

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imlygic  $10^6$  unități formatoare de plăci (PFU - plaque forming units)/ml soluție injectabilă  
Imlygic  $10^8$  unități formatoare de plăci (PFU - plaque forming units)/ml soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### 2.1 Descriere generală

Talimogen laherparepvec este un virus *herpes simplex* tip-1 (VHS-1) atenuat obținut prin deleția funcțională a 2 gene (ICP34.5 și ICP47) și inserarea unei secvențe de codificare pentru factorul uman de stimulare a creșterii coloniilor de granulocite macrofage (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) (vezi pct 5.1).

Talimogen laherparepvec este produs în celule Vero prin tehnologie ADN recombinant.

### 2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

#### Imlygic $10^6$ unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 1 ml volum eliberat Imlygic cu o concentrație nominală de  $1 \times 10^6$  (1 milion) unități formatoare de plăci (PFU)/ml

#### Imlygic $10^8$ unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 1 ml volum eliberat Imlygic cu o concentrație nominală de  $1 \times 10^8$  (100 milioane) unități formatoare de plăci (PFU)/ml.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare doză a 4 ml conține sodiu aproximativ 30 mg (1,3 mmol) și sorbitol 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

#### Imlygic $10^6$ unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă

Lichid limpede până la semi-transparent după decongelare din faza de înghețare.

Poate conține particule cu conținut viral vizibile, de culoare albă și forme variate.

#### Imlygic $10^8$ unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă

Lichid semi-transparent până la opac după decongelare din faza de înghețare.

Poate conține particule cu conținut viral vizibil, de culoare albă și forme variate.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imlygic este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil cu metastaze regionale sau la distanță (stadiu IIIB, IIIC și IVM1a), fără metastaze osoase, cerebrale, pulmonare sau viscerale (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu talimogen laherparepvec trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în tratamentul cancerului.

Pacienților tratați cu Imlygic trebuie să li se furnizeze cardul de alertă pentru pacient și trebuie informați despre riscurile utilizării Imlygic (vezi și prospectul).

#### Doze

Imlygic este furnizat în flacoane de unică utilizare a 1 ml fiecare cu două concentrații diferite:

- $10^6$  (1 milion) PFU/ml – doar pentru doza inițială.
- $10^8$  (100 milioane) PFU/ml – pentru toate dozele ulterioare.

La fiecare vizită pentru administrarea tratamentului, volumul total al injecției trebuie să fie de până la maximum 4 ml. Doza inițială recomandată este de maximum 4 ml Imlygic în concentrație de  $10^6$  (1 milion) PFU/ml. Dozele ulterioare trebuie să fie de maximum 4 ml Imlygic în concentrație de  $10^8$  (100 milioane) PFU/ml