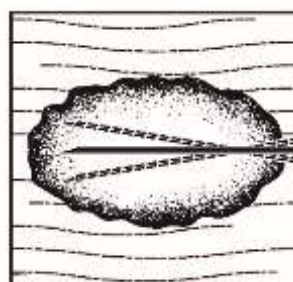
1 paveikslas.
Injekcija į odos pažeidimo elementą

Poodžio pažeidimas



2 paveikslas.
Injekcija į poodinį pažeidimo elementą

Mazginis pažeidimas



3 paveikslas.
Injekcija į mazginį pažeidimo elementą

- Paskirstykite Imlygic tolygiai visame pažeidime, atitraukdami adatą, bet neištraukdami jos iš pažeidimo. Švirkšdami likusią Imlygic dozę, keiskite adatos kryptį tiek kartų, kiek reikia. Injekciją tęskite tol, kol visa dozė bus tolygiai paskirstyta visame pažeidime.
- Adatą iš pažeidimo vietos traukite lėtai, kad Imlygic įdūrimo taške vaistinio preparato neištekėtų ir nesitaškytų.

- Tokius pat veiksmus atlikite su kitais pažeidimais. Po bet kokio visiško adatos ištraukimo iš pažeidimo ir kiekvienai injekcijai į kitą pažeidimą naudokite naują adatą.

Po injekcijos

- Injekcijos vietą prispauskite steriliu tamponu mažiausiai 30 sekundžių.
- Injekcijos vietą ir sritį aplink ją nuvalykite alkoholiu, tada pažeidimą, į kurį atlikta injekcija, uždenkite absorbuojamuoju tamponu ir sausu uždaru tvarsčiu.

Atliekų tvarkymas

Visas su Imlygic kontaktavusias medžiagas (pvz., flakonus, švirkštus, adatas, vatą ar marlę) reikia tvarkyti laikantis vietinių įstaigos procedūrų (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas talimogenui laherparepvekui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus imuninės sistemos nusilpimas (pvz., pacientui yra sunki įgimta ar įgyta ląstelinio ir (arba) humoralinio imuniteto stoka). (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Anksčiau gydyti pacientai

Imlygic veiksmingumo, kaip antraeilio ar tolesnės eilės gydymo, duomenų nepakanka.

Pacientai, kurių imuninė sistema nusilpusi

Imlygic poveikis pacientams, kurių imuninė sistema nusilpusi, netirtas. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, pacientams, kurių imuninė sistema labai nusilpusi, gali būti padidėjusi pūslelinės infekcijos išplitimo rizika, todėl tokių pacientų gydyti Imlygic negalima (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Pūslelinės infekcijos išplitimas gali pasireikšti ir pacientams, kurių imuninė sistema yra nusilpusi (pvz. jei yra ŽIV/AIDS, leukemija, limfoma, įprastas įvairus imuninės sistemos nusilpimas arba būklė, kai pacientą reikia nuolat gydyti didelėmis steroidų ar kitokių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų dozėmis). Prieš Imlygic skyrimą tokiems pacientams reikia įvertinti gydymo riziką ir naudą.

Atsitiktinė Imlygic eskpozicija

Atsitiktinė ekspozicija gali sukelti Imlygic perdavimą ir pūslelinę infekciją. Sveikatos priežiūros specialistai ir artimai su pacientu kontaktuojantys žmonės (pvz., šeimos nariai, globėjai, lytiniai partneriai ar toje pačioje lovoje miegantys asmenys) turi vengti tiesioginio kontakto su pažeistomis vietomis, į kurias atlikta injekcija, ir gydyto paciento kūno skysčiais visu gydymo laikotarpiu ir iki 30 dienų po paskutinio vaistinio preparato pavartojimo (žr. 6.6 skyrių). Pranešta apie sveikatos priežiūros specialistų netyčinį įsidūrimą adata ar apsitaškymą Imlygic ruošimo arba leidimo metu.

Nėščiosioms ar žmonėms, kurių imuninė sistema nusilpusi, artimai su pacientu kontaktuoti negalima, t.y. keisti paciento tvarsčių ar valyti injekcijos vietas. Nėščios moterys, naujagimiai ir žmonės, kurių imuninė sistema nusilpusi, turi nekontaktuoti su galimai užterštomis priemonėmis.

Sveikatos priežiūros specialistai turi užtikrinti, kad pacientai vykdytų reikalavimą injekcijos vietą uždengti uždaru tvarsčiu (žr. 6.6 skyrių). Be to, pacientams reikia patarti vengti liesti ar kasytis injekcijos vietą, kadangi tai gali sukelti netyčinį Imlygic patekimą ant kitų kūno vietų ar artimai su pacientu kontaktujančių asmenų.

Nėra žinoma, ar Imlygic galima perduoti lytinių kontaktų metu, tačiau yra žinoma, kad laukinio tipo HSV-1 gali būti perduodamas lytinio kontakto metu. Pacientams reikia patarti lytinių santykių metu naudoti lateksinius prezervatyvus, kad būtų išvengta galimo Imlygic perdavimo. Vaisingoms moterims reikia patarti gydymo Imlygic metu naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad būtų išvengta nėštumo (žr. 4.6 skyrių).

Globėjams reikia patarti tuo metu, kai pacientui padeda uždėti ar keisti uždara tvarstį, dėvėti apsaugines pirštines ir laikytis su saugumu susijusių atsargumo priemonių tvarkant panaudotus tvarsčius ir valymo medžiagas (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius).

Netyčinės Imlygic ekspozicijos atveju ją patyrusiems asmenims reikia patarti užterštą vietą kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu ir (arba) nuvalyti dezinfekantu. Jei atsiranda pūslelinės infekcijos požymių ar simptomų, tokie asmenys turi kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą. Talimogenas laherparepvekas yra jautrus aciklovirui. Jei įtariami pūsleliniai pažeidimai, registruotojas gali atlikti papildomus tyrimus pacientams, artimai kontaktuojantiems žmonėms ar sveikatos priežiūros specialistams, kad būtų nustatyta infekcija.

Pūslelinė infekcija Imlygic gydytiems pacientams

Klinikinių tyrių metu buvo pūslelinės infekcijos (įskaitant lūpų pūslelinę ir pūslelinį keratitą) atvejų Imlygic gydytiems pacientams. Tikėtina, kad atsirasiantys lokaliai ar sisteminės su Imlygic galimai susijusios infekcijos simptomai bus panašūs į laukinio tipo HSV-1 infekcijos sukeltus simptomus.

Žinoma, kad žmonėms, kuriems yra laukinio tipo HSV-1 infekcija, visą gyvenimą išlieka latentinės laukinio tipo HSV-1 suaktyvėjimo sukeltos simptominės pūslelinės infekcijos rizika. Reikia apsvarstyti galimą simptominę pūslelinę infekciją, sukeltą Imlygic suaktyvinimo.

Pacientams, kuriems pasireiškia pūslelinė infekcija, reikia patarti laikytis įprastinių higienos priemonių, kad būtų išvengta viruso perdavimo.

Talimogenas laherparepvekas yra jautrus aciklovirui. Prieš skiriant vartoti aciklovirą ar kitokį antivirusinį vaistinį preparatą pūslelinei infekcijai gydyti, reikia apsvarstyti su gydymu Imlygic susijusią riziką ir naudą. Šie vaistiniai preparatai (vartojami sistemškai ar lokaliai tiesiogiai injekcijos vietoje) gali mažinti Imlygic veiksmingumą.

Celiulitas injekcijos vietoje

Po Imlygic pavartojimo gali pasireikšti navikinio audinio nekrozė ar išopėjimas. Pranešta apie celiulito ir sisteminės bakterinės infekcijos atvejus. Rekomenduojama atidžiai prižiūrėti žaizdą ir imtis atsargumo priemonių, kad neatsirastų infekcijos, ypač jei dėl audinių nekrozės atsiranda atvirų žaizdų.

Sulėtėjęs gijimas injekcijos vietoje

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie gijimo sulėtėjimą injekcijos vietoje. Imlygic gali didinti gijimo sutrikimo pasireiškimo riziką pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių (pvz., ankstesnis injekcijos vietos spindulinis gydymas ar pažeidimas srityse, kur yra mažai kraujagyslių).

Jei yra neišnykstanti infekcija ar sulėtėjęs žaizdų gijimas, prieš tęsiant gydymą Imlygic reikia įvertinti jo riziką ir naudą.

Su imuniniais mechanizmais susiję reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie su imuniniais mechanizmais susijusių reiškinį, įskaitant glomerulonefritą, vaskulitą, pneumonitą, žvynelinės pasunkėjimą ir baltmę, atvejus Imlygic gydytiems pacientams.

Prieš pradėdant pacientų, kurie serga autoimunine liga, gydymą ar tęsiant pacientų, kuriems atsirado su imuniniais mechanizmais susijusių reiškinį, gydymą, reikia įvertinti Imlygic vartojimo riziką ir naudą.

Plazmocitoma injekcijos vietoje

Gauta pranešimų apie plazmocitomos atsiradimą po Imlygic pavartojimo netoli injekcijos vietos. Būtina įvertinti pacientų, kurie serga daugine mieloma ar kuriems gydymo metu atsirado plazmocitoma, Imlygic vartojimo riziką ir naudą.

Obstrukcinis kvėpavimo takų sutrikimas

Pranešta apie obstrukcinio kvėpavimo takų sutrikimo atvejus po gydymo Imlygic. Vaistinių preparatą leisti netoli pagrindinių kvėpavimo takų būtina atsargiai.

