

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań
Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Talimogen laherparepwek jest atenuowanym wirusem opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) otrzymywanym przez czynnościową delecję 2 genów (ICP34.5 i ICP47) oraz wprowadzenie sekwencji kodującej dla ludzkiego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) (patrz punkt 5.1).

Talimogen laherparepwek wytwarzany jest w komórkach linii Vero metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 1 ml produktu leczniczego Imlygic o stężeniu nominalnym wynoszącym 1 x 10⁶ (1 milion) jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml.

Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 1 ml produktu leczniczego Imlygic o stężeniu nominalnym wynoszącym 1 x 10⁸ (100 milionów) jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka o objętości 4 ml zawiera około 30 mg (1,3 mmol) sodu i 80 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty do półprzezroczystego płyn powstały po rozmrożeniu produktu zamrożonego.

W roztworze mogą być widoczne białe, różnokształtne cząstki zawierające wirusa.

Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań

Półprzezroczysty do nieprzejrzystego płyn powstały po rozmrożeniu produktu zamrożonego.

W roztworze mogą być widoczne białe, różnokształtne cząstki zawierające wirusa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imlygic jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych (stadium IIIB, IIIC i IVM1a) bez zajęcia kości, mózgu, płuc lub innych narządów wewnętrznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie talimogenem laherparepwek powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem kompetentnego lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Pacjentom leczonym produktem Imlygic należy przekazać kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz poinformować o ryzyku związanym z produktem Imlygic (patrz również ulotka dla pacjenta).

Dawkowanie

Imlygic jest dostępny w fiolkach o pojemności 1 ml przeznaczonych do jednorazowego wykorzystania, w dwóch różnych stężeniach:

- 10^6 (1 milion) PFU/ml - wyłącznie dawka początkowa.
- 10^8 (100 milionów) PFU/ml - wszystkie następne dawki.

Całkowita objętość wstrzyknięcia podawanego podczas każdej sesji leczenia nie powinna być większa niż 4 ml. Zalecana dawka początkowa to maksymalnie 4 ml produktu Imlygic o stężeniu 10^6 (1 milion) PFU/ml. W następnych dawkach należy podawać maksymalnie 4 ml produktu Imlygic o stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml.

Zalecany schemat dawkowania produktu Imlygic przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Zalecany schemat dawkowania produktu Imlygic

Sesja leczenia	Odstęp między sesjami	Maksymalna całkowita objętość wstrzyknięcia	Stężenie dawki	Klasyfikacja zmian pod względem pierwszeństwa leczenia
Pierwsza	-	Do 4 ml	10^6 (1 milion) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Najpierw wstrzyknąć produkt w zmianę(-y) największą(-e).• Pozostałe zmiany należy ostrzykiwać w kolejności określonej na podstawie rozmiarów, do momentu podania maksymalnej objętości wstrzyknięcia.

Sesja leczenia	Odstęp między sesjami	Maksymalna całkowita objętość wstrzyknięcia	Stężenie dawki	Klasyfikacja zmian pod względem pierwszeństwa leczenia
Druga	3 tygodnie po pierwszym podaniu	Do 4 ml	10^8 (100 milionów) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Najpierw należy wstrzyknąć produkt we wszystkie nowe zmiany (które mogły powstać po pierwszym podaniu). Pozostałe zmiany należy ostrzykiwać w kolejności określonej na podstawie rozmiarów, do momentu podania maksymalnej objętości wstrzyknięcia.
Wszystkie następne sesje leczenia (także w przypadku wznowienia leczenia)	2 tygodnie po poprzednim podaniu	Do 4 ml	10^8 (100 milionów) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Najpierw należy wstrzyknąć produkt we wszystkie nowe zmiany (które mogły powstać po poprzednim podaniu). Pozostałe zmiany należy ostrzykiwać w kolejności określonej na podstawie rozmiarów, do momentu podania maksymalnej objętości wstrzyknięcia.

Sposób określania objętości dawki produktu Imlygic (przypadającej na zmianę)

Objętość roztworu produktu Imlygic wstrzykiwana w każdą zmianę zależy od wielkości zmiany i należy ją ustalić zgodnie z wytycznymi podanymi w tabeli 2. Całkowita objętość wstrzyknięcia podawanego podczas każdej sesji leczenia nie powinna być większa niż 4 ml.

Tabela 2 Wybór objętości wstrzyknięcia produktu Imlygic w zależności od wielkości zmiany

Wielkość zmiany (najdłuższy wymiar)	Imlygic objętość wstrzyknięcia
> 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
$\leq 0,5$ cm	do 0,1 ml

Przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie mogą powiększyć się istniejące zmiany lub mogą pojawić się nowe zmiany. Dopóki obecne są zmiany nadające się do ostrzykiwania należy podawać Imlygic co najmniej przez 6 miesięcy, chyba że zdaniem lekarza leczenie produktem Imlygic nie przynosi pacjentowi korzyści lub konieczne jest inne leczenie.

Jeśli po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi pojawią się nowe zmiany i jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent odniesie korzyści z leczenia, leczenie produktem Imlygic będzie można podjąć ponownie.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Imlygic u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę talimogenu laherparepwek. Jednakże, modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek nie jest konieczna.

Sposób podawania

Imlygic należy podawać we wstrzyknięciach bezpośrednio do zmian skórnych, podskórnych i (lub) w węzłach chłonnych, które są widoczne, wyczuwalne palpacyjnie lub możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym.

W razie przypadkowego narażenia personelu medycznego na kontakt z produktem leczniczym Imlygic - patrz punkty 4.4 i 6.6.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego, które mają obniżoną odporność lub są w ciąży nie powinny podawać produktu Imlygic. Powinny unikać bezpośredniego kontaktu z miejscem wstrzyknięcia produktu Imlygic i z płynami ustrojowymi leczonych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Imlygic należy przygotowywać i podawać zgodnie z poniższymi instrukcjami:

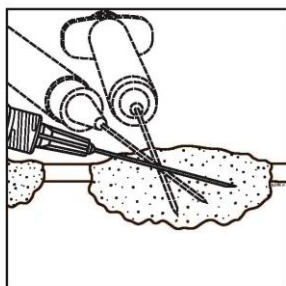
Postępowanie przed wykonaniem wstrzyknięcia

- Zawartość fiolki (fiolek) z produktem Imlygic rozmrozić w temperaturze pokojowej. Rozmrożony produkt Imlygic może być przechowywany przed podaniem (patrz punkt 6.3).
- Do strzykawki pobrać z fiolki żadaną ilość produktu Imlygic stosując zasady aseptyki. Zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 22-26 G.
- Miejsce wstrzyknięcia można przygotować, aplikując miejscowo środek znieczulający. Środek znieczulający można również podać we wstrzyknięciach na obrzeżach zmiany chorobowej, nie należy jednak wstrzykiwać go bezpośrednio w zmianę.
- Skórę w miejscu zmiany i wokół niej należy odkazić gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

Wykonanie wstrzyknięcia

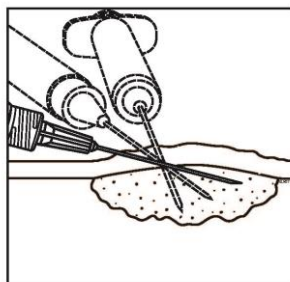
- Produkt Imlygic należy wstrzyknąć bezpośrednio do zmian skórnych, podskórnych i (lub) zmian w węzłach chłonnych, które są widoczne, wyczuwalne palpacyjnie lub możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym.
- W przypadku każdej zmiany objętość wstrzyknięcia należy określić według wytycznych podanych w tabeli 2 powyżej.
- Produkt Imlygic należy wstrzykiwać w obrębie zmiany techniką promieniową polegającą na wprowadzeniu igły podczas jednego wkłucia maksymalnie na zewnątrz leczonego obszaru, delikatnym wycofaniu igły i obróceniu jej pod innym kątem, aby ponowić wstrzyknięcie, co umożliwi równomierne i całkowite rozprowadzenie produktu. W przypadku zmian o promieniu większym od maksymalnego zasięgu igły, można wykonać wiele seryjnych wkłuć.

Zmiany skórne



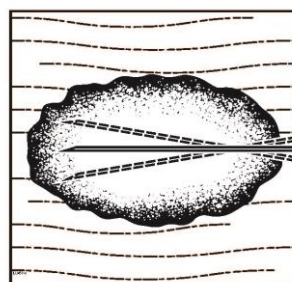
Rysunek 1.
Wykonanie wstrzyknięcia do zmian skórnych

Zmiany podskórne



Rysunek 2.
Wykonanie wstrzyknięcia do zmian podskórnych

Zmiany w węzłach chłonnych



Rysunek 3.
Wykonanie wstrzyknięcia do zmian w węzłach chłonnych

- Imlygic rozprowadzić równomiernie i całkowicie w obrębie zmiany, wycofując igłę bez wyjmowania jej ze zmiany. Wstrzykując pozostałą dawkę produktu Imlygic należy zmieniać kierunek wprowadzania igły tyle razy, ile to będzie konieczne. Powtarzać czynność, dopóki cała dawka nie zostanie równomiernie rozprowadzona.
- Igłę należy wyjąć ze zmiany powoli, aby uniknąć wycieku lub rozprysnięcia produktu Imlygic w miejscu wkłucia.
- Powyższe czynności należy powtórzyć kolejno, podając lek do innej zmiany. Zawsze należy wymienić igłę po wyjęciu jej ze zmiany chorobowej, a przed podaniem wstrzyknięcia do innej zmiany.

Postępowanie po wykonaniu wstrzyknięcia

- Miejsce wstrzyknięcia należy uciskać jałowym gazikiem przez co najmniej 30 sekund.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia i wokół niego należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem, a na ostrzykniętą zmianę należy założyć opatrunek absorpcyjny i okluzyjny.