Pacientai, kurių serologinis atsakas į HSV-1 neigiamas

Pranešta, kad pacientams, kuriems prieš gydymą serologinis atsakas į HSV-1 buvo neigiamas, palyginti su pacientais, kuriems prieš gydymą serologinis atsakas buvo teigiamas, dažniau pasireiškė karščiavimas, šaltkrėtis ir į gripą panašus sutrikimas, ypač pirmųjų 6 gydymo epizodų metu (žr. 4.8 skyrių).

Visi pacientai

Šio vaistinio preparato 4 ml dozėje yra 80 mg sorbitolio (E420). Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Šio vaistinio preparato 4 ml dozėje yra maždaug 30 mg natrio, tai atitinka 1,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Imlygic atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento kortelėje būtina aiškiai įrašyti (arba nurodyti) vartojamo vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Imlygic sąveikos tyrimų neatlikta. Acikloviras ir kiti antivirusiniai preparatai (vartojami sistemiskai ar lokaliai tiesiogiai injekcijos vietoje) gali mažinti Imlygic veiksmingumą. Prieš skiriant vartoti aciklovirą ar kitokį antivirusinį vaistinį preparatą pūslelinei infekcijai gydyti, reikia apsvarstyti su gydymu Imlygic susijusią riziką ir naudą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti gydymo Imlygic metu naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad būtų išvengta nėštumo.

Visiems pacientams reikia patarti lytinių santykių metu naudoti lateksinius prezervatyvus, kad būtų išvengta galimo Imlygic perdavimo (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų talimogeno laherparepveko tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta.

Jei nėščiai moteriai yra laukinio tipo HSV-1 infekcija (pirminė ar kartotinis suaktyvėjimas), virusas gali prasiskverbti pro placentos barjerą, be to, yra perdavimo gimdymo metu rizika dėl viruso plitimo. Laukinio tipo HSV-1 infekcija buvo susijusi su sunkiu nepageidaujamu poveikiu, įskaitant dauginį organų nepakankamumą ir mirtį, kai į vaisiaus ar naujagimio organizmą patenka laukinio tipo

pūslelinė infekcija. Nors klinikinių duomenų apie talimogeno laherparepveko infekciją nėščioms moterims nėra, jei talimogeno laherparepveko poveikis yra toks pat, gali būti rizika vaisiui ar naujagimiui. Tyrimai su gyvūnais poveikio embriono ar vaisiaus raidai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo dėlei talimogeno laherparepveko nėštumo laikotarpiu rekomenduojama nevartoti.

Gali atsirasti transplacentinių piktybinės melanomos metastazių. Kadangi vartojant talimogeno laherparepveko jis prasiskverbia į naviko audinius, kuriuose vyksta replikacija, yra talimogeno laherparepveko ekspozicijos vaisiaus organizme rizika, susijusi su pro placenta prasiskverbusių navikinių audinių.

Jei Imlygic vartojamas nėštumo laikotarpiu arba pacientė gydymo Imlygic metu pastoja, tokią pacientę reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui ir (arba) naujagimiui.

Žindymas

Nežinoma, ar talimogenas laherparepvekas išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Imlygic.

Vaisingumas

Klinikinių tyrimų talimogeno laherparepveko poveikiui vaisingumui įvertinti neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Talimogenas laherparepvekas gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kadangi gali atsirasti tokių nepageidaujamų reakcijų kaip svaigulys ir sumišimu pasireiškianti būklė (žr. 4.8 skyrių), pacientams būtina patarti vairuoti ir valdyti mechanizmus atsargiai tol, kol jie bus tikri, kad talimogenas laherparepvekas nesukelia nepageidaujamo poveikio.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Imlygic saugumas vertintas pagrindinio tyrimo metu, kai 292 pacientams buvo suleista bent viena Imlygic dozė (žr. 5.1 skyrių). Imlygic ekspozicijos trukmės mediana buvo 23 savaitės (5,3 mėnesio). Dvidešimt šeši (26) pacientai Imlygic buvo gydomi mažiausiai vienerius metus.

Imlygic gydytiems pacientams dažniausiai ($\geq 25\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (50,3%), šaltkrėtis (48,6%), karščiavimas (42,8%), pykinimas (35,6%), į gripą panaši liga (30,5%) ir skausmas injekcijos vietoje (27,7%). Apskritai devyniasdešimt aštuoni procentai (98%) tokių nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausia 3 laipsnio ar sunkesnė nepageidaujama reakcija buvo celiulitas (2,1%) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos nustatytos klinikinių tyrimų metu lyginant Imlygic ir GM-KSF poveikį melanoma sergantiems pacientams bei vertinant po registracijos gautą informaciją. Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas nurodomas pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio atvejai apibūdinami taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos melanoma sergantiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir įvertinus po registracijos gautą informaciją

Infekcijos ir infestacijos	
Dažni	Celiulitas*, burnos pūslelinė
Nedažni	Pjūvio vietos infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažni	Naviko skausmas, infekuota neoplazma
Nedažni	Plazmocitoma injekcijos vietoje*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Periferinė edema
Dažni	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažni	Su imuniniais mechanizmais susiję reiškiniai†*
Nedažni	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Sumišimu pasireiškianti būklė, nerimas, depresija, svaigulys, nemiga
Akių sutrikimai	
Nedažni	Pūslelinis keratitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažni	Ausies skausmas
Širdies sutrikimai	
Dažni	Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Giliųjų venų trombozė, hipertenzija, paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni	Kosulys
Dažni	Dispėja, burnos ir ryklės skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Nedažni	Obstrukcinis kvėpavimo takų sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas
Dažni	Pilvo skausmas, nemalonus pojūtis pilve
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Baltmė, išbėrimas, dermatitas
Nedažni	Granuliozinis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Mialgija, artralgija, galūnių skausmas
Dažni	Nugaros skausmas, kirkšnies skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Į gripą panašus sutrikimas*, karščiavimas, šaltkrėtis, nuovargis, skausmas, injekcijos vietos reakcijos§
Dažni	Bendrasis negalavimas, skausmas pažastyje
Tyrimai	
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažni	Žaizdos komplikacija, žaizdos sekrecija, sumušimas, su procedūra susijęs skausmas

§ Injekcijos vietos reakcijos apima: injekcijos vietos skausmą (apibūdinimas „labai dažni“), injekcijos vietos eritemą, kraujavimą injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje, injekcijos vietos reakciją, injekcijos vietos uždegimą, sekreto išsiskyrimą, išskyras injekcijos vietoje (apibūdinimas „dažni“), šilumos pojūtį injekcijos vietoje (apibūdinimas „nedažni“).

† Su imuniniais mechanizmais susiję reiškiniai: nedažni vaskulito, pneumonito, žvynelinės paūmėjimo ir glomerulonefrito atvejai.

* Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su imuniniais mechanizmais susiję reiškiniai

Su imuniniais mechanizmais susiję reiškiniai, apie kuriuos pranešta pagrindinio klinikinio tyrimo metu, buvo žvynelinės paūmėjimo atvejis pacientui, kuris jau sirgo žvyneline, vienas pneumonito atvejis pacientui, kuris jau buvo sirgęs autoimunine liga, vienas vaskulito atvejis ir du glomerulonefrito atvejai, iš kurių vienas pasireiškė ūminiu inkstų nepakankamumu.

Plazmocitoma

Klinikinių tyrimų metu stebėtas vienas plazmocitomos injekcijos vietoje atvejis pacientui, kuriam buvo diagnozuota dauginė mieloma.

Celiulitas

Pagrindinio klinikinio tyrimo (005/05 tyrimo) metu registruoti celiulito nepageidaujami reiškiniai, kai kurie iš jų nustatyti kaip sunkūs. Tačiau nei dėl vieno iš jų gydymo Imlygic galutinai nutraukti nereikėjo. Rekomenduojama atidžiai prižiūrėti žaizdą ir imtis atsargumo priemonių, kad neatsirastų infekcijos, ypač jei dėl audinių nekrozės atsiranda atvirų žaizdų.

Į gripą panašūs simptomai

90 % Imlygic gydytų pacientų atsirado į gripą panašių simptomų. Karščiavimas, šaltkrėtis ir į gripą panašus sutrikimas, galintys atsirasti bet kurio gydymo Imlygic laikotarpiu, paprastai išnyksta per 72 valandas. Apie tokius reiškinius dažniau pranešta pirmųjų 6 gydymo epizodų metu, ypač pacientams, kuriems prieš gydymą tyrimai HSV-1 infekcijos nerodė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių duomenų apie Imlygic perdozavimą nėra. Klinikinių tyrimų metu kas 2 savaites vartojant dozes iki 4 ml (koncentracija buvo 10⁸ PFV/ml), duomenų apie dozę ribojantį toksinį poveikį negauta. Maksimali Imlygic dozė, kurią galima saugiai vartoti, nenustatyta. Jei įtariamą perdozavimą arba vaistinio preparato netyčia suleidžiama į veną, būtina pagal poreikį pradėti simptominių paciento gydymą, pvz., acikloviru ar kitais antivirusiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių), bei imtis palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai ir imuninę sistemą moduluojantys preparatai, ATC kodas – L01XX51.