Utylizacja

Wszystkie materiały, które miały styczność z produktem Imlygic (np. fiolkę, strzykawkę, igłę, waciki lub gaziki), należy zutylizować zgodnie z procedurami obowiązującymi w danej placówce (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- U pacjentów, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość na talimogen laherparepwek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- U pacjentów z silnie obniżoną odpornością (np. z ciężkimi wrodzonymi lub nabytymi niedoborami odporności komórkowej i (lub) humoralnej) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci uprzednio leczeni

Dane dotyczące skuteczności produktu Imlygic stosowanego w leczeniu drugiego rzutu lub kolejnych rzutów są ograniczone.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Nie przeprowadzono badań produktu Imlygic u pacjentów z obniżoną odpornością. Na podstawie danych z badań na zwierzętach ustalono, że u pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności ryzyko rozwoju rozsianego zakażenia wirusem opryszczki jest zwiększone. Osoby te nie powinny być leczone produktem Imlygic (patrz punkty 4.3 i 5.3). Do rozwoju rozsianego zakażenia wirusem opryszczki może również dojść u osób z obniżoną odpornością (np. u pacjentów z HIV/AIDS, białaczką, chłoniakiem, pospolitym zmiennym niedoborem odporności albo osób wymagających przewlekłego

stosowania steroidów w dużych dawkach lub innych leków immunosupresyjnych). Przed podaniem produktu Imlygic tym osobom należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Przypadkowa ekspozycja na Imlygic

Przypadkowa ekspozycja może prowadzić do transmisji czynnika infekcyjnego z produktu Imlygic i rozwoju zakażenia wirusem opryszczki. Osoby należące do fachowego personelu medycznego oraz osoby utrzymujące bliski kontakt z chorymi (np. współlokatorzy, opiekunowie, partnerzy seksualni lub osoby śpiące w tym samym łóżku) powinny unikać bezpośredniej styczności z ostrykiwanymi zmianami lub płynami ustrojowymi leczonych pacjentów w całym okresie leczenia i maksymalnie przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku (patrz punkt 6.6). Zgłaszano przypadki zakłucia igłą fachowych pracowników opieki zdrowotnej oraz rozprysnięcia roztworu podczas przygotowywania i podawania produktu Imlygic.

Kobiety w ciąży i osoby z obniżoną odpornością utrzymujące bliski kontakt z chorymi nie powinny zmieniać im opatrunków ani oczyszczać miejsca wstrzyknięcia. Kobiety w ciąży, noworodki i osoby z obniżoną odpornością powinny unikać narażenia na kontakt z potencjalnie skażonym materiałem.

Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni upewnić się, że pacjenci będą w stanie przestrzegać wymogu, aby miejsca wstrzyknięcia produktu były pokryte opatrunkiem okluzyjnym (patrz punkt 6.6). Pacjentom należy także zalecić, aby nie dotykali ani nie drapali miejsc wstrzyknięcia ze względu na możliwość nieumyślnego przeniesienia produktu Imlygic w inne okolice ciała lub na osoby bliskie.

Chociaż nie wiadomo czy Imlygic może być przenoszony podczas kontaktów płciowych, możliwość przeniesienia HSV-1 typu dzikiego w czasie kontaktów płciowych jest znanym faktem. Pacjentom należy zalecić stosowanie prezerwatyw lateksowych w czasie stosunków płciowych, aby zapobiec ewentualnemu przeniesieniu produktu Imlygic. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia produktem Imlygic (patrz punkt 4.6).

Opiekunom należy zalecić używanie rękawic ochronnych podczas zakładania lub zmiany opatrunków okluzyjnych oraz stosowanie środków bezpieczeństwa dotyczących utylizacji zużytych opatrunków i artykułów sanitarnych (patrz punkty 4.2 i 6.6).

W razie przypadkowej ekspozycji na Imlygic należy dokładnie umyć skórę w miejscu kontaktu z produktem, wodą z mydłem i (lub) środkiem dezynfekcyjnym. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia wirusem opryszczki, należy zgłosić się do lekarza. Talimogen laherparepwek jest wrażliwy na acyklowir. W przypadku wystąpienia zmian o charakterystyce opryszczki pacjentowi, osoby utrzymujące bliski kontakt z pacjentami lub pracownicy opieki zdrowotnej będą mogli poddać się badaniom kontrolnym w celu dokładniejszej identyfikacji zakażenia. Badania te przeprowadzi podmiot odpowiedzialny.

Zakażenie wirusem opryszczki u pacjentów leczonych produktem Imlygic

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczkę wargową i opryszczkowe zapalenie rogówki) u pacjentów leczonych produktem Imlygic. Przewiduje się, że objawy miejscowego lub układowego zakażenia potencjalnie związanego ze stosowaniem produktu Imlygic będą podobne do objawów wywoływanych przez HSV-1 typu dzikiego.

Wiadomo, że u osób zakażonych HSV-1 typu dzikiego istnieje dożywotnie ryzyko rozwoju objawowego zakażenia opryszczkowego w wyniku reaktywacji utajonej postaci HSV-1 typu dzikiego. Należy wziąć pod uwagę możliwość rozwoju objawowego zakażenia opryszczkowego w wyniku reaktywacji wirusa po podaniu produktu Imlygic.

Pacjentom, u których doszło do rozwoju zakażenia wirusem opryszczki, należy zalecić przestrzeganie standardowych zasad higieny, aby zapobiec transmisji wirusa.

Talimogen laherparepwek jest wrażliwy na acyklowir. Przed podaniem acyklowiru lub innych leków przeciwwirusowych wskazanych do stosowania w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Imlygic. Leki te mogą osłabić skuteczność produktu Imlygic, jeśli są podawane ogólnie lub miejscowo bezpośrednio w miejscu wstrzyknięcia.

Zapalenie tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia

Po leczeniu produktem Imlygic może wystąpić martwica tkanek lub owrzodzenie w miejscu zmiany nowotworowej. Zgłaszano przypadki zapalenia tkanki podskórnej i ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego. Zaleca się staranną pielęgnację rany oraz stosowanie środków ostrożności zapobiegających rozprzestrzenianiu się zakażenia, zwłaszcza jeśli w wyniku martwicy tkanek powstaną otwarte rany.

Oslabienie procesu gojenia w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych zgłaszano możliwość osłabienia procesu gojenia w miejscu wstrzyknięcia. Leczenie produktem Imlygic może zwiększyć ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran u pacjentów z czynnikami ryzyka (np. po napromienianiu miejsca wstrzyknięcia lub ze zmianami zlokalizowanymi w miejscach słabo unaczynionych).

W przypadku uporczywie utrzymującego się zakażenia lub opóźnienia procesu gojenia ran, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia produktem Imlygic należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Zaburzenia o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania zaburzeń o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia kłębuszków nerkowych, zapalenia naczyń, zapalenia płuc, nasilenia łuszczycy i bielactwa u pacjentów leczonych produktem Imlygic.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, a także przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia produktem Imlygic u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia o podłożu immunologicznym, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Nowotwór z komórek plazmatycznych w miejscu wstrzyknięcia

Istnieją doniesienia o przypadkach rozwoju nowotworów z komórek plazmatycznych w pobliżu miejsca wstrzyknięcia po podaniu produktu Imlygic. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oraz u osób, u których w trakcie leczenia doszło do rozwoju nowotworu z komórek plazmatycznych, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Obturacyjne zaburzenia dróg oddechowych

Zgłaszano przypadki obturacyjnych zaburzeń dróg oddechowych po leczeniu produktem Imlygic. Należy zachować ostrożność wykonując wstrzyknięcia w zmiany znajdujące się w pobliżu głównych dróg oddechowych.

Pacjenci z seronegatywnym statusem HSV-1

U pacjentów, u których w okresie początkowym nie wykazano przeciwciał anty-HIV-1 (seronegatywnych), zgłaszano częstsze występowanie gorączki, dreszczy i objawów grypopodobnych niż u pacjentów początkowo seropozytywnych, zwłaszcza w okresie 6 pierwszych sesji leczenia (patrz punkt 4.8).

Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy zawiera 80 mg sorbitolu (E420) w dawce o objętości 4 ml. Należy uwzględnić efekt sumowania się jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i sorbitolu (lub fruktozy) pochodzącego z diety.

Produkt leczniczy zawiera około 30 mg sodu w dawce o objętości 4 ml, co stanowi 1,5% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu u dorosłych, wynoszącego 2 g.

Możliwość monitorowania produktu Imlygic

Aby ułatwić monitorowanie biologicznych produktów leczniczych, należy zapisać lub wyraźnie określić nazwę handlową i numer serii podawanego produktu w dokumentacji pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Imlygic. Acyklowir i inne leki przeciwwirusowe mogą osłabić skuteczność produktu leczniczego Imlygic, jeśli są podawane ogólnie lub miejscowo bezpośrednio w miejscu wstrzyknięcia. Przed podaniem acyklowiru lub innych leków przeciwwirusowych wskazanych do stosowania w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki, należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Imlygic.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/zapobieganie ciąży

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia produktem Imlygic.

Należy pouczyć wszystkich pacjentów, aby podczas kontaktów płciowych używali lateksowych prezerwatyw w celu ochrony przed przeniesieniem produktu Imlygic (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań talimogenu laherparepwek u kobiet w ciąży.

W przypadku zakażenia kobiety ciężarnej HSV-1 typu dzikiego (infekcja pierwotna lub reaktywacja zakażenia) istnieje możliwość przedostania się wirusa przez barierę łożyskową, a także ryzyko transmisji w czasie porodu w związku ze zjawiskiem wydzielania/wydalania wirusa. Zakażenie HSV-1 typu dzikiego wiązało się z występowaniem poważnych działań niepożądanych, w tym niewydolności wielonarządowej i zgonu w wyniku zarażenia płodu lub noworodka wirusem opryszczki typu dzikiego. Pomimo braku danych klinicznych dotyczących występowania zakażeń po podaniu talimogenu laherparepwek u kobiet w ciąży, istnieje prawdopodobieństwo zagrożenia płodu lub noworodka w przypadku zadziałania talimogenu laherparepwek w taki sam sposób. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu produktu na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). W ramach ostrożności najlepiej jest unikać stosowania talimogenu laherparepwek w czasie ciąży.

Możliwe jest szerzenie się czerniaka złośliwego w postaci przerzutów drogą przezłożyskową. Mechanizm działania talimogenu laherparepwek polega na przenikaniu do wnętrza komórek nowotworowych i replikacji wirusa w tkance nowotworowej, dlatego istnieje ryzyko ekspozycji płodu na talimogen laherparepwek poprzez kontakt z tkanką nowotworową przechodzącą przez łożysko.