Veikimo mechanizmas

Talimogenas laherparepvekas yra onkolinis imuninę sistemą veikiantis preparatas, pagamintas iš HSV-1. Talimogenas laherparepvekas buvo modifikuotas taip, kad vyktų replikacija navike ir susidarytų imuninę sistemą stimuliuojantis žmogaus baltymas GM-KSF. Talimogenas laherparepvekas sukelia naviko ląstelių žūtį ir su naviku susijusių antigenų išsiskyrimą. Manoma, kad tai kartu su GM-KSF skatina sistemine antinavikinę imuninę reakciją ir efektorinę T ląstelių reakciją. Pelės, kurioms po gydymo pasireiškė visiška pirminių navikų regresija, tapo atsparios vėlesniam naviko atsinaujinimui.

Talimogeno laherparepveko modifikaciją iš HSV-1 sudaro ICP34.5 ir ICP47 pašalinimas. Nors po užkrėtimo talimogenu laherparepveku antivirusinė imuninė reakcija apgina normalias ląsteles, nustatyta, kad naviko ląstelės yra jautrios HSV-1 viruso, kuriame nėra ICP34.5, sukeliama pažeidimui (įskaitant talimogeną laherparepveką) ir pasireiškia ląstelių žūtis. ICP47 pašalinimas neleidžia pasireikšti antigeną pristatančių molekulių susidarymui ir didina HSV US11 geno ekspresiją, todėl stiprėja viruso replikacija naviko ląstelėse.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

005/05 tyrimas

Imlygic monoterapijos ir po oda leidžiamo GM-KSF saugumas ir veiksmingumas lyginti 3 fazės, daugianacionalinio, atviro, atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo IIIB, IIIC ir IV stadijos melanoma, laikoma chirurginiu būdu nerezekuojama, sergantys pacientai, metu. Ankstesnis sisteminis melanomos gydymas buvo leidžiamas, tačiau neprivalomas. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo aktyvių smegenų metastazių, kaulų metastazių, išplitęs vidaus organų pažeidimas, pirminė akių ar gleivinės melanoma, imuninės sistemos nusilpimo požymių ar kurie buvo gydomi sisteminio poveikio preparatais prieš pūslelinę.

Pacientai santykiu 2:1 buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo Imlygic arba GM-KSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-KSF). Imlygic buvo leidžiamas į pažeidimo vietą, pradinė 1 dieną vartojamo vaistinio preparato koncentracija buvo 10^6 (1 milijonas) PFV/ml, vėliau 21 dieną ir kas 2 savaites po to buvo vartojama 10^8 (100 milijonų) PFV/ml koncentracijos vaistinio preparato dozė iki 4 ml. GM-KSF buvo vartojamas 14 dienų po oda leidžiant $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ dozė, po to 14 dienų vaistinio preparato buvo nevartojama (tokie ciklai buvo nuolat kartojami).

Siekiant, kad pasireikštų vėlyvas imuninių mechanizmų sukeltas antinavikinis poveikis, pacientai buvo gydomi ne trumpiau kaip 6 mėnesius arba tol, kol nebelikdavo pažeidimų, į kuriuos galima atlikti injekcijas. Šiuo laikotarpiu gydymas buvo tęsiamas nepaisant esamo (-ų) pažeidimo (-ų) padidėjimo ir naujo (-ų) pažeidimo (-ų) atsiradimo, nebent pasireikšdavo toksinis poveikis, kurio pacientas negalėjo toleruoti arba tyrėjas nusprendavo, kad pacientui būtų naudingiausia nutraukti gydymą arba skirti kitą melanomos gydymą. Po 6 gydymo mėnesių pacientai tęsė gydymą iki kliniškai reikšmingo ligos progresavimo (t.y. tokio ligos progresavimo, kuris buvo susijęs su funkcinės būklės blogėjimu ir (arba) tyrėjo nuomone buvo reikalingas alternatyvus gydymas). Pacientai, kuriems pasireiškė reakcija po 12 gydymo mėnesių, galėjo tęsti gydymą dar 6 papildomus mėnesius. Vidutinė (standartinis nuokrypis, SN) gydymo trukmė *intent to treat* (ITT) populiacijoje buvo 15,76 savaitės (15,79) GM-KSF grupėje ir 26,83 savaitės (18,39) Imlygic grupėje. Pirminė vertinamoji baigtis buvo išliekančio atsako dažnis (IAD) [apibūdinamas kaip procentinė dalis pacientų, kuriems pasireiškęs pilnas atsakas (PA) arba dalinis atsakas (DA) išliko mažiausiai 6 mėnesius], vertinamas atliekant koduotą centrinę analizę. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI),

bendrasis atsako dažnis (BAD) [DA+PA], laikas iki atsako atsiradimo, atsako trukmė ir laikas iki gydymo poveikio išnykimo (laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki pirmojo kliniškai reikšmingo ligos progresavimo epizodo, jei po progresavimą rodančio reiškinio atsiradimo nebuvo reakcijos į gydymą, arba iki mirties).

Vidutinis amžius buvo 63 metai (ribos: 22-94 metų); 26,5 % procentai pacientų buvo vyresni kaip 65 metų, 23,3 % – vyresni kaip 74 metų. Dauguma pacientų (98 %) buvo europidai. Vyrų sudarė 57 % tyrimo populiacijos, 70 % pacientų pradinė funkcinė būklė pagal Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupę (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) buvo 0. Iš įtrauktų pacientų 22 % sirgo IV M1c stadijos liga ir 53 % jau anksčiau buvo gydomi nuo melanomos, šalia operacinio, adjuvantinio ar spindulinio gydymo kartu buvo taikoma chemoterapija arba citokinų imunoterapija. Iš viso 58 % visų į tyrimą įtrauktų pacientų pradinis laukinio tipo HSV-1 rodantis serologinis atsakas buvo teigiamas, 32,6 % – neigiamas, likusių 9,4 % pacientų HSV-1 rodantis serologinis atsakas buvo nežinomas.

IAD skirtumas Imlygic ir GM-KSF ITT populiacijoje buvo statistiškai reikšmingas Imlygic naudai (žr. 4 lentelę).

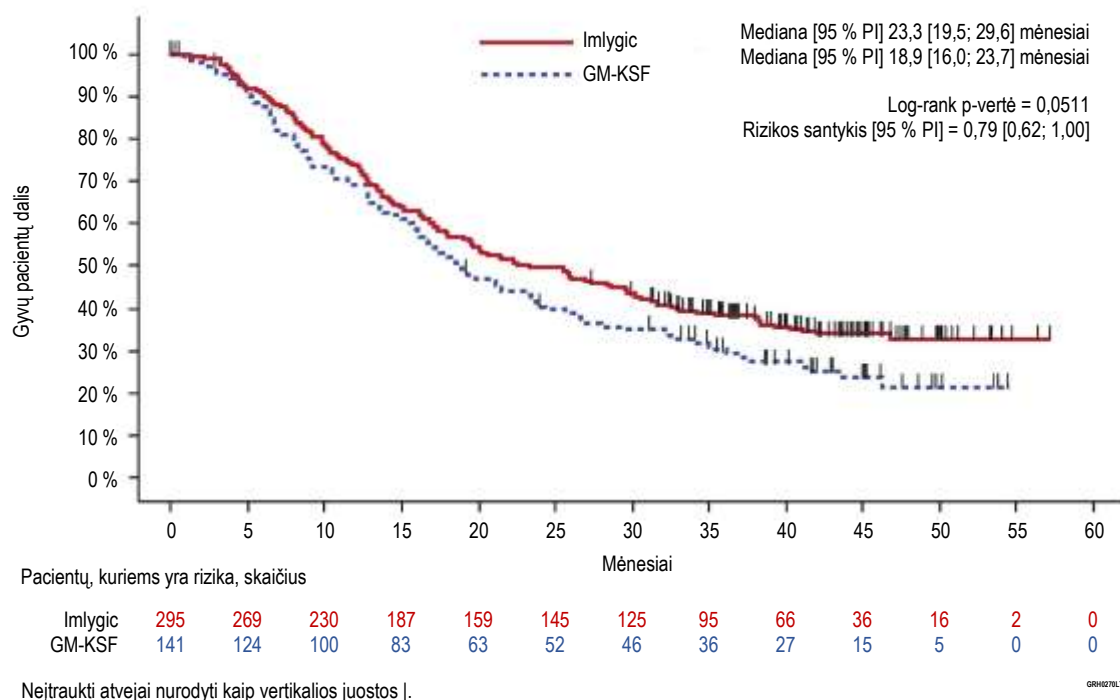
4 lentelė. Imlygic 005/05 tyrimo ITT populiacijos rezultatų apibendrinimas

	Tyrimo vertinamoji baigtis	Imlygic N = 295	GM-KSF N = 141
Išliekančio atsako dažnis	Pirminė	16,3 % (n = 48) (95 % PI: 12,1; 20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % PI: 0,0; 4,5)
		Šansų santykis 8,9; (95 % PI: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Bendrasis atsako dažnis (% PA, % DA)	Antrinė	26,4 % (n = 78) (95 % PI: 21,4 %, 31,5 %) (10,8 % PA, 15,6 % DA)	5,7 % (n = 8) (95 % PI: 1,9 %, 9,5 %) (0,7 % PA, 5 % DA)
Bendrasis išgyvenamumas	Antrinė	Mediana 23,3 (95 % PI: 19,5; 29,6) mėnesio	Mediana 18,9 (95 % PI: 16,0; 23,7) mėnesio
		RS: 0,79; (95 % PI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Atsako trukmė (išliekanti reakcija paskutinio naviko įvertinimo metu)	Antrinė	Nepasiekta (Ribos: nuo > 0,0 iki > 16,8 mėnesio)	Mediana 2,8 mėnesio (Ribos: nuo 1,2 iki > 14,9 mėnesio)
		RS: 0,46; (95 % PI: 0,35; 0,60)	
Laikas iki atsako pasireiškimo (mediana)	Antrinė	4,1 mėnesio	3,7 mėnesio
Laikas iki gydymo poveikio išnykimo (mediana)	Antrinė	8,2 mėnesio (95 % PI: 6,5; 9,9)	2,9 mėnesio (95 % PI: 2,8; 4,0)
		RS: 0,42; (95 % PI: 0,32; 0,54)	

Analizuojant į gydymą Imlygic reagavusių pacientų duomenis, nustatyta, kad 56 (72 %) pacientų atsakas buvo išlikęs pagrindinės analizės atlikimo metu. 42 (54 %) į gydymą reagavusiems pacientams prieš neabejotino atsako pasireiškimą atsirado bendrojo esamo (-ų) pažeidimo (-ų) padidėjimas ≥ 25 % arba naujas (-ų) pažeidimas (-ų).

Atliekant sisteminio Imlygic aktyvumo vertinimo analizę, 27 iš 79 tiriamųjų (34,2 %) nustatytas bendras ne vidaus organų pažeidimų, į kuriuos Imlygic nebuvo leidžiama, sumažėjimas ≥ 50 %, o 8 iš 71 pacientų (11,3 %) nustatytas bendras vidaus organų pažeidimų, į kuriuos Imlygic nebuvo leidžiama, sumažėjimas ≥ 50 %.

4 paveikslas. Kaplan-Meier kreivė – bendras išgyvenamumas (ITT populiacija)



Vertinant senyvų (≥ 65 metų) ir jaunesnių suaugusių pacientų duomenis, bendrojo saugumo ar veiksmingumo skirtumų nenustatyta.

Žvalgomieji pogrupiai

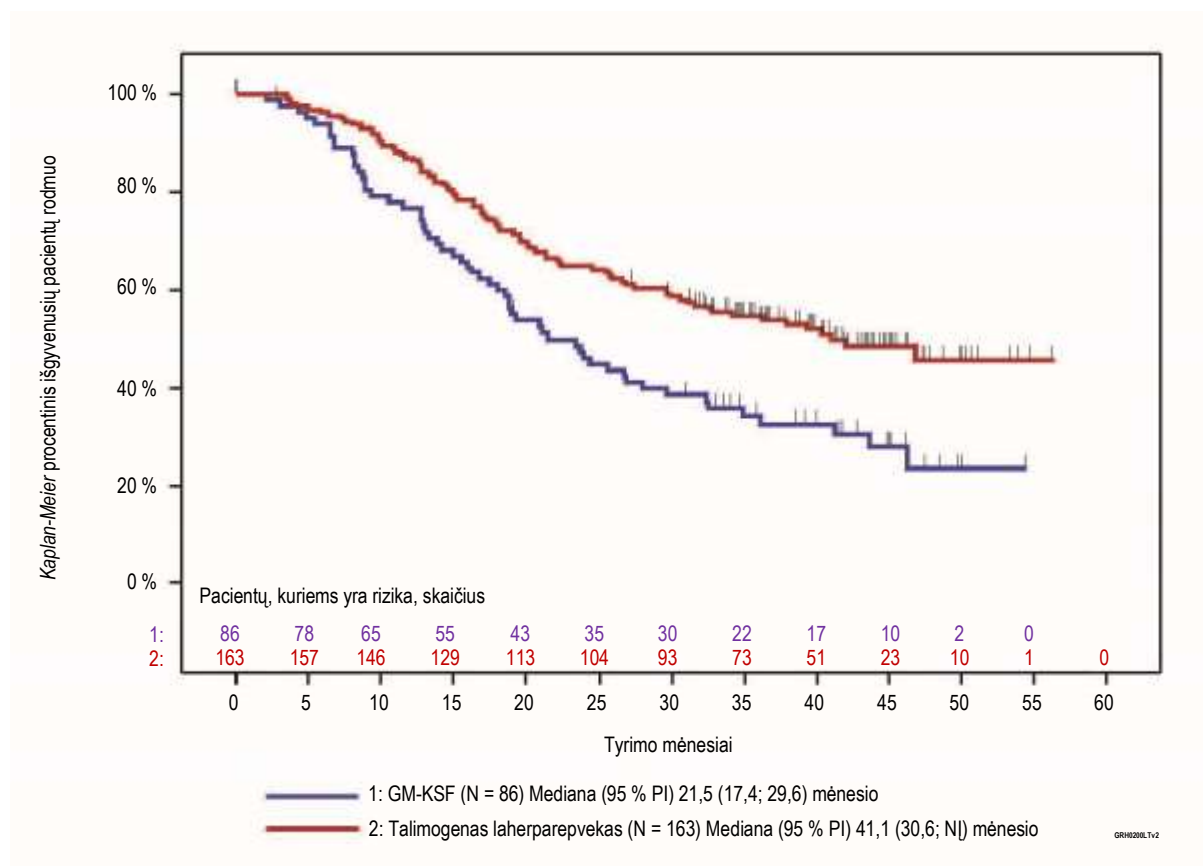
Be to, buvo atlikta žvalgomoji IAD ir bendrojo išgyvenamumo analizė pagal ligos stadijas (žr. 5 paveikslą ir 5 lentelę). Nors pagrindinio tyrimo galia nebuvo pakankama, kad būtų galima įvertinti poveikį tokiuose atskiruose pogrupiuose, pacientams, kuriems nebuvo vidaus organų pažeidimo, gydymo Imlygic nauda buvo didesnė, palyginti su pacientais, sergančiais labiau progresavusia liga.

5 lentelė. Imlygic 005/05 tyrimo žvalgomųjų pogrupių analizės rezultatų apibendrinimas

	IAD, (%)		BAD, (%)		BI (rizikos santykis)
	Imlygic	GM-KSF	Imlygic	GM-KSF	Imlygic ir GM-KSF palyginimas
IIIB/IIIC stadijos [§] / IVM1a stadijos (Imlygic, n = 163; GM-KSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95 % PI: 0,40; 0,80)
IVM1B/ IVM1C stadijos [§] (Imlygic, n = 131; GM-KSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (95 % PI: 0,75; 1,52)

[§] Amerikos jungtinis vėžio komitetas (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) 6-asis leidimas.

5 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo, kai yra IIB/IIC stadijos/ IVM1a stadijos liga, Kaplan-Meier duomenys pagal atsitiktines gydymo imtis (žvalgomųjų pogrupių analizė)



Neįtraukti atvejai nurodyti kaip vertikalios juostos |
 NI = neįvertinama

Atsižvelgiant į analizės žvalgomąjį pobūdį ir remiantis dabartiniais įrodymais, nenustatyta, kad Imlygic būtų susijęs su poveikiu bendram išgyvenamumui.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Imlygic tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis melanomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Talimogenas laherparepvekas yra genetiškai modifikuotas ir replikuotis galintis HSV-1 virusas. Vadinasi, jo farmakokinetiką ir biologinį pasiskirstymą lemia pažeidimo, į kurį bus atliekama injekcija, vieta, navikui selektyvi replikacija ir išsiskyrimas iš navikinio audinio.

Absorbcija

Talimogenas laherparepvekas po lokalaus suleidimo į naviką patenka į ląstelę dalyvaujant navikinių ir nenavikinių ląstelių HSV-1 receptoriams. Kadangi talimogenas laherparepvekas yra suleidžiamas į naviką ir ten vyksta replikacija, talimogeno laherparepveko biologinis prieinamumas ir sisteminė koncentracija neatspindi vaistinės medžiagos aktyvumo ir vertinami nebuvo.

Metabolizmas / eliminacija

Talimogenas laherparepvekas iš organizmo yra šalinamas vykstant bendriesiems šeiminingo apsauginiams mechanizms (pvz., autofagijai, adaptyviai imuninei reakcijai). Talimogenas

laherparepvekas skaidomas vykstant įprastiniams endogeninių baltymų ir DNR kataboliniams mechanizmomams. Kaip ir kitokios laukinio tipo HSV-1 infekcijos atveju, gali išlikti latentinė talimogeno laherparepveko DNR sankaupa injekcijos vietą įnervuojančių neuronų ląstelių kūneliuose; vadinasi, latentinės infekcijos pasireiškimo vartojant talimogeną laherparepveką paneigti negalima.

Biologinis pasiskirstymas (organizme) ir viruso išplitimas (ekskrecija / sekrecija)

Talimogeno laherparepveko DNR buvo įvertinta kiekybiniu požiūriu atliekant labai jautrų ir specifinį kiekybinį polimerazės grandininės reakcijos (kPGR) tyrimą, kurio rodmenys gali nesutapti su viruso užkrečiamumo rizika. Be to, talimogenas laherparepvekas klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas kiekybiniu požiūriu atrinktoms pacientų imtims, naudojant viruso užkrečiamumo tyrimą injekcijos vietose ir kai kuriais atvejais tikėtinosė pūslėlinės pažeidimo vietose.