Jeśli Imlygic stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeśli podczas stosowania leku kobieta zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu i (lub) noworodka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talimogen laherparepwek przedostaje się do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować ze stosowania produktu Imlygic lub przerwać terapię tym produktem po rozważeniu korzyści dla dziecka związanych z karmieniem piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących oceny wpływu talimogenu laherparepwek na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Talimogen laherparepwek może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych jak zawroty głowy i stan splątania (dezorientacji) (patrz punkt 4.8), pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn dopóki nie uzyskają pewności, że talimogen laherparepwek nie wywołuje u nich niekorzystnych skutków.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu Imlygic oceniano w badaniu podstawowym, w którym 292 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu Imlygic (patrz punkt 5.1). Mediana czasu ekspozycji na Imlygic wynosiła 23 tygodnie (5,3 miesiąca). Dwudziestu sześciu (26) pacjentów otrzymywało Imlygic co najmniej przez rok.

Do działań niepożądanych najczęściej ($\geq 25\%$) zgłaszanych u pacjentów leczonych produktem Imlygic należały: zmęczenie (50,3%), dreszcze (48,6%), gorączka (42,8%), nudności (35,6%), objawy grypopodobne (30,5%) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia (27,7%). W 98% przypadków te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym stopnia 3., lub wyższego było zapalenie tkanki podskórnej (2,1%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych porównujących zastosowanie produktu Imlygic u pacjentów z czerniakiem do zastosowania GM-CSF oraz zgłoszeń w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstość występowania określa się w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z czerniakiem oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie tkanki łącznej*, opryszczka wargowa
Niezbyt często	Zakażenie w miejscu nacięcia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Ból w miejscu guza, zakażenie zmiany nowotworowej
Niezbyt często	Plazmocytoma w miejscu wstrzyknięcia*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Obrzęki obwodowe
Często	Niedokrwistość

Zaburzenia układu odpornościowego	
Często	Zdarzenia o podłożu immunologicznym ^{†*}
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Stan splątania, lęk, depresja, zawroty głowy, bezsenność
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Ból ucha
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, zaczerwienie skóry twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel
Często	Duszność, ból gardła, infekcje górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	Obturacyjne zaburzenia dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Wymioty, biegunka, zaparcie, nudności
Często	Ból brzucha, dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Bielactwo, wysypka, zapalenie skóry
Niezbyt często	Ziarniniakowe zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból mięśni, ból stawów, ból kończyny
Często	Ból pleców, ból w pachwinie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Objawy grypopodobne*, gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból, odczyn w miejscu wstrzyknięcia [§]
Często	Ogólne złe samopoczucie, ból pachy
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Powikłania procesu gojenia ran, wydzielina z rany, stłuczenie, ból podczas zabiegu

[§] Do odczynów w miejscu wstrzyknięcia zalicza się: bardzo często - ból w miejscu wstrzyknięcia, często - rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, obecność wydzieliny, wydzielina w miejscu wstrzyknięcia, niezbyt często - nadmierne ciepło w miejscu wstrzyknięcia.

[†] Zdarzenia o podłożu immunologicznym obejmują: nietypowe postacie zapalenia naczyń, zapalenie płuc, nasilenie zmian łuszcycowych oraz zapalenie kłębuszków nerkowych.

* Patrz opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia o podłożu immunologicznym

W głównym badaniu klinicznym zgłoszono występowanie zdarzeń o podłożu immunologicznym, w tym jeden przypadek nasilenia zmian łuszcycowych u pacjenta z łuszcycą w wywiadzie, jeden przypadek zapalenia płuc u pacjenta z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, jeden przypadek zapalenia naczyń oraz dwa przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek, z których jeden wystąpił pod postacią ostrej niewydolności nerek.

Nowotwór z komórek plazmatycznych

W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek nowotworu z komórek plazmatycznych w miejscu wstrzyknięcia u pacjenta, u którego stwierdzono obecność szpiczaka plazmocytozy.

Zapalenie tkanki łącznej

W głównym badaniu klinicznym (badanie 005/05) odnotowano przypadki zapalenia tkanki łącznej, niektóre z nich były uważane jako ciężkie zdarzenia niepożądane. Jednakże, w żadnym przypadku nie spowodowały one konieczności całkowitej rezygnacji z leczenia produktem Imlygic. Zaleca się staranną pielęgnację rany oraz stosowanie środków ostrożności zapobiegających rozprzestrzenianiu się zakażenia zwłaszcza, jeśli w wyniku martwicy tkanek powstaną otwarte rany.

Objawy grypopodobne

U 90% pacjentów leczonych produktem Imlygic występowały objawy grypopodobne. Gorączka, dreszcze i dolegliwości grypopodobne, które mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia produktem Imlygic, zazwyczaj ustępowały w ciągu 72 godzin. Incydenty tego rodzaju zgłaszano częściej w ciągu 6 pierwszych terapii, zwłaszcza u pacjentów, u których w okresie początkowym nie wykazano zakażenia HSV-1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia klinicznego związanego z przedawkowaniem produktu Imlygic. W badaniach klinicznych podawano produkt w dawkach dochodzących do 4 ml raz na 2 tygodnie w stężeniu roztworu wynoszącym 10^8 PFU/ml i nie wykazano żadnych objawów toksyczności wymagających ograniczenia dawki. Nie określono maksymalnej dawki produktu Imlygic, którą można bezpiecznie podać. W przypadku podejrzewania przedawkowania lub przypadkowego podania produktu dożylnie, należy zastosować leczenie objawowe, np. acyklowir lub inne leki przeciwwirusowe (patrz punkt 4.4) i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L01XX51.

Mechanizm działania

Talimogen laherparepwek jest onkolitycznym wirusem będącym pochodną HSV-1, stosowanym w immunoterapii przeciwnowotworowej. Talimogen laherparepwek został zmodyfikowany w taki sposób, by umożliwić jego replikację w komórkach nowotworowych i wytwarzanie ludzkiego białka GM-CSF o właściwościach immunostymulujących. Talimogen laherparepwek powoduje śmierć komórek nowotworowych i uwolnienie antygenów nowotworowych. Uważa się, że wraz z GM-CSF pobudza ogólnoustrojową przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną i odpowiedź efektorowych limfocytów T. Myszy, u których po leczeniu uzyskano całkowitą regresję guza pierwotnego, były odporne na powtórne próby wszczepienia nowotworu.

Modyfikacja cząsteczki HSV-1 w celu uzyskania talimogenu laherparepwek polega między innymi na delecji ICP34.5 oraz ICP47. Antywirusowa odpowiedź immunologiczna zabezpiecza prawidłowe komórki po zainfekowaniu talimogendem laherparepwek. Wykazano natomiast podatność zmian nowotworowych na uraz oraz obumieranie komórek pod wpływem wirusów HSV-1 pozbawionych ICP34.5, w tym także talimogenu laherparepwek. Delecja ICP47 zapobiega zmniejszeniu gęstości cząsteczek prezentujących antygen i powoduje wzrost ekspresji genu HSV US11, przyspieszając proces replikacji wirusa w komórkach nowotworowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie 005/05

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Imlygic w monoterapii oceniano w porównaniu z podawanym podskórnie GM-CSF w wielonarodowościowym badaniu klinicznym fazy 3. z randomizacją prowadzonym metodą otwartej próby u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIIB, IIIC i IV, niekwalifikującym się do resekcji chirurgicznej. W badaniu mogły uczestniczyć osoby stosujące wcześniej leczenie układowe z powodu czerniaka, ale nie był to wymóg konieczny. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu, przerzutami do kości, z rozległym naciekaniami narządów jamy brzusznej, pierwotnym czerniakiem gałki ocznej lub błon śluzowych, z objawami niedoboru odporności lub stosujących ogólnoustrojowo leki przeciwwirusowe.

Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej produktem Imlygic lub do grupy leczonej GM-CSF (n = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic podawano we wstrzyknięciach bezpośrednio do zmian chorobowych początkowo w stężeniu wynoszącym 10^6 (1 milion) PFU/ml w 1. dniu, później w stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml w 21. dniu, a następnie raz na 2 tygodnie w dawce wynoszącej maksymalnie 4 ml. GM-CSF podawano podskórnie w dawce $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ codziennie przez 14 dni, w sekwencyjnych cyklach rozdzielonych 14-dniową przerwą bez leczenia.

Aby umożliwić wystąpienie opóźnionej reakcji przeciwnowotworowej o podłożu immunologicznym, pacjentów leczono przez co najmniej 6 miesięcy lub do czasu wyeliminowania wszystkich zmian, które można ostrzykiwać. W tym czasie leczenie należało kontynuować pomimo powiększenia rozmiarów istniejących zmian i (lub) pojawienia się nowych zmian, chyba że u pacjenta wystąpiły nietolerowane objawy toksyczności albo badacz uznał przerwanie leczenia lub zastosowanie innej metody leczenia czerniaka za najlepsze rozwiązanie dla pacjenta. Po 6 miesiącach terapii pacjenci mieli kontynuować leczenie do czasu wykazania znaczącej klinicznie progresji choroby (tj. progresji związanej z pogorszeniem ogólnej sprawności i (lub) konieczności zastosowania innego leczenia według opinii badacza). Pacjentów, u których wykazano odpowiedź po 12 miesiącach, można było leczyć dodatkowo przez maksymalnie 6 miesięcy. W grupie pacjentów wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. intent-to-treat) leczenie trwało średnio 15,76 tygodnia (SD = 15,79) w ramieniu z GM-CSF i 26,83 tygodnia (SD = 18,39) w ramieniu z produktem Imlygic. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie (DRR, ang. durable response rate) [zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których wykazano odpowiedź całkowitą (CR, ang. complete response) lub odpowiedź częściową (PR, ang. partial response) utrzymującą się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy] według zaślepionej centralnej oceny odpowiedzi na leczenie. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: całkowity czas przeżycia (OS, ang. overall survival), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. overall response rate) [PR+CR], czas upływający do momentu wykazania odpowiedzi na leczenie, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz czas upływający do momentu wykazania niepowodzenia leczenia (od daty randomizacji do stwierdzenia po raz pierwszy znaczącej klinicznie progresji choroby, po której nie uzyskano odpowiedzi na leczenie; albo do stwierdzenia zgonu pacjenta).

Średni wiek uczestników wynosił 63 (zakres: od 22 do 94) lata; 26,5% spośród nich stanowiły osoby w wieku powyżej 65 lat, a 23,3% osoby w wieku powyżej 74 lat. Większość pacjentów (98%) stanowiły osoby rasy białej (kaukaska grupa etniczna). Pięćdziesiąt siedem procent grupy badanej stanowili mężczyźni, a u 70% uczestników początkowy wynik oceny ogólnej wydolności wg kryteriów ECOG wyniósł 0 punktów. U 22% rekrutowanych pacjentów rozpoznano chorobę w

stadium zaawansowania IV M1c, u 53% pacjentów stosowano wcześniej leczenie z powodu czerniaka, takie jak chemioterapia lub immunoterapia oparta na cytokinach, w uzupełnieniu do resekcji chirurgicznej, terapii adiuwantowej lub radioterapii. U 58% wszystkich osób włączonych do badania w okresie początkowym wykazano seropozytywny wynik testu na obecność zakażenia HSV-1 typu dzikiego, a u 32,6% wykazano wynik seronegatywny; w przypadku pozostałych 9,4% uczestników status serologiczny był nieznan.