Klinikinis biologinis pasiskirstymas, eliminacija ir išplitimas

Melanomos tyrimo metu tiriami į pažeidimo vietą suleisto talimogeno laherparepveko biologinis pasiskirstymas ir išplitimas. Tarpinė 30 pacientų analizė parodė, kad laikinai būnanti ir nedidelė talimogeno laherparepveko DNR koncentracija buvo nustatyta 90 % tyrimo pacientų kraujyje ir 20 % pacientų šlapime. Pacientų, kurių kraujyje ir šlapime buvo nustatyta talimogeno laherparepveko DNR, dalis buvo didžiausia antrojo ciklo metu. Talimogeno laherparepveko DNR buvo nustatyta maždaug 90 % pacientų pažeidimų, į kuriuos atlikta injekcija, mėginiuose. Vis dėlto tik 14 % pacientų 50 % audinių kultūros infekcinės dozės (AKID₅₀) testo metu buvo patvirtintas užkrečiamojo viruso buvimas (visais atvejais per 8 dienas nuo gydymo pradžios). Septyniolikoje procentų mėginių, paimtų nuo uždarytų tvarsčių išorės, buvo nustatyta talimogeno laherparepveko DNR, tačiau užkrečiamasis virusas nenustatytas. Iš burnos gleivinės paimtuose mėginiuose, tik 1 mėginyje tyrimo metu nustatyta talimogeno laherparepveko DNR, tačiau užkrečiamasis virusas mėginyje nenustatytas.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Talimogeno laherparepveko farmakokinetikos ypatingose populiacijose tyrimų neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Po oda, į veną ar į naviką pelėms, žiurkėms ir šunims, kurių imuninė funkcija normali, leidžiamos vienkartinės ar kartotinės iki 4×10^8 PFV/kg ar 10^7 PFV/dozėje talimogeno laherparepveko dozės (60 kartų didesnės nei didžiausia numatyta klinikinė dozė) buvo gerai toleruojamos. Nervų sistemos sutrikimų ar nepageidaujamo poveikio nervų sistemai nenustatyta. Tyrimo *in vivo* metu vaistinį preparatą švirkščiant į smegenis, talimogeno laherparepveko neurovirulentiškumas buvo 10 000 kartų mažesnis, palyginti su laukinio tipo HSV-1 doze, kuri sukėlė pelių žūtį 50 % atveju.

Talimogeno laherparepveko iki 2×10^8 PFV/kg dozės (30 kartų didesnės nei didžiausia numatyta klinikinė dozė) pelėms, kurių imuninė sistema nusilpusi dėl užkrūčio liaukos veiklos sutrikimo (*nude* tipas) ar sunkaus kombinuotojo imuniteto trūkumo (*severe combine immune deficient*, SCID tipas), buvo leidžiamos į įvairius svetimus įsodintus navikus. Žūtį sukėlusio sisteminė virusinė infekcija nustatyta 20 % *nude* tipo pelių (daugiausia dėl T limfocitų funkcijos nepakankamumo) ir 100 % SCID tipo pelių (dėl ir T, ir B limfocitų trūkumo).

Tyrimų metu žūtį sukėlusios virusinės infekcijos išplitimas atsirado 14 % *nude* tipo pelių, kurioms buvo leistos talimogeno laherparepveko dozės, 10–100 kartų didesnės už laukinio tipo HSV-1 dozes, sukeliančias žūtį 100 % atveju.

Mutageninis poveikis

Galimas genotoksinis talimogeno laherparepveko poveikis ilgalaikių tyrimų su gyvūnais ar žmonėmis metu tirtas nebuvo. Kadangi laukinio tipo HSV-1 integracijos į šeimininko genomą nebūna, įterpiamosios mutagenėzės vartojant talimogeną laherparepveką atsiradimo rizika yra nereikšminga.

Kancerogeninis poveikis

Galimas kancerogeninis talimogeno laherparepveko poveikis ilgalaikių tyrimų su gyvūnais ar žmonėmis metu tirtas nebuvo. Vis dėlto turimi duomenys apie talimogeną laherparepveką ir laukinio tipo HSV-1 kancerogeninio poveikio rizikos žmonėms nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Dozės iki 4×10^8 PFV/kg (60 kartų didesnės, remiantis PFV/kg kūno svorio, palyginti su didžiausia klinicine doze) poveikio suaugusių pelių patinų ir patelių reprodukciniam organams nesukėlė. Talimogeno laherparepveko dozės iki 4×10^8 (400 milijonų) PFV/kg (60 kartų didesnės, remiantis PFV/kg kūno svorio, palyginti su didžiausia klinicine doze) vaikingoms pelėms leidžiant organogenezės metu, poveikio embriono ar vaisiaus vystymuisi nenumatyta. Nereikšmingas (< 0,001 % kiekio patelės kraujyje) talimogeno laherparepveko DNR kiekis nustatytas vaisiaus kraujyje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas dihidratas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Natrio chloridas
Mioinozitolis
Sorbitolis (E420)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

5 metai.

Atitirpinti Imlygic flakonai

- Užšaldytus Imlygic flakonus prieš vartojimą reikia atitirpinti kambario (20–25 °C) temperatūroje, kol Imlygic taps skystas (tai trunka maždaug 30 minučių). Atsargiai pasukiokite. **NEGALIMA** kratyti.
- Flakonus iki vartojimo būtina atitirpinti ir laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po atitirpinimo

- Po atitirpinimo Imlygic reikia vartoti kiek įmanoma greičiau.
- Atitirpintas Imlygic išlieka stabilus, jei yra laikomas gamintojo flakone, švirkšte arba gamintojo flakone ir po to švirkšte 2–25 °C temperatūroje nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Negalima laikyti ilgiau nei nurodyta 6 ir 7 lentelėse.
- Jei atitirpintas Imlygic laikomas gamintojo flakone ir po to švirkšte:
 - tos pačios temperatūros ribos turi būti palaikomos visu laikymo iki vartojimo laikotarpiu;

- laikymo aplinkos (iki 25 °C) temperatūroje trukmė negali būti ilgesnė kaip 2 valandos 10⁶ (1 milijonas) PFV/ml ir 4 valandos 10⁸ (100 milijonų) PFV/ml (žr. 6 lentelę);
- negali būti viršyta 7 lentelėje nurodyta maksimali bendra laikymo trukmė (laikymo trukmė flakone plus laikymo trukmė švirkšte);
- Atitirpinto Imlygic iš naujo užšaldyti negalima. Bet kokį atitirpusį flakone ar švirkšte esantį Imlygic, laikytą ilgiau nei nurodyta toliau, reikia išmesti.

6 lentelė. Maksimali atitirpinto Imlygic laikymo švirkšte trukmė

	10 ⁶ (1 milijonas) PFV/ml	10 ⁸ (100 milijonų) PFV/ml
Nuo 2 °C iki 8 °C	8 valandos	8 valandos
Iki 25 °C	2 valandos	4 valandos

7 lentelė. Maksimali bendra atitirpinto Imlygic laikymo trukmė (laikymo trukmė flakone plus laikymo trukmė švirkšte)

	10 ⁶ (1 milijonas) PFV/ml	10 ⁸ (100 milijonų) PFV/ml
Nuo 2 °C iki 8 °C	24 valandos	1 savaitė (7 dienos)
Iki 25 °C	12 valandų	24 valandos

6.4 Specialios laikymo sąlygos

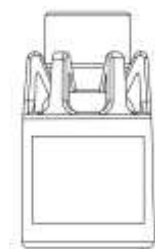
Laikyti ir transportuoti užšaldytą (-90 °C iki -70 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Imlygic yra vieno ml tirpalo, kuriame nėra konservantų, vienkartinio vartojimo flakone (ciklinio olefino polimero plastiko gumos) su kamščiu (chlorobutilo elastomero) ir gaubteliu (aliumininiu) su nuplėšiamu dangteliu (polipropileniniu), tiekiamas dviejose skirtingose pakuotėse.

6 paveikslas. Vienkartinio vartojimo flakonas, įdėtas į nenuimamą skaidrią plastikinę kopoliesterio movą.



ARBA

7 paveikslas. Vienkartinio vartojimo flakonas be skaidrios plastikinės movos.



Flakono dangtelis yra kodinės spalvos: 10⁶ (1 milijonas) PFV/ml dangtelis yra šviesiai žalias, 10⁸ (100 milijonų) PFV/ml dangtelis yra ryškiai mėlynas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Būtina laikytis vietinių gairių, susijusių su darbu ir vartojimu, asmeninėmis apsauginėmis priemonėmis, atsitiktiniu išpylimu ir atliekų tvarkymu, reikalavimų.

- Ruošiant ar leidžiant Imlygic, reikia dėvėti apsauginį chalata ar laboratorinį apsiaustą, apsauginius akinius ir veido kaukę bei pirštines. Prieš leidimą uždenkite bet kokias atviras žaizdas. Venkite kontakto su oda, akimis ar gleivine.
- Po vartojimo, prieš uždaro tvarsčio uždėjimą ant pažeidimo, į kurį atlikta injekcija, pakeiskite pirštines. Uždaro tvarsčio paviršių nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu. Jei įmanoma, injekcijos vietas rekomenduojama laikyti uždengtas orui ir vandeniui nepralaidžiais tvarsčiais. Siekiant sumažinti viruso perdavimo pavojų, pacientai injekcijos vietas turi laikyti uždengtas mažiausiai 8 dienas po paskutinio gydymo arba ilgiau, jei injekcijos vieta drėksta arba iš jos sunkiasi skystis. Pacientui patarkite tvarsčių dėti taip, kaip apmokė sveikatos priežiūros specialistas ir nukritus tvarsčiui jį pakeisti nauju.
- Visas su Imlygic kontaktavusias medžiagas (pvz., flakonus, švirkštus, adatas, vatą ar marlę) reikia tvarkyti laikantis vietinių įstaigos procedūrų.

Atsitiktinė ekspozicija

- Netyčinės profesinės Imlygic ekspozicijos (pvz., užtiškus ant akių ar gleivinės) vartojimo ar leidimo metu atveju tą vietą reikia plauti švriu vandeniu mažiausiai 15 minučių. Jei vaistinio preparato patenka ant pažeistos odos ar įsidiuriama adata, užterštą vietą reikia kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu ir (arba) nuvalyti dezinfekantu.
- Bet kokio kontakto su Imlygic atveju reikia panaudoti virucidinius preparatus ir absorbuojamąsias medžiagas.
- Pacientams reikia patarti panaudotus tvarsčius ir valymo medžiagas sudėti į sandarų plastikinį maišelį, kadangi tokie tvarsčiai ir medžiagos gali būti užteršti, ir maišelį išmesti su buitinėmis atliekomis.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvertotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti laikantis įstaigos genetiškai modifikuotų organizmų gairių reikalavimų arba atitinkamai kaip biologiškai pavojingas atliekas.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gruodžio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.

34 Commerce Way

Woburn

Massachusetts

01801

Jungtinės Valstijos

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Kiekvienoje šalyje narėje prieš pateikiant IMLYGIC į rinką, registruotojas su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis turi suderinti mokomosios ir kontroliuojamos platinimo programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos su žiniasklaida, platinimo ir visus kitus programos aspektus.

Mokomosios programos tikslas yra informuoti apie svarbią riziką, susijusią su IMLYGIC:

- Pūslelinė infekcija, išplitusi visame kūne (diseminuota pūslelinė infekcija) asmenims, kurių yra silpna imuninė sistema (kuriems yra bet koks įgimtas arba įgytas ląstelinio ir (arba) humoralinio imuniteto nepakankamumas, pvz., jei yra ŽIV/AIDS, leukemija, limfoma, įprastas įvairus imuninės sistemos nusilpimas arba būklė, kai pacientą reikia nuolat gydyti didelėmis steroidų ar kitokių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų dozėmis)
- Atsitiktinis sveikatos priežiūros specialisto (SPS) sąlytis su IMLYGIC
- IMLYGIC pateikimas ant artimai kontaktuojančio žmogaus ar sveikatos priežiūros specialisto po tiesioginio kontakto su injekcijos vieta ar kūno skysčiais
- Simptominė pūslelinė infekcija, pasireiškianti pacientams dėl IMLYGIC arba pūslelinės viruso (laukinio tipo HSV-1) latencijos ir suaktyvėjimo
- IMLYGIC gydomi pacientai, kurių nusilpusi imuninė sistema (nepakankamas imunitetas) ir yra gretutinių infekcijų
- Derinimas su kitais gydymo būdais, tokiais kaip chemoterapija arba imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais
- Nėščios ir žindančios moterys

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje parduodamas IMLYGIC, visiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS) ir pacientams / slaugytojams, kurie galimai išrašys, išduos ir vartos IMLYGIC, bus pateikta ši mokomoji medžiaga:

- Gydytojo mokomoji medžiaga
- Paciento informacinė pakuotė

Gydytojo mokomojoje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Instrukcija sveikatos priežiūros specialistams
- Paciento budrumo kortelė

• **Instrukcijoje sveikatos priežiūros specialistams** turi būti šie pagrindiniai elementai:

- Informacija apie pūslelinės infekcijos riziką IMLYGIC gydomiems pacientams
- Informacija apie diseminuotos pūslelinės infekcijos riziką IMLYGIC gydomiems asmenims, kurių imuninė sistema yra nusilpusi
- Rekomendacijos dėl netyčinės IMLYGIC ekspozicijos SPS:
- Ruošiant ar leidžiant IMLYGIC, visada dėvėti apsauginį chalātą / laboratorinį apsiaustą, apsauginius akinius bei mūvėti pirštines;
- Vengti kontakto su oda, akimis ar gleivine ir be pirštinių neliesti gydomų pacientų injekcijos vietų arba kūno skysčių;
- Pirmosios pagalbos instrukcijos įvykus netyčinei ekspozicijai;
- Asmenims, kurių imuninė sistema yra nusilpusi ir nėščioms sveikatos priežiūros specialistėms ruošti ir leisti IMLYGIC negalima.
- Rekomendacijos dėl atsitiktinio IMLYGIC perdavimo nuo paciento artimai kontaktuojantiems asmenims arba SPS:
- Instrukcijos kaip elgtis po suleidimo ir (arba) atsitiktinio perdavimo, kaip dažnai reikia keisti tvarstį, kam tvarščio keisti negalima;
- Instrukcijos siekiant sumažinti kraujo ir kūno skysčių patekimo riziką ant artimai kontaktuojančių žmonių 30 dienų po paskutinio IMLYGIC suleidimo IMLYGIC gydymo metu. Reikia vengti šios veiklos:
 - Seksualinių santykių be latekso prezervatyvo
 - Bučinių, jei kuri nors iš šalių turi atvirą burnos žaizdą

- Bendrai naudoti įrankius, indus ar stiklines
 - Bendrai naudoti injekcines adatas, skustuvus arba dantų šepetėlius;
 - Tinkamas atliekų šalinimas ir nukenksminimas, laikantis biologiškai pavojingų atliekų šalinimo reikalavimų.
 - Informacija apie IMLYGIC vartojimą nėštumo metu
 - Instrukcijos kaip elgtis galimo nepageidaujamo poveikio atvejais, įskaitant serijos numerio pateikimą pranešant apie nepageidaujamas reakcijas
- **Paciento budrumo kortelėje** turi būti šie pagrindiniai elementai:
 - Įspėjimas bet kuriuo metu pacientą gydančiam SPS, įskaitant ūmines būkles, kad pacientas vartoja IMLYGIC
 - Gydomą IMLYGIC paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys
 - Gydomo IMLYGIC detalės: gydymo pradžia, serijos numeris, sulėidimo data, vaistinio preparato gamintojas ir licenzijos turėtojas
 - Informacija apie pūslelinius pažeidimus
 - Paciento informacinėje pakuotėje turi būti:
 - Paciento informacinis lapelis
 - Instrukcijos pacientui ir (arba) slaugytojui ir artimai kontaktuojančiam asmeniui
 - **Instrukcijoje pacientui ir (arba) slaugytojui ir artimai kontaktuojančiam asmeniui** turi būti šie pagrindiniai elementai:
 - Svarbaus pavojaus, susijusio su IMLYGIC vartojimu, aprašymas;
 - Instrukcijos, kaip elgtis po sulėidimo ir kaip dažnai reikia keisti tvarstį, bei kam tvarsčio keisti negalima.
 - Informacija apie pūslelinės infekcijos požymių ir simptomų riziką;
 - Informacija apie IMLYGIC vartojimą nėštumo metu;
 - Rekomendacijos dėl atsitiktinio IMLYGIC perdavimo nuo paciento artimai kontaktuojantiems asmenims arba SPS:
 - Instrukcijos siekiant sumažinti kraujo ir kūno skysčių patekimo riziką ant artimai kontaktuojančių žmonių 30 dienų po paskutinio IMLYGIC sulėidimo IMLYGIC gydymo metu. Reikia vengti šios veiklos:
 - Seksualinių santykių be latekso prezervatyvo;
 - Bučinių, jei kuri nors iš šalių turi atvirų burnos žaizdų;
 - Bendrai naudoti įrankius, indus ar stiklines;
 - Bendrai naudoti injekcines adatas, skustuvus arba dantų šepetėlius;
 - Tinkamas atliekų šalinimas ir nukenksminimas, laikantis biologiškai pavojingų atliekų šalinimo reikalavimų.
 - Instrukcijos kaip elgtis atsitiktinio perdavimo atveju.

Kontroliuojamos platinimo programos tikslas yra valdyti vaistinio preparato tiekimo grandinę ir užtikrinti, kad būtų laikomasi šalto laikymo reikalavimų ir kontroliuoti IMLYGIC išplitinimą kvalifikuotiems centrams ir pacientams.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje IMLYGIC parduodamas, IMLYGIC platinimą skirta kontroliuoti sistema užtikrina įprastų rizikos priemonių mažinimą. Prieš pateikiant vaistą vartotojui reikia užtikrinti, kad būtų laikomasi šių reikalavimų:

- SPS turi būti tinkamai apmokyti ir patyrę, siekiant sumažinti specifinių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą pacientams, SPS ir artimai su pacientais kontaktuojantiems asmenims;
- SPS ir pagalbiniis personalas turi būti apmokyti saugiai ir tinkamai laikyti, elgtis ir leisti IMLYGIC, bei kliniškai stebėti IMLYGIC gydomus pacientus;
- Pacientams turi būti pateikta specifinė saugumo informacija ir pasakyta apie svarbą dalinantis šia informacija su šeima ir slaugytojais;
- Po visų atliktų injekcijų apmokyti SPS turi registruoti serijos numerį paciento ligos dokumentuose ir paciento budrumo kortelėje, bei pateikti serijos numerį pranešant apie nepageidaujamas reakcijas.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Registruotojas turi pateikti preliminarinius tyrimo 20120325 (2 fazės, daugiacentrio, atviro, vienos grupės tyrimo siekiant įvertinti koreliaciją tarp objektyvaus atsako dažnio ir pradinio naviko CD8+T limfocitų tankio asmenims, sergantiems nerezekuojama IIIB ir IVM1c stadijos melanoma, gydyta talimogenu laherparepveku) rezultatus.	2018 m. gruodžio 31 d.
Pateikti preliminarinius tyrimo 20110266 (2 fazės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, atviro tyrimo, vertinančio talimogeno laherparepveko neoadjuvantinio gydymo derinio su operaciniu gydymu bei vien tik operacinio gydymo saugumą ir veiksmingumą rezekuojama IIIB ir IVM1a stadijos melanoma sergantiems pacientams) rezultatus.	2019 m. gruodžio 31 d.
Pateikti preliminarinius III fazės tyrimo 20110265 dalies (daugiacentrio tyrimo, vertinančio talimogeno laherparepveko ir pembrolizumabo derinį) veiksmingumo rezultatus.	2019 m. birželio 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imlygic 10⁶ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas
Talimogenas laherparepvekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 ml 1 x 10⁶ (1 milijonas) plokšteles formuojančių vienetų (PFV) talimogeno laherparepveko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, mioinozitolis, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į pažeistą vietą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą nuo -90 °C iki -70 °C.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.
Nesuvartotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti laikantis įstaigos genetiškai modifikuotų organizmų gairių reikalavimų arba kaip biologiškai pavojingas atliekas.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1064/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Imlygic 10⁶ PFV/ml injekcija
Talimogenas laherparepvekas
Vartoti į pažeistą vietą

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imlygic 10⁸ plokšteles formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas
Talimogenas laherparepvekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 ml 1 x 10⁸ (100 milijonų) plokšteles formuojančių vienetų (PFV) talimogeno laherparepveko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, mioinozitolis, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į pažeistą vietą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą nuo -90 °C iki -70 °C.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.
Nesuvartotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti laikantis įstaigos genetiškai modifikuotų organizmų gairių reikalavimų arba kaip biologiškai pavojingas atliekas.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1064/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Imlygic 10⁸ PFV/ml injekcija
Talimogenas laherparepvekas
Vartoti į pažeistą vietą

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Imlygic 10⁶ plokštelės formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas
Imlygic 10⁸ plokštelės formuojančių vienetų (PFV)/ml injekcinis tirpalas
Talimogenas laherparepvekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali pririekti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą (gydytoją arba slaugytoją).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imlygic ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imlygic
3. Kaip vartoti Imlygic
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imlygic
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imlygic ir kam jis vartojamas

Imlygic vartojamas gydymui suaugusių pacientų, sergančių tam tikru odos vėžiu, vadinamu melanoma, kuri yra išplitusi odoje ir limfmazgiuose ir operacinis gydymas nėra tinkamas gydymo būdas.

Veiklioji Imlygic medžiaga yra talimogenas laherparepvekas. Tai yra susilpninta 1 tipo paprastosios pūslelinės (*herpes simplex*) viruso (HSV-1), kuris dažnai vadinamas lūpų pūslelinės virusu, forma. Imlygic gaminant iš HSV-1, virusas pakeičiamas taip, kad greičiau daugintųsi navike, o ne normaliose ląstelėse. Tai sukelia užkrėstų naviko ląstelių suirimą. Be to, Imlygic veikia padėdamas Jūsų imuninei sistemai atpažinti ir sunaikinti visame organizme esančius navikus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imlygic

Imlygic vartoti negalima:

- jeigu yra alergija talimogenui laherparepvekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sveikatos priežiūros specialistas yra sakęs, kad Jūsų imuninė sistema yra labai nusilpusi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu, prieš pradėdami vartoti Imlygic.

Pacientai, kurių imuninė sistema nusilpusi

Pacientams, kurių imuninė sistema nusilpusi, gali pasireikšti gyvybei pavojinga pūslelinės infekcija. Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu Jums yra arba buvo imuninės sistemos nusilpimas, AIDS arba ŽIV infekcija, sergate arba sirgote kraujo ar kaulų čiulpu vėžiu arba jei vartojate steroidų ar kitokių vaistų, kurie slopina imuninę sistemą.

Atsitiktinis Imlygic patekimas ant Jūsų ar kitų

Imlygic tiesioginio kontakto su organizmo skysčiais ar injekcijos vieta metu gali patekti ant kitų Jūsų kūno dalių ar ant kitų žmonių.

Turite laikytis toliau išvardytų nurodymų, kad išvengtumėte Imlygic patekimo ant kitų Jūsų kūno dalių ar su Jumis artimai kontaktuojančių žmonių (tokie žmonės yra šeimos nariai, globėjai, lytiniai partneriai ar kartu su Jumis toje pačioje lovoje miegantys asmenys):

- Venkite tiesioginio kontakto su injekcijos vietomis ar organizmo skysčiais (pvz., krauju ar šlapimu) ir artimų kontaktų su kitais žmonėmis (pvz., naudokite lateksinius prezervatyvus lytinių santykių metu, nesibučiuokite, jeigu Jums yra atvira lūpų pūslelinė) gydymo Imlygic metu ir 30 dienų po paskutinės dozės sulieidimo.
- Venkite liesti ar kasytis injekcijos vietas.
- Injekcijos vietas visą laiką laikykite uždengtas orui ir vandeniui nepralaidžiais tvarsčiais. Tvarstį uždėkite taip, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas. Jei tvarstis atsilaisvina ar nukrenta, jį nedelsdami pakeiskite švariu tvarsčiu.
- Panaudotus tvarsčius ir valymo medžiagas sudėkite į sandarų plastikinį maišelį ir išmeskite su buitinėmis atliekomis.

Su Jumis artimai kontaktuojantiems žmonėms turite pasakyti, kad jie:

- vengtų tiesioginio kontakto su Jūsų kūno skysčiais ar injekcijos vietomis;
- dėvėtų pirštines keisdami Jūsų tvarstį.

Jeigu ant su Jumis artimai kontaktuojančio žmogaus pateko Imlygic, tą kūno vietą jis turi nuplauti muilu ir vandeniu ir (arba) nuvalyti dezinfekantu. Jei tokiam žmogui atsiranda pūslelinės infekcijos požymių ar simptomų, turite nurodyti jam kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Jei įtariami pūsleliniai pažeidimai (pūslelės ar žaizdos), registruotojas gali atlikti papildomus tyrimus pacientams ir artimai kontaktuojantiems žmonėms, kad būtų nustatyta infekcija. Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Su Jumis artimai kontaktuojantys žmonės, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, naujagimiai ir nėščiosios

Užtikrinkite, kad su Jumis artimai kontaktuojantys žmonės, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, naujagimiai ar nėščiosios neliestų injekcijos vietas, panaudotų tvarsčių ir valymo priemonių. Panaudotus tvarsčius ir valymo priemones reikia laikyti naujagimiams nepasiekiamoje vietoje.

Pūslelinės infekcija

Gydymo Imlygic metu ar po jo gali atsirasti lūpų pūslelinė ir sunkesnė pūslelinės infekcija. Su gydymo Imlygic sukeltu sutrikimu susiję požymiai ir simptomai gali būti tokie patys, kaip ir įprastos pūslelinės požymiai ir simptomai, įskaitant pūslelių aplink lūpas ar lytinius organus arba ant pirštų ar ausų skausmą, deginimą ar dilgčiojimą, akių skausmą, jautrumą šviesai, išskyras iš akių ar matomo vaizdo neryškumą, rankų ar kojų silpnumą, labai stiprų apsnūdimą (mieguistumo pojūtį) ir sumišimą. Jeigu Jums atsiranda tokių požymių, turite laikytis įprastinių higienos reikalavimų, kad būtų išvengta viruso perdavimo kitiems. Jei įtariami pūsleliniai pažeidimai (pūslelės ar žaizdos), registruotojas gali atlikti papildomus tyrimus pacientams ir artimai kontaktuojantiems žmonėms, kad būtų nustatyta infekcija. Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Infekcija ir sulėtėjęs gijimas Imlygic injekcijos vietoje

Imlygic gali sukelti infekciją injekcijos vietoje. Infekcijos požymiai ir simptomai yra skausmas, paraudimas, šilumos pojūtis, patinimas, išskyros arba skaudulys (opelė), karščiavimas ir šaltkrėtis. Infekcijos vieta gali gyti ilgiau nei įprastai. Jeigu Jums atsiranda bet kuris iš šių simptomų, apie tai turite pasakyti savo sveikatos priežiūros specialistui.

Autoimuninės reakcijos

Imlygic gali sukelti autoimuninių reakcijų (per stiprių organizmo imuninės sistemos reakcijų). Kai kuriems Imlygic gydytiems žmonėms pasireiškė inkstų uždegimas (glomerulonefritas), kraujagyslių susiaurėjimas arba užsikimšimas (vaskulitas), plaučių patinimas (pneumonitas), odos pleiskanojimo (žvynelinės) paūmėjimas arba bespalvių odos plotų (baltmė). Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu esate sirgę autoimunine liga.

Plazmocitoma

Imlygic gali sukelti baltųjų kraujo ląstelių sankaupos (plazmocitomos) injekcijos vietoje ar šalia jos atsiradimą. Jei esate sirgę kraujo vėžiu, įskaitant dauginę mielomą, apie tai pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Kvėpavimo pasunkėjimas

Jeigu navikas yra Jūsų kakle, sveikatos priežiūros specialistas Jus gali perspėti, kad gydymo Imlygic metu gali pasireikšti kvėpavimo takų spaudimas.

Pacientai, kuriems anksčiau nebuvo pasireiškusi pūslelinės infekcija

Jeigu Jums anksčiau nebuvo pasireiškusi pūslelinės infekcija, gali būti didesnė rizika, kad pirmųjų 6 gydymo Imlygic epizodų laikotarpiu atsiras karščiavimas, šaltkrėtis ir į gripą panašus sutrikimas.

Vaikams ir paaugliams

Imlygic nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi Imlygic poveikis jaunesniems kaip 18 metų žmonėms nėra žinomas.

Kiti vaistai ir Imlygic

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistus pūslelinės infekcijos gydymui ir profilaktikai, pvz., aciklovirą, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite sveikatos priežiūros specialistui. Acikloviras ir kiti antivirusiniai vaistai gali silpninti Imlygic poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu, jeigu:

- manote, kad galite būti nėščia;
- planuojate pastoti.

Sveikatos priežiūros specialistas nuspręs, ar Jums tinka gydymas Imlygic.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu. Imlygic gali pakenkti Jūsų dar negimusiam vaikui.

Pastoti galinčios moterys gydymo Imlygic metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti. Aptarkite su sveikatos priežiūros specialistu, koks kontracepcijos metodas Jums tinka.

Ar Imlygic išsiskiria į motinos pieną, nežinoma. Jei žindote ar planuojate žindyti, apie tai svarbu pasakyti sveikatos priežiūros specialistui. Jis Jums padės nuspręsti, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Imlygic naudą Jums, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Imlygic.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Imlygic laikotarpiu Jums gali atsirasti tokių simptomų kaip svaigulys ar sumišimas. Tai gali pabloginti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Atsargiai vairuokite ir valdykite mechanizmus tol, kol įsitikinsite, kad Imlygic Jums nesukelia nepageidaujamo poveikio.

Imlygic sudėtyje yra natrio ir sorbitolio

Kiekvienoje šio vaisto 4 ml dozėje yra maždaug 30 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Kiekvienoje šio vaisto 4 ml dozėje yra 80 mg sorbitolio.

3. Kaip vartoti Imlygic

Imlygic Jums bus suleistas sveikatos priežiūros įstaigoje, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Pradinė rekomenduojama dozė yra ne daugiau kaip 4 ml 10^6 (1 milijonas) PFV/ml koncentracijos Imlygic. Kitos dozės bus ne daugiau kaip 4 ml 10^8 (100 milijonų) PFV/ml koncentracijos Imlygic.

Jūsų sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas švirkštą ir adatą, Imlygic suleis tiesiai į naviką (-us). Antroji injekcija bus atliekama po pirmosios praėjus 3 savaitėms. Po to injekcijos bus atliekamos kas 2 savaites tol, kol išliks Jūsų navikas (-ai).

Jūsų sveikatos priežiūros specialistas nuspręs, į kurią (-iuos) naviką (-us) suleisti vaisto; vaistas gali būti leidžiamas ne į visus navikus. Gydymo metu Jūsų jau esančio (-ų) naviko (-ų) dydis gali padidėti ir gali atsirasti naujas (-ų) navikas (-ų).

Tikėtina, kad Jūs Imlygic būsite gydomi mažiausiai 6 mėnesius ar ilgiau.

Pamiršus pavartoti Imlygic

Labai svarbu atvykti visiems apsilankymams, kurių metu Jums bus suleista Imlygic. Jei apsilankymą praleisite, paklauskite sveikatos priežiūros specialisto, kada Jums suplanuoti kitos dozės leidimą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Imlygic gydytiems pacientams dažnai pasireiškė bakterijų sukelta injekcijos vietos infekcija (celiulitas). Siekiant išvengti tokio tipo infekcijos, žaizdos turi būti švarios ir uždengtos tvarsčiu.

Imlygic gydytiems pacientams labai dažnai pasireiškė į gripą panašus sutrikimas, karščiavimas ir šaltkrėtis. Tokie simptomai paprastai išnyksta per pirmąsias 72 valandas po gydymo.

Imlygic gydytiems pacientams pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Audinių patinimas (periferinė edema)
- Galvos skausmas
- Kosulys
- Vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas ir pykinimas

- Raumenų skausmas (mialgija), sąnarių skausmas/patinimas (artralgija), galūnių skausmas
- Į gripą panašus sutrikimas, karščiavimas (pireksija), šaltkrėtis, nuovargis, skausmas
- Skausmas, paraudimas, kraujavimas, patinimas, uždegimas, sekrecija, išskyros ir karštis injekcijos vietoje

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Bakterijų sukelta infekcija (celiulitas), peršalimo pūslelinė (burnos pūslelinė)
- Naviko skausmas, naviko infekcija
- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė)
- Nepageidaujamas poveikis susijęs su imunine sistema, toks kaip kraujagyslių susiaurėjimas arba užsikimšimas (vaskulitas), plaučių uždegimas (pneumonitas), odos pleiskanojimo pasunkėjimas (žvynelinės pasunkėjimas) ir inkstų uždegimas (glomerulonefritas)
- Dehidratacija
- Sumišimas, nerimas, depresija, svaigulys, miego sutrikimas (nemiga)
- Ausies, gerklės, pilvo, kirkšnies, nugaros ir pažasties skausmas
- Dažnesnis širdies plakimas (tachikardija)
- Kraujo krešulys giliojoje venoje (giliųjų venų trombozė), didelis kraujospūdis (hipertenzija), veido paraudimas (raudonis)
- Dusulys (oro stoka), viršutinių kvėpavimo takų infekcija
- Nemalonus pojūtis pilve
- Bespalvės odos plotai (baltmė), išbėrimas, odos uždegimas (dermatitas)
- Bloga bendroji savijauta
- Kūno svorio mažėjimas
- Žaizdos komplikacijos, sekrecija, kraujosruva (sumušimas), skausmas po procedūros

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Pjūvio vietos infekcija
- Vėžinės baltosios kraujo ląstelės injekcijos vietoje ar šalia jos (plazmocitoma)
- Pūslelinės viruso sukelta akių infekcija (pūslelinis keratitas)
- Kvėpavimo takų spaudimas (obstrukcinis kvėpavimo takų sutrikimas)
- Alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imlygic

Imlygic sveikatos priežiūros specialistas laikys sveikatos priežiūros įstaigoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ arba EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti užšaldytą nuo -90 °C iki -70 °C.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imlygic sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra talimogenas laherparepvekas.
Kiekviename flakone yra 1 ml ištraukiamo tirpalo, kurio nominali koncentracija yra 1×10^6 (1 milijonas) plokšteses formuojančių vienetų (PFV)/ml arba 1×10^8 (100 milijonų) PFV/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, mioinozitolis, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių).

Imlygic išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imlygic yra skaidrus ar pusiau permatomas skystis (10^6 PFV/ml) arba pusiau permatomas arba nepermatomas skystis (10^8 PFV/ml). Imlygic tiekiamas po 1 ml tirpalo, kuriame nėra konservantų, vienkartinio vartojimo flakone (ciklinio olefino polimero plastiko gumos) su kamščiu (chlorobutilo elastomero) ir gaubteliu (aliumininiu) su nuplėšiamu dangteliu (polipropileniniu).

Flakono dangtelis yra kodinės spalvos: 10^6 PFV/ml dangtelis yra šviesiai žalias, 10^8 PFV/ml dangtelis yra ryškiai mėlynas.

Registruotojas ir gamintojas

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

Registruotojas

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

Gamintojas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atitirpinti Imlygic flakonai

- Užšaldytus Imlygic flakonus prieš vartojimą reikia atitirpinti kambario (20–25 °C) temperatūroje, kol Imlygic taps skystas (tai trunka maždaug 30 minučių). Atsargiai pasukiokite. **NEGALIMA** kratyti.
- Flakonus iki vartojimo būtina atitirpinti ir laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po atitirpinimo

- Po atitirpinimo Imlygic reikia vartoti kiek įmanoma greičiau.
- Atitirpintas Imlygic išlieka stabilus, jei yra laikomas gamintojo flakone, švirkšte arba gamintojo flakone ir po to švirkšte 2–25 °C temperatūroje nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Negalima laikyti ilgiau nei nurodyta 1 ir 2 lentelėse.
- Jei atitirpintas Imlygic laikomas gamintojo flakone ir po to švirkšte:
 - tos pačios temperatūros ribos turi būti palaikomos visu laikymo iki vartojimo laikotarpiu;
 - laikymo aplinkos (iki 25 °C) temperatūroje trukmė negali būti ilgesnė kaip 2 valandos 10^6 (1 milijonas) PFV/ml ir 4 valandos 10^8 (100 milijonų) PFV/ml (žr. 1 lentelę);
 - negali būti viršyta 2 lentelėje nurodyta maksimali bendra laikymo trukmė (laikymo trukmė flakone plus laikymo trukmė švirkšte);
- Atitirpinto Imlygic iš naujo užšaldyti negalima. Bet kokį atitirpusį flakone ar švirkšte esantį Imlygic, laikytą ilgiau nei nurodyta toliau, reikia išmesti.

1 lentelė. Maksimali atitirpinto Imlygic laikymo švirkšte trukmė

	10^6 (1 milijonas) PFV/ml	10^8 (100 milijonų) PFV/ml
Nuo 2 °C iki 8 °C	8 valandos	8 valandos
Iki 25 °C	2 valandos	4 valandos

2 lentelė. Maksimali bendra atitirpinto Imlygic laikymo trukmė (laikymo trukmė flakone plus laikymo trukmė švirkšte)

	10^6 (1 milijonas) PFV/ml	10^8 (100 milijonų) PFV/ml
Nuo 2 °C iki 8 °C	24 valandos	1 savaitė (7 dienos)
Iki 25 °C	12 valandų	24 valandos

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvertotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti laikantis įstaigos genetiškai modifikuotų organizmų gairių reikalavimų arba atitinkamai kaip biologiškai pavojingas atliekas.