Różnica między grupą leczoną produktem Imlygic a grupą otrzymującą GM-CSF w zakresie odsetka trwałej odpowiedzi na leczenie (DRR) w populacji ITT była statystycznie istotna (patrz tabela 4) na korzyść produktu Imlygic.

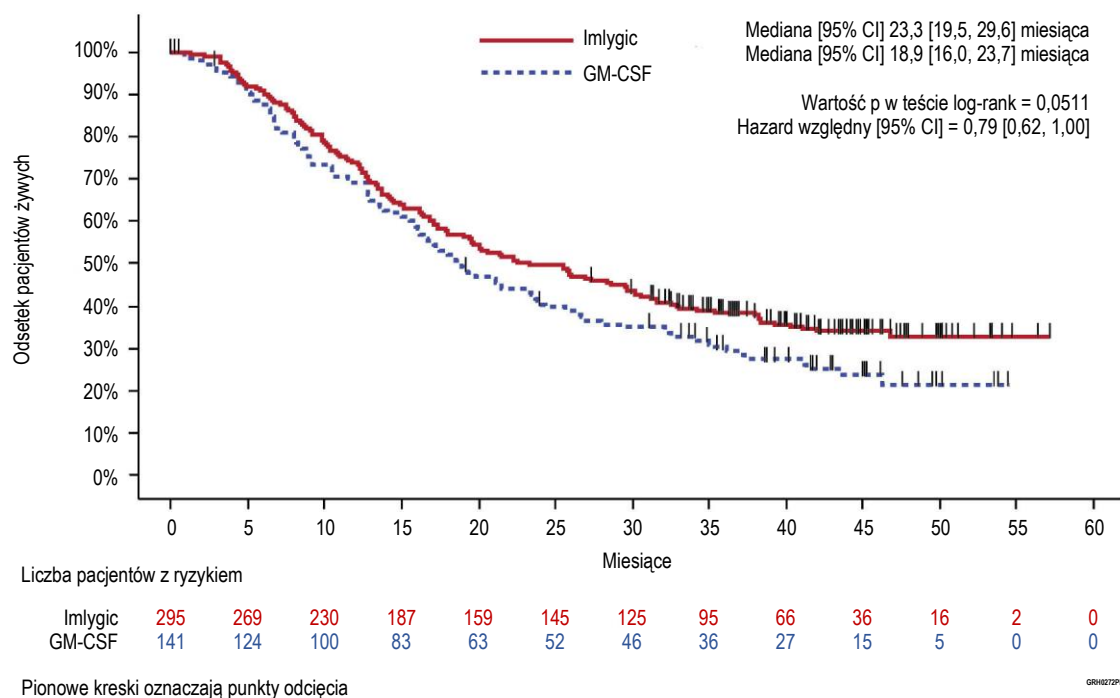
Tabela 4 Podsumowanie wyników badania 005/05 dotyczącego stosowania produktu Imlygic w populacji ITT

	Punkt końcowy badania	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie	Pierwszorzędowy	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0; 4,5)
		Iloraz szans 8,9; (95% CI: 2,7; 29,2) p < 0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (% CR, % PR)	Drugorzędowy	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)
Całkowity czas przeżycia	Drugorzędowy	Mediana 23,3 (95% CI: 19,5; 29,6) miesiąca	Mediana 18,9 (95% CI: 16,0; 23,7) miesiąca
		HR: 0,79; (95% CI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (utrzymująca się odpowiedź podczas ostatniego badania guza)	Drugorzędowy	Nie osiągnięto (zakres: od > 0,0 do > 16,8 miesiąca)	Mediana 2,8 miesiąca (zakres: od > 1,2 do > 14,9 miesiąca)
		HR: 0,46; (95% CI: 0,35; 0,60)	
Czas do wystąpienia odpowiedzi (mediana)	Drugorzędowy	4,1 miesiąca	3,7 miesiąca
Czas do momentu stwierdzenia niepowodzenia leczenia (mediana)	Drugorzędowy	8,2 miesiąca (95% CI: 6,5; 9,9)	2,9 miesiąca (95% CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95% CI: 0,32; 0,54)	

U 56 osób (72%) spośród pacjentów leczonych produktem Imlygic i odpowiadających na leczenie odpowiedź nadal utrzymywała się w momencie przeprowadzenia analizy pierwszorzędowej. U 42 osób (54%) odpowiadających na leczenie obserwowano powiększenie się rozmiaru istniejących zmian chorobowych o $\geq 25\%$ i (lub) pojawienie się nowych zmian przed uzyskaniem odpowiedzi.

W analizie dotyczącej ogólnoustrojowego działania produktu Imlygic, u 27 spośród 79 osób (34,2%) wykazano zmniejszenie ogółem o $\geq 50\%$ zmian zlokalizowanych poza narządami jamy brzusznej, do których nie wstrzyknięto produktu Imlygic, a u 8 spośród 71 pacjentów (11,3%) wykazano zmniejszenie ogółem o $\geq 50\%$ zmian w narządach jamy brzusznej, do których nie wstrzyknięto produktu Imlygic.

Rysunek 4. Krzywa Kaplana i Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (populacja ITT)



Nie wykazano różnic w wynikach oceny bezpieczeństwa ani skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi osobami dorosłymi.

Analizy badawcze

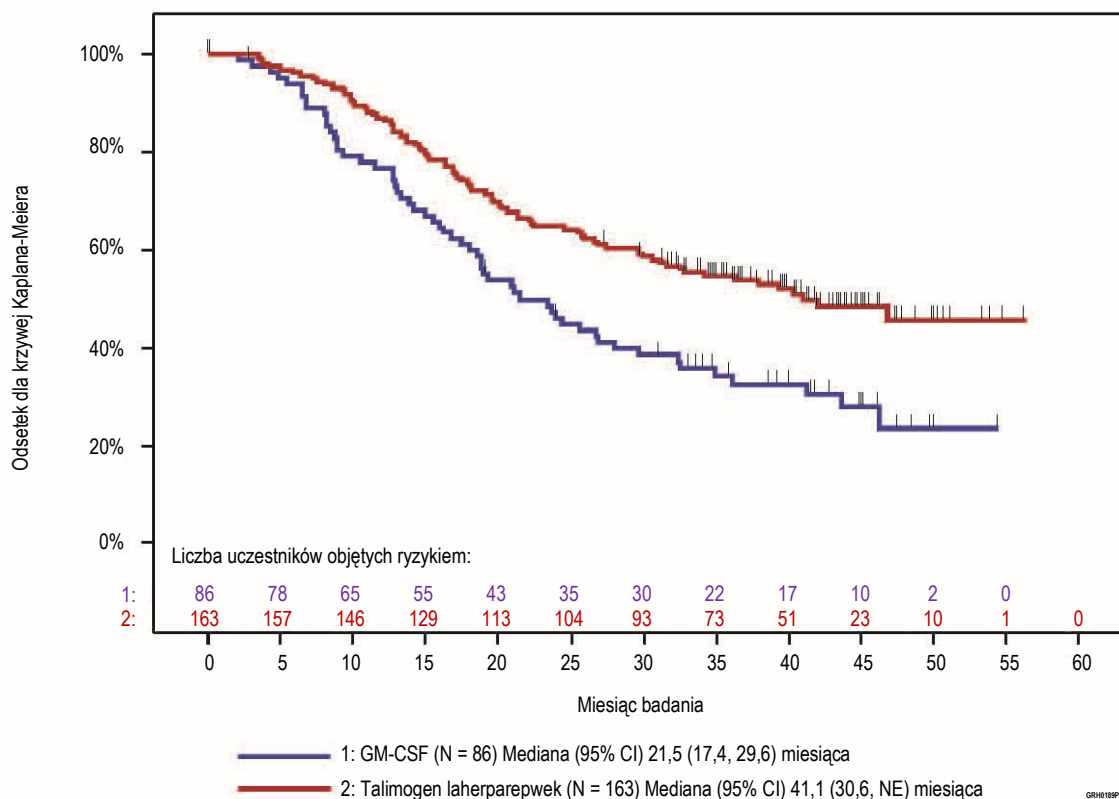
Przeprowadzono również badawcze analizy DRR i całkowitego czasu przeżycia w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania choroby (patrz rysunek 5 i tabela 5). Choć badanie podstawowe nie miało mocy statystycznej wystarczającej do oceny skuteczności w tych podgrupach pacjentów, osoby, u których nie stwierdzono naciekania narządów jamy brzusznej, odniosły większą korzyść z leczenia produktem Imlygic niż osoby ze zmianami bardziej zaawansowanymi.

Tabela 5 Podsumowanie wyników analizy badawczej w podgrupach przeprowadzonej w ramach badania 005/05 dotyczącego produktu Imlygic

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (ryzyko względne)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic w porównaniu z GM-CSF
Stopień [§] IIIB/IIIC/ stopień IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95% CI: 0,40; 0,80);
Stopień [§] 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);

[§] Klasyfikacja stopnia zaawansowania wg. AJCC (American Joint Committee on Cancer), wyd. VI.

Rysunek 5. Krzywa Kaplana Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w obu grupach badanych w przypadku choroby w stopniu zaawansowania IIIB/IIIC/IVM1a (badawcza analiza w podgrupach)



Pionowe kreski oznaczają punkty odcięcia
 NE – niemożliwy do oszacowania.

Ze względu na badawczy charakter analizy i na podstawie aktualnych dowodów nie ustalono, że stosowanie produktu Imlygic wpływa na całkowity czas przeżycia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Imlygic w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w czerniaku (informacje dotyczące stosowania produktu u dzieci i młodzieży podano w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Talimogen laherparepwek jest zdolnym do replikacji genetycznie zmodyfikowanym wirusem HSV-1. W związku z tym jego farmakokinetyka i biodystrybucja zależy od miejsca wstrzyknięcia, wybiórczej replikacji w zmianie nowotworowej i uwalniania z komórek tkanki nowotworowej.

Wchłanianie

Po miejscowym wstrzyknięciu do zmiany nowotworowej talimogen laherparepwek wychwytywany jest przez receptory HSV-1 znajdujące się na komórkach nowotworowych i prawidłowych. Ze względu na to, że talimogen laherparepwek jest wstrzykiwany bezpośrednio doogniskowo i tam replikuje, biodostępność i stężenie talimogenu laherparepwek w krążeniu systemowym nie są predyktorami aktywności leku – z tego powodu nie były one badane.

Metabolizm/eliminacja

Talimogen laherparepwek jest zasadniczo usuwany z organizmu przez mechanizmy obronne gospodarza (np. w procesie autofagocytozy i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej). Talimogen laherparepwek jest rozkładany w procesach katabolicznych w sposób typowy dla endogennych białek i DNA. Tak jak w przypadku innych zakażeń HSV-1 typu dzikiego, w ciele komórek nerwowych nerwów zaopatrujących miejsce wstrzyknięcia produktu może przetrwać materiał DNA talimogenu laherparepwek w formie utajonej (latentnej). W związku z tym nie można wykluczyć występowania utajonego zakażenia spowodowanego przez talimogen laherparepwek.

Biodystrybucja (w organizmie) i zjawisko wydzielania/wydalania wirusa

Materiał DNA talimogenu laherparepwek oznaczano ilościowo metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR) o bardzo dużej czułości i swoistości. Jednak wyniki tych oznaczeń mogą nie korelować z zakaźnością wirusa. Talimogen laherparepwek oznaczano również ilościowo za pomocą testu zakaźności wirusa w wybranych próbkach pobranych od pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych w miejscu wstrzyknięcia, a w niektórych przypadkach w potencjalnych zmianach opryszczkowych.

Dane kliniczne dotyczące biodystrybucji, eliminacji i wydzielania/wydalania wirusa

W badaniu dotyczącym leczenia czerniaka przeprowadzana jest ocena biodystrybucji i wydzielania/wydalania talimogenu laherparepwek po podaniu produktu bezpośrednio do zmian chorobowych. Na podstawie wyników międzyokresowej analizy danych 30 pacjentów wykazano, że DNA talimogenu laherparepwek było wykrywane przemijająco w niskich stężeniach we krwi u 90% pacjentów i w moczu u 20% pacjentów uczestniczących w badaniu. Odsetek pacjentów, u których wykazano wykrywalną ilość DNA talimogenu laherparepwek we krwi i w moczu, był najwyższy w drugim cyklu leczenia. DNA talimogenu laherparepwek wykryto w próbkach pobranych z ostrzykiwanych zmian u około 90% pacjentów. Jednak tylko u 14% pacjentów w teście dawki zakaźnej dla 50% komórek hodowli (TCID₅₀) wykryto obecność wirusa o potencjale zakaźnym, przy czym we wszystkich przypadkach w ciągu 8 dni po podaniu leku. U 17% pacjentów wykryto obecność DNA talimogenu laherparepwek na zewnętrznej powierzchni opatrunku okluzyjnego; u żadnego pacjenta nie wykryto obecności zakaźnych wirusów. Tylko w jednej spośród próbek pobranych podczas badania z jamy ustnej wykryto obecność DNA talimogenu laherparepwek; w żadnej próbce nie wykryto zakaźnego wirusa.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki talimogenu laherparepwek w szczególnych grupach pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Talimogen laherparepwek podawany jednorazowo lub wielokrotnie we wstrzyknięciach podskórnych, dożylnych lub bezpośrednio do zmian chorobowych w dawkach dochodzących do 4×10^8 PFU/kg lub 10^7 PFU/dawkę (60-krotnie przekraczających najwyższą proponowaną dawkę kliniczną) był dobrze tolerowany u myszy, szczurów i psów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono żadnych zmian neuropatologicznych ani neurologicznych zdarzeń niepożądanych. W badaniu *in vivo* dotyczącym podawania wstrzyknięć domózgowo wykazano 10 000-krotnie mniejszą wirulencję talimogenu laherparepwek w układzie nerwowym w porównaniu z dawką HSV-1 typu dzikiego powodującą śmierć myszy w 50% przypadków.

Talimogenem laherparepwek w dawce 2×10^8 PFU/kg (30-krotnie przekraczającej najwyższą proponowaną dawkę kliniczną) ostrzykiwano różne ksenograficzne przeszczepy nowotworowo zmienionej tkanki u myszy z niedoborem odporności (nagich i SCID). Śmiertelne układowe zakażenie wirusowe obserwowano maksymalnie u 20% myszy nagich (głównie z niedoborem funkcji limfocytów T) i u 100% myszy SCID (pozbawionych zarówno limfocytów T, jak i B).

We wszystkich badaniach śmiertelne, rozsiane zakażenia wirusowe obserwowano u 14% myszy nagich po leczeniu talimogenem laherparepek w dawkach 10- do 100-krotnie większych od dawek powodujących 100% śmiertelność osobników zakażonych HSV-1 typu dzikiego.

Mutagenność

Nie oceniano genotoksyczności talimogenu laherparepek w długoterminowych badaniach u zwierząt ani u ludzi. HSV-1 typu dzikiego nie jest wbudowywany w genom gospodarza, dlatego ryzyko mutageny indukowanej w wyniku insercji DNA talimogenu laherparepek jest nieistotne.

Rakotwórczość

Nie oceniano rakotwórczości talimogenu laherparepek w długoterminowych badaniach u zwierząt ani u ludzi. Jednak dostępne dane dotyczące talimogenu laherparepek i HSV-1 typu dzikiego nie wskazują na ryzyko rakotwórczego działania u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa

Nie stwierdzono wpływu na tkanki żeńskich ani męskich narządów rozrodczych u myszy po podaniu produktu dorosłym osobnikom w dawkach dochodzących do 4×10^8 PFU/kg (60-krotnie wyższych niż maksymalna dawka kliniczna w przeliczeniu na PFU/kg). Nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu po podaniu talimogenu laherparepek ciężarnym samicom myszy w okresie organogenezy w dawkach dochodzących do 4×10^8 (400 milionów) PFU/kg (60-krotnie wyższych niż maksymalna dawka kliniczna w przeliczeniu na PFU/kg). We krwi płodu wykazano nieistotne ilości DNA talimogenu laherparepek ($< 0,001\%$ ilości obecnej we krwi matki).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu difosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Mio-inozytol
Sorbitol (E420)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lata.

Rozmrażanie produktu Imlygic w fiolkach

- Przed użyciem zamrożony Imlygic w fiolkach należy rozmrażać w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C), dopóki nie uzyska płynnej postaci (przez około 30 minut). Delikatnie poruszać fiolką ruchem okrężnym. NIE potrząsać.
- Produkt w fiolkach należy rozmrażać i przechowywać do czasu podania w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rozmrożeniu

- Po rozmrożeniu produkt Imlygic należy użyć tak szybko jak to możliwe.
- Rozmrożony produkt Imlygic zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 25°C, jest chroniony przed światłem i przechowywany w oryginalnej fiolce, strzykawce lub najpierw w oryginalnej fiolce, a następnie w strzykawce. Nie należy przekraczać czasu przechowywania podanego w tabeli 6 i tabeli 7.
- Jeśli rozmrożony produkt Imlygic jest przechowywany najpierw w oryginalnej fiolce, a następnie w strzykawce:
 - ten sam zakres temperatury powinien być utrzymany przez cały czas przechowywania, aż do podania.
 - czas przechowywania w strzykawce w temperaturze otoczenia do 25°C nie powinien przekraczać 2 godziny dla dawki 10⁶ (1 milion) PFU/ml i 4 godziny dla dawki 10⁸ (100 milionów) PFU/ml (patrz tabela 6).
 - najdłuższy, łączny czas przechowywania (łączny czas przechowywania w fiolce i w strzykawce) nie może przekroczyć czasu podanego w tabeli 7.
- Produktu Imlygic nie wolno ponownie zamrażać po rozmrożeniu. Fiolki lub strzykawki z rozmrożonym produktem Imlygic przechowywane dłużej niż przez podany poniżej czas należy usunąć.

Tabela 6 Najdłuższy czas przechowywania rozmrożonego produktu Imlygic w strzykawce

	10⁶ (1 milion) PFU/ml	10⁸ (100 milionów) PFU/ml
2°C do 8°C	8 godzin	8 godzin
do 25°C	2 godziny	4 godziny

Tabela 7 Najdłuższy, łączny czas przechowywania rozmrożonego produktu Imlygic (czas przechowywania w fiolce oraz czas przechowywania w strzykawce)

	10⁶ (1 milion) PFU/ml	10⁸ (100 milionów) PFU/ml
2°C do 8°C	24 godzin	1 tydzień (7 dni)
do 25°C	12 godzin	24 godzin

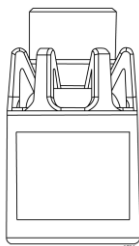
6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym (w temperaturze od -90°C do -70°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

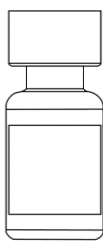
Jeden mililitr roztworu niezawierającego konserwantów w fiolce przeznaczonej do jednorazowego wykorzystania (wykonanej z cyklicznego polimeru olefinowego), zamkniętej korkiem (z elastomeru chlorobutylowego) i kapsłem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip-off” (z polipropylenu). Produkt leczniczy Imlygic jest dostarczany w dwóch różnych opakowaniach:

Rysunek 6 Fiolka przeznaczona do jednorazowego wykorzystania na stałe umieszczona w plastikowej przezroczystej osłonce wykonanej z kopoliestru



LUB

Rysunek 7 Fiolka przeznaczona do jednorazowego wykorzystania bez plastikowej przezroczystej osłonki



Zamknięcie fiolki jest oznaczone kodem barwnym: roztwór o stężeniu 10^6 (1 milion) PFU/ml - kolor jasnozielony, a roztwór o stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml - kolor ciemnoniebieski.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać obowiązujących w danej placówce wytycznych dotyczących przygotowania i podawania produktu, używania środków ochrony osobistej, postępowania w przypadku rozlania się produktu i usuwania odpadów.

- Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego Imlygic należy nosić fartuch laboratoryjny lub kombinezon ochronny, okulary ochronne lub osłonę na twarz i rękawice ochronne. Przed podaniem produktu należy zasłonić wszelkie odkryte rany. Unikać kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi.
- Po podaniu produktu należy zmienić rękawiczki przed założeniem opatrunku okluzyjnego na ostrzykiwane zmiany. Należy przetrzeć zewnętrzną stronę opatrunku okluzyjnego wacikiem nasączonym alkoholem. Należy zalecić pacjentom, aby miejsce wstrzyknięcia było przez cały czas, jeżeli jest to możliwe, zakryte opatrunkiem nieprzepuszczającym powietrza ani wody. Aby zminimalizować ryzyko przeniesienia wirusa, pacjent powinien mieć zakryte opatrunkiem miejsce wstrzyknięcia przez co najmniej 8 dni od ostatniego podania leku lub dłużej, jeżeli rana sączy lub krwawi. Należy pouczyć pacjentów, aby założyli opatrunek zgodnie ze wskazówkami fachowego pracownika opieki zdrowotnej, a jeśli opatrunek odpadnie, założyli na jego miejsce nowy.
- Wszystkie materiały, które miały styczność z produktem Imlygic (np. fiolkę, strzykawkę, igłę, waciki lub gaziki) należy zutylizować zgodnie z procedurami obowiązującymi w danej placówce.

Przypadkowa ekspozycja na produkt

- W przypadku narażenia zawodowego na działanie produktu Imlygic (np. po przedostaniu się roztworu do oka lub kontakcie z błonami śluzowymi) podczas jego przygotowywania lub podawania, należy płukać skażone miejsce czystą wodą przez co najmniej 15 minut. W razie przypadkowego kontaktu produktu Imlygic z uszkodzoną skórą lub zakłucia igłą, należy dokładnie umyć skażone miejsce wodą z mydłem i (lub) środkiem dezynfekcyjnym.
- Rozlany produkt Imlygic należy zebrać za pomocą materiału absorbującego i zastosować środek wirusobójczy.

- Należy zalecić pacjentom, aby zużyte opatrunki i artykuły sanitarne umieszczali w szczelnie zamkniętych plastikowych workach, gdyż mogą być skażone i wyrzucali je do domowych pojemników na odpadki.

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie. Niezużyty produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z przepisami dla organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub odpadów biologicznych o potencjalnym ryzyku, obowiązującymi w danej placówce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

BioVex Inc. – podmiot zależny Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu IMLYGIC do sprzedaży w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić z właściwymi organami w danym kraju treść i formę programu edukacji i kontrolowanej dystrybucji, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Celem programu edukacyjnego jest przekazanie informacji o istotnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu IMLYGIC:

- Uogólnione zakażenie wirusem opryszczki (rozsiane zakażenie opryszczkowe) u osób z osłabioną odpornością (u pacjentów z jakimkolwiek wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności komórkowej i (lub) humoralnej, tj. z HIV/AIDS, białaczką, chłoniakiem, pospolitym zmiennym niedoborem odporności, albo wymagających stosowania kortykosteroidów w dużych dawkach lub innych leków immunosupresyjnych)
- Przypadkowa ekspozycja członków fachowego personelu medycznego na produkt IMLYGIC
- Przeniesienie produktu IMLYGIC na osoby utrzymujące bliski kontakt z pacjentami lub pracowników opieki zdrowotnej po bezpośrednim kontakcie z ostrzykiwanymi zmianami i płynami ustrojowymi
- Objawowe zakażenie wirusem opryszczki w wyniku utajonego zakażenia i reaktywacji wirusa opryszczki (HSV-1 typu dzikiego) lub wirusa zawartego w produkcie IMLYGIC u pacjentów
- Pacjenci z osłabionym układem immunologicznym (z upośledzeniem odporności) i współistniejącym zakażeniem leczeni produktem IMLYGIC
- Stosowanie jednocześnie z innymi metodami leczenia, takimi jak chemioterapia lub leczenie immunosupresyjne
- Kobiety w ciąży i karmiące piersią

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym państwie członkowskim, w którym IMLYGIC jest dostępny w obrocie, wszystkim członkom fachowego personelu medycznego oraz pacjentom/opiekunom, którzy mają ordynować, wydawać i stosować IMLYGIC, udostępnione/przekazane zostaną następujące pakiety edukacyjne:

- Materiały edukacyjne przeznaczone dla lekarzy
- Pakiet informacyjny dla pacjentów

Materiały edukacyjne przeznaczone dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)
- Informator dla członków fachowego personelu medycznego
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta
- **Informator dla członków fachowego personelu medycznego** będzie zawierać następujące najważniejsze elementy:
 - Informacje na temat ryzyka zakażenia wirusem opryszczki u pacjentów leczonych produktem IMLYGIC
 - Informacje na temat ryzyka rozsianego zakażenia wirusem opryszczki u osób z upośledzeniem odporności leczonych produktem IMLYGIC
 - Zalecenia dotyczące przypadkowego kontaktu członków fachowego personelu medycznego z produktem IMLYGIC:
 - Podczas przygotowywania lub podawania produktu IMLYGIC zawsze należy nosić fartuch laboratoryjny/kombinezon ochronny, okulary i rękawice ochronne;
 - Należy unikać kontaktu produktu ze skórą, oczami, błonami śluzowymi oraz bezpośredniego kontaktu z ostrzykiwanymi zmianami i płynami ustrojowymi leczonych pacjentów bez rękawic ochronnych;
 - Instrukcje dotyczące udzielania pierwszej pomocy po przypadkowym kontakcie;
 - Członkowie fachowego personelu medycznego z upośledzoną odpornością i będący w ciąży nie powinni przygotowywać ani podawać produktu IMLYGIC.

- Zalecenia dotyczące przypadkowego przeniesienia produktu IMLYGIC z pacjenta na osoby utrzymujące z nim bliski kontakt lub na członków fachowego personelu medycznego:
 - Instrukcje dotyczące sposobu postępowania po podaniu/przypadkowym przeniesieniu produktu oraz sposobu i częstotliwości zmiany opatrunku oraz wskazania, kto nie powinien zmieniać opatrunków;
 - Instrukcje dotyczące minimalizacji ryzyka ekspozycji osób utrzymujących bliski kontakt z pacjentem na krew i płyny ustrojowe w czasie leczenia produktem IMLYGIC i przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki produktu IMLYGIC. Należy unikać następujących czynności:
 - Stosunków płciowych bez użycia prezerwatyw z lateksu
 - Całowania, jeśli u pacjenta lub osoby utrzymującej z nim bliski kontakt występują nadżerki błony śluzowej jamy ustnej
 - Używania wspólnych sztućców, naczyń stołowych i naczyń do picia
 - Używania wspólnych igieł do wstrzyknięć, żyłek i szczoteczek do zębów
 - Odpowiednie sposoby utylizacji odpadów zgodnie z zaleceniami dotyczącymi utylizacji odpadów stanowiących zagrożenie biologiczne
 - Informacje na temat stosowania produktu IMLYGIC w ciąży
 - Instrukcje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia potencjalnych zdarzeń niepożądanych, w tym przekazania numeru serii podczas zgłaszania niepożądanych działań leku
- **Karta ostrzeżeń dla pacjenta** ma zawierać następujące najważniejsze elementy:
 - Ostrzeżenie dla członków fachowego personelu medycznego zajmujących się pacjentem w dowolnych okolicznościach, w tym także w nagłych przypadkach, dotyczące stosowania produktu IMLYGIC przez pacjenta
 - Dane kontaktowe lekarza ordynującego produkt IMLYGIC
 - Szczegółowe informacje dotyczące daty rozpoczęcia leczenia produktem IMLYGIC, numeru serii, daty podania, wytwórcy produktu oraz podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
 - Informacje dotyczące zmian opryszkowych
 - Pakiet informacyjny dla pacjentów powinien zawierać:
 - Ulotkę informacyjną dla pacjenta
 - Informator dla pacjenta/opiekuna i osób utrzymujących z pacjentem bliski kontakt
 - **Informator dla pacjenta/opiekuna i osób utrzymujących z pacjentem bliski kontakt** ma zawierać następujące najważniejsze wiadomości:
 - Opis istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu IMLYGIC;
 - Instrukcje dotyczące sposobu postępowania po podaniu produktu oraz sposobu i częstości zmiany opatrunku oraz wskazania osób, które nie powinny zmieniać opatrunków;
 - Informacje dotyczące przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia wirusem opryszczki;
 - Informacje na temat stosowania produktu IMLYGIC w ciąży;
 - Zalecenia dotyczące przypadkowego przeniesienia produktu IMLYGIC z pacjenta na osoby utrzymujące z nim bliski kontakt lub na członków fachowego personelu medycznego:
 - Instrukcje dotyczące minimalizacji ryzyka ekspozycji osób utrzymujących bliski kontakt z pacjentem na krew i płyny ustrojowe w czasie leczenia produktem IMLYGIC i przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki produktu IMLYGIC. Należy unikać następujących czynności:
 - Stosunków płciowych bez użycia prezerwatyw z lateksu
 - Całowania, jeśli u pacjenta lub osoby utrzymującej z nim bliski kontakt występują nadżerki błony śluzowej jamy ustnej
 - Używania wspólnych sztućców, naczyń stołowych i naczyń do picia
 - Używania wspólnych igieł do wstrzyknięć, żyłek i szczoteczek do zębów

- Odpowiednie sposoby utylizacji odpadów zgodnie z zaleceniami dotyczącymi utylizacji odpadów stanowiących zagrożenie biologiczne
- Instrukcje dotyczące zachowania po przypadkowym przeniesieniu produktu.

Celem programu kontrolowanej dystrybucji jest zarządzanie łańcuchem dostaw produktu w sposób gwarantujący przestrzeganie wymagań dotyczących przechowywania w niskiej temperaturze oraz kontrolę dystrybucji produktu IMLYGIC do uprawnionych ośrodków i dalej do pacjentów.

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje w każdym państwie członkowskim, w którym IMLYGIC jest dostępny w obrocie, wprowadzenie systemu mającego na celu kontrolę dystrybucji produktu IMLYGIC skuteczniejszą niż zwykle sposoby minimalizacji ryzyka. Przed wydaniem produktu należy spełnić następujące wymagania:

- Odpowiednie przeszkolenie i wystarczające doświadczenie członków fachowego personelu medycznego w celu minimalizacji ryzyka występowania określonych działań niepożądanych leku u pacjentów, członków fachowego personelu medycznego i osób utrzymujących bliski kontakt z pacjentami;
 - Przeszkolenie członków fachowego personelu medycznego i personelu pomocniczego w kwestii bezpieczeństwa oraz właściwego przechowywania, przygotowywania i podawania produktu IMLYGIC, a także obserwacji kontrolnej pacjentów leczonych produktem IMLYGIC;
 - Przekazanie pacjentom szczegółowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zwrócenie ich uwagi na znaczenie podzielenia się tymi informacjami z członkami rodziny i opiekunami;
 - Przeszkolenie członków fachowego personelu medycznego w sprawie konieczności zanotowania w dokumentacji pacjenta oraz na karcie ostrzegawczej dla pacjenta numeru serii produktu podanego we wszystkich wstrzyknięciach, a także podania numeru serii podczas zgłaszania niepożądanych działań leku.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny podejmie, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące działania:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wstępne wyniki badania 20120325 (wieloośrodkowe badanie fazy II z jednym ramieniem prowadzone metodą otwartej próby, dotyczące oceny korelacji między wskaźnikiem odpowiedzi obiektywnych a początkową gęstością komórek CD8+ w tkance nowotworowej u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium IIIB-IVM1c leczonych talimogenerem laherparepwek).	31 grudnia 2018 r.
Przedstawienie wstępnych wyników badania 20110266 (wieloośrodkowe badanie fazy II z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talimogenu laherparepwek w terapii neoadjuwantowej jednocześnie z leczeniem operacyjnym w porównaniu z samym leczeniem operacyjnym u osób z czerniakiem w stadium IIIB-IVM1a kwalifikującym się do resekcji)	31 grudnia 2019 r.
Przedstawienie wstępnych wyników oceny skuteczności w fazie III badania 20110265 (wieloośrodkowe badanie dotyczące oceny stosowania talimogenu laherparepwek w skojarzeniu z pembrolizumabem)	30 czerwca 2019 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań
Talimogen laherparepwek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 ml talimogenu laherparepwek o stężeniu 1 x 10⁶ (1 milion) jednostek określających miano wirusa (PFU).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu difosforan dwuwodny, sodu chlorek, mio-inozytol, sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doogniskowe.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -70°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.
Niezużyty lek należy usunąć zgodnie z przepisami dotyczącymi organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub odpadów biologicznych o potencjalnym ryzyku, obowiązującymi w danej placówce.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1064/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Imlygic 10⁶ PFU/ml wstrzyknięcie
Talimogen laherparepwek
Podanie doogniskowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań
Talimogen laherparepwek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 ml talimogenu laherparepwek o stężeniu 1 x 10⁸ (100 milionów) jednostek określających miano wirusa (PFU).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu difosforan dwuwodny, sodu chlorek, mio-inozytol, sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doogniskowe.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -70°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.
Niezużyty lek należy usunąć zgodnie z przepisami dotyczącymi organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub odpadów biologicznych o potencjalnym ryzyku, obowiązującymi w danej placówce.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1064/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Imlygic 10⁸ PFU/ml wstrzyknięcie
Talimogen laherparepwek
Podanie doogniskowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Imlygic 10⁶ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań
Imlygic 10⁸ jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml, roztwór do wstrzykiwań
Talimogen laherparepwek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do pracownika opieki zdrowotnej (lekarza lub pielęgniarki).
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym pracownikowi opieki zdrowotnej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imlygic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem i w trakcie stosowania leku Imlygic
3. Jak stosować lek Imlygic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imlygic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Imlygic i w jakim celu się go stosuje

Imlygic jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rodzajem nowotworu skóry zwanego czerniakiem, który rozwija się w obrębie skóry lub węzłów chłonnych w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe.

Składnikiem czynnym leku Imlygic jest talimogen laherparepwek. Jest to osłabiony wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1). Aby otrzymać lek Imlygic, wirus HSV-1 został zmieniony w taki sposób, aby skuteczniej namnażał się w komórkach nowotworowych niż w komórkach prawidłowych. Prowadzi to do zniszczenia zakażonych komórek nowotworowych. Imlygic ułatwia również rozpoznawanie i niszczenie zmian nowotworowych przez układ immunologiczny w całym organizmie.

2. Informacje ważne przed podaniem i w trakcie stosowania leku Imlygic

Kiedy nie stosować leku Imlygic:

- jeśli pacjent ma uczulenie na talimogen laherparepwek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pracownik opieki zdrowotnej rozpoznał u pacjenta poważne osłabienie odporności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imlygic należy omówić to z lekarzem.

Pacjenci z osłabieniem odporności

U pacjentów z osłabieniem odporności może wystąpić groźne dla życia zakażenie wirusem opryszczki. Osoby, u których kiedykolwiek rozpoznano osłabienie odporności, zakażenie HIV/AIDS, nowotwór krwi lub szpiku kostnego, albo osoby przyjmujące sterydy lub inne leki powodujące osłabienie odporności powinny powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Przypadkowe rozprzestrzenianie się leku Imlygic w obrębie organizmu lub przeniesienie na inne osoby

Imlygic może rozprzestrzeniać się na inne części ciała lub przenosić na inne osoby w wyniku bezpośredniego kontaktu z płynami ustrojowymi chorego lub z miejscami ostrzykiwanymi.

Aby uniknąć rozprzestrzeniania się leku Imlygic na inne okolice ciała pacjenta lub przeniesienia na osoby utrzymujące z nim bliski kontakt (np. współlokatorów, opiekunów, partnerów seksualnych lub osoby śpiące w tym samym łóżku):

- Osoby utrzymujące bliski kontakt z chorym powinny unikać bezpośredniej styczności z miejscami ostrzykiwanymi lub płynami ustrojowymi (np. krwią lub moczem) chorego (np. używać prezerwatyw lateksowych w czasie stosunków płciowych, powstrzymać się od całowania, jeśli u chorego występują otwarte zmiany skórne o charakterze opryszczki wargowej) w trakcie stosowania przez niego leku Imlygic i maksymalnie przez 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.
- Należy unikać dotykania lub drapania ostrzykiwanych miejsc.
- Należy przez cały czas zakrywać miejsca wstrzyknięć opatrunkiem wodoszczelnym i nieprzepuszczającym powietrza. Należy stosować opatrunek zgodnie ze wskazówkami pracownika opieki zdrowotnej. W przypadku poluzowania się lub odklejenia opatrunku należy niezwłocznie zastąpić go czystym opatrunkiem.
- Zużyte opatrunki i artykuły sanitarne należy umieszczać w szczelnie zamkniętych plastikowych workach i wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

Osobom utrzymującym bliski kontakt z chorym należy zalecić, aby:

- Unikały bezpośredniego kontaktu z płynami ustrojowymi chorego lub z miejscami ostrzykiwanymi;
- Używały rękawic podczas zmiany opatrunku u chorego.

W przypadku przypadkowego narażenia osoby utrzymującej bliski kontakt z chorym na lek Imlygic, miejsce skażone należy przemyć wodą z mydłem i (lub) środkiem dezynfekującym. Jeśli wystąpią objawy zakażenia wirusem opryszczki, należy powiadomić pracownika opieki zdrowotnej. W przypadku podejrzenia zmian opryszczkowych (pęcherzy lub owrzodzeń) pacjenci lub osoby utrzymujące bliski kontakt z pacjentami będą mogli poddać się badaniom kontrolnym w celu dokładniejszej identyfikacji zakażenia. Badania te przeprowadzi podmiot odpowiedzialny. Prosimy omówić tę kwestię ze swoim lekarzem.

Kobiety w ciąży i osoby z osłabioną odpornością, utrzymujące bliski kontakt z chorym oraz noworodki

Kobiety w ciąży i osoby z osłabioną odpornością, utrzymujące bliski kontakt z chorym, nie powinny dotykać ostrzykiwanych miejsc, zużytych opatrunków ani artykułów sanitarnych. Zużyte opatrunki i artykuły sanitarne należy trzymać z daleka od noworodków.

Zakażenie wirusem opryszczki

W trakcie stosowania leku Imlygic lub po zakończeniu leczenia może pojawić się opryszczka wargowa lub poważniejsze zmiany w przebiegu zakażenia wirusem opryszczki. Objawy związane ze stosowaniem leku Imlygic mogą być takie same, jak w przypadku zakażenia wirusem opryszczki. Zalicza się do nich ból, pieczenie lub mrowienie w miejscu występowania pęcherzy w okolicy ust lub narządów płciowych, na palcach albo w uszach, ból oka, wrażliwość na światło, obecność wydzieliny

w oczach lub niewyraźne widzenie, osłabienie rąk lub nóg, wyjątkową senność i dezorientację psychiczną. W przypadku wystąpienia tych objawów należy przestrzegać zwykłych zasad higieny, aby nie dopuścić do przeniesienia wirusa na inne osoby. W przypadku podejrzenia zmian opryszczkowych (pęcherzy lub owrzodzeń) pacjenci lub osoby utrzymujące bliski kontakt z pacjentami będą mogli poddać się badaniom kontrolnym w celu dokładniejszej identyfikacji zakażenia. Badania te przeprowadzi podmiot odpowiedzialny. Prosimy omówić tę kwestię ze swoim lekarzem.

Zakażenie i wydłużenie procesu gojenia w miejscu wstrzyknięcia leku Imlygic

Imlygic może spowodować zakażenie w miejscu wstrzyknięcia. Do objawów zakażenia zalicza się ból, zaczerwienienie, podwyższenie temperatury skóry w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, obecność wydzieliny lub owrzodzenia, gorączkę i dreszcze. Proces gojenia w miejscu wstrzyknięcia może zostać spowolniony. W razie zauważenia któregokolwiek z wymienionych objawów należy poinformować pracownika opieki zdrowotnej.

Reakcje autoimmunologiczne

Imlygic może powodować wystąpienie reakcji autoimmunologicznej (nadmierna reakcja układu immunologicznego organizmu). U niektórych osób przyjmujących Imlygic doszło do rozwoju stanu zapalnego w nerkach (zapalenie kłębuszków nerkowych), zwężenia lub zamknięcia światła naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń), obrzęku płuc (zapalenie płuc), nasilenia się złuszczenia skóry (łuszczyca) i utraty zabarwienia skóry w niektórych miejscach (bielactwo). Osoby, u których w przeszłości rozpoznano chorobę autoimmunologiczną, powinny poinformować o tym pracownika opieki zdrowotnej.

Nowotwór z komórek plazmatycznych

Imlygic może powodować gromadzenie się zmienionych nowotworowo krwinek białych w miejscu ostrzykiwanym lub w jego pobliżu (nowotwór z komórek plazmatycznych). Osoby, u których w przeszłości rozpoznano nowotwór złośliwy krwi, w tym szpiczaka plazmocytozy, powinny poinformować o tym pracownika opieki zdrowotnej.

Problemy z oddychaniem

Pracownik opieki zdrowotnej może ostrzec osoby z nowotworami umiejscowionymi w obrębie szyi o możliwości wystąpienia ucisku dróg oddechowych podczas stosowania leku Imlygic.

Pacjenci, u których wcześniej nie występowało zakażenie wirusem opryszczki

U osób, które nigdy wcześniej nie były zakażone wirusem opryszczki, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki, dreszczy i objawów grypopodobnych w ciągu 6 pierwszych sesji leczenia lekiem Imlygic.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Imlygic u dzieci i młodzieży, ponieważ nie jest znane działanie leku u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek Imlygic a inne leki

Należy powiedzieć pracownikowi opieki zdrowotnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować w ramach leczenia lub profilaktyki zakażeń wirusem opryszczki, takich jak acyklowir. Acyklowir i inne leki przeciwwirusowe mogą osłabiać działanie leku Imlygic.

Ciąża i karmienie piersią:

Pacjentka powinna poradzić się lekarza, jeśli:

- przypuszcza, że może być w ciąży lub,
- gdy planuje mieć dziecko.

Lekarz ustali, czy Imlygic jest dla niej odpowiednim lekiem.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się pracownika opieki zdrowotnej przed zastosowaniem tego leku. Imlygic może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby uniknąć ciąży w czasie stosowania leku Imlygic. Należy zapytać lekarza o odpowiednie metody antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy Imlygic jest wydzielany do mleka kobiecego. Kobiety karmiące piersią lub zamierzające karmić piersią niemowlę powinny powiedzieć o tym lekarzowi. Pomoże on podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy raczej zaprzestać stosowania leku Imlygic, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki związane z przyjmowaniem leku Imlygic.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

W trakcie stosowania leku Imlygic mogą wystąpić takie objawy, jak zawroty głowy lub dezorientacja. Może to spowodować osłabienie zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, dopóki nie uzyskają pewności, że lek Imlygic nie wywołuje u nich niekorzystnych skutków.

Imlygic zawiera sól i sorbitol

Lek w każdej dawce o objętości 4 ml zawiera około 30 mg sodu (główny składnik soli kuchennej). Odpowiada to 1,5% maksymalnego zalecanego dziennego spożycia sodu u dorosłych.

Lek zawiera 80 mg sorbitolu w każdej dawce o objętości 4 ml.

3. Jak stosować lek Imlygic

Imlygic jest podawany w placówce opieki zdrowotnej pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Zalecana dawka początkowa to maksymalnie 4 ml leku Imlygic o stężeniu 10^6 (1 milion) PFU/ml. Następne dawki będą wynosić maksymalnie 4 ml leku Imlygic o stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml.

Lekarz wstrzyknie Imlygic bezpośrednio do zmian(-y) nowotworowych(-ej) za pomocą strzykawki z igłą. Drugie wstrzyknięcie zostanie wykonane 3 tygodnie po pierwszym. Następnie wstrzyknięcia będą wykonywane co 2 tygodnie, dopóki zmiany nowotworowe będą się utrzymywać.

Lekarz zdecyduje, w które zmiany nowotworowe należy wstrzyknąć lek i może pominąć niektóre z nich. Podczas stosowania leku Imlygic mogą pojawić się nowe zmiany nowotworowe, a zmiany istniejące wcześniej mogą się powiększyć.

Można się spodziewać, że leczenie lekiem Imlygic potrwa co najmniej 6 miesięcy.

Pominięcie zastosowania leku Imlygic

Ważne jest zgłaszanie się na wszystkie wizyty wyznaczone w celu podania leku Imlygic. W przypadku pominięcia wizyty należy poprosić lekarza o wyznaczenie terminu podania następnej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów otrzymujących Imlygic często obserwowano przypadki zakażenia bakteryjnego (zapalenie tkanki łącznej) w miejscu wstrzyknięcia. Tego rodzaju zakażeniom można zapobiec, utrzymując rany w czystości i dbając, by były opatrzone.

U pacjentów stosujących Imlygic bardzo często występowały objawy grypopodobne, gorączka i dreszcze. Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu pierwszych 72 godzin po leczeniu.

U pacjentów otrzymujących Imlygic zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Obrzęk tkanek (obrzęki obwodowe);
- Ból głowy;
- Kaszel;
- Wymioty, biegunka, zaparcie, nudności;
- Bóle mięśni, ból/obrzęk stawów, ból kończyny;
- Objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból;
- Ból, zaczerwienienie, krwawienie, obrzęk, stan zapalny, wysięk, wydzielina i podwyższenie temperatury skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 10):

- Zakażenie bakteryjne (zapalenie tkanki łącznej), opryszczka wargowa;
- Ból w miejscu guza, zakażenie guza;
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość);
- Objawy niepożądane ze strony układu odpornościowego takie jak: zwężenie lub zamknięcie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń), zapalenie płuc, nasilenie łuszczenia się skóry (nasilenie łuszczycy), zapalenie nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek);
- Odwodnienie;
- Dezorientacja (stan splątania), lęk, depresja, zawroty głowy, problemy ze snem (bezsennaść);
- Ból ucha, gardła, pleców, pachwiny, kręgosłupa i ból pod pachą;
- Przyspieszenie akcji serca w spoczynku (tachykardia);
- Obecność zakrzepów krwi w żyłach głębokich (zakrzepica żył głębokich), wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie), zaczerwienienie twarzy;
- Krótki oddech (duszność), infekcje górnych dróg oddechowych;
- Dolegliwości brzuszne;
- Utrata zabarwienia skóry w niektórych miejscach (bielactwo), wysypka, zapalenie skóry;
- Ogólne złe samopoczucie;
- Zmniejszenie masy ciała;
- Powikłania procesu gojenia rany, wydzielina z rany, siniak (wylew podskórny), ból po zabiegu.

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 100):

- Zakażenie miejsca nacięcia;
- Zmienione nowotworowo krwinki białe w miejscu ostrzykiwanym lub w jego pobliżu (nowotwór z komórek plazmatycznych);
- Zakażenie oka wywołane przez wirus opryszczki (opryszczkowe zapalenie rogówki);
- Ucisk dróg oddechowych (obturacyjna choroba dróg oddechowych);
- Reakcja alergiczna (nadwrażliwość).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Imlygic

Imlygic będzie przechowywany przez pracowników opieki zdrowotnej w placówce opieki zdrowotnej.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać i transportować w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -70°C .
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Imlygic

- Substancją czynną leku jest talimogen laherparepwek.
Każda fiolka zawiera 1 ml roztworu o stężeniu nominalnym wynoszącym 1×10^6 (1 milion) jednostek określających miano wirusa (PFU)/ml lub 1×10^8 (100 milionów) PFU/ml.
- Pozostałe składniki leku to disodu fosforan dwuwodny, sodu difosforan dwuwodny, sodu chlorek, mio-inozytol, sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Imlygic i co zawiera opakowanie

Imlygic jest płynem przejrzystym do półprzezroczystego (10^6 PFU/ml) albo półprzezroczystym do nieprzejrzystego (10^8 PFU/ml). Jeden mililitr roztworu niezawierającego konserwantów dostępny jest w fiolce przeznaczonej do jednorazowego wykorzystania (wykonanej z cyklicznego polimeru olefinowego), zamkniętej korkiem (z elastomeru chlorobutyloвого) i kapslem (z aluminium) z zamknięciem typu „flip-off” (z polipropylenu).

Kapturek fiolki jest oznaczony kodem barwnym: roztwór o stężeniu 10^6 PFU/ml - kolor jasnozielony, a roztwór o stężeniu 10^8 PFU/ml - kolor ciemnoniebieski.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius 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
Wielka Brytania
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Amgen B.V.
Holandia
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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacja wyłącznie dla pracowników opieki zdrowotnej:Rozmrażanie produktu Imlygic w fiolkach

- Przed użyciem zamrożony Imlygic w fiolkach należy rozmrażać w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C), dopóki nie uzyska płynnej postaci (przez około 30 minut). Delikatnie poruszać fiolką ruchem okrężnym. NIE potrząsać.
- Produkt w fiolkach należy rozmrażać i przechowywać do czasu podania w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rozmrożeniu

- Po rozmrożeniu produkt Imlygic należy użyć tak szybko jak to możliwe.
- Rozmrożony produkt Imlygic zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 25°C, chroniony przed światłem i przechowywany w oryginalnej fiolce, strzykawce lub najpierw w oryginalnej fiolce, a następnie w strzykawce. Nie należy przekraczać czasu przechowywania podanego w tabeli 1 i tabeli 2.
- Jeśli rozmrożony produkt Imlygic jest przechowywany najpierw w oryginalnej fiolce, a następnie w strzykawce:
 - ten sam zakres temperatury powinien być utrzymany przez cały czas przechowywania, aż do podania.
 - czas przechowywania w strzykawce w temperaturze otoczenia do 25°C nie powinien przekraczać 2 godziny dla dawki 10⁶ (1 milion) PFU/ml i 4 godziny dla dawki 10⁸ (100 milionów) PFU/ml (patrz tabela 1).
 - najdłuższy, łączny czas przechowywania (łączny czas przechowywania w fiolce i w strzykawce) nie może przekroczyć czasu podanego w tabeli 2.
- Produktu Imlygic nie wolno ponownie zamrażać po rozmrożeniu. Fiolki lub strzykawki z rozmrożonym produktem Imlygic przechowywane dłużej niż przez podany poniżej czas należy usunąć.

Tabela 1 Najdłuższy czas przechowywania rozmrożonego produktu Imlygic w strzykawce

	10⁶ (1 milion) PFU/ml	10⁸ (100 milionów) PFU/ml
2°C do 8°C	8 godzin	8 godzin
do 25°C	2 godziny	4 godziny

Tabela 2 Najdłuższy, łączny czas przechowywania rozmrożonego produktu Imlygic (czas przechowywania w fiolce oraz czas przechowywania w strzykawce)

	10⁶ (1 milion) PFU/ml	10⁸ (100 milionów) PFU/ml
2°C do 8°C	24 godzin	1 tydzień (7 dni)
do 25°C	12 godzin	24 godzin

Ten lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie. Niezużyty lek należy usunąć zgodnie z przepisami dotyczącymi organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub odpadów biologicznych o potencjalnym ryzyku, obowiązującymi w danej placówce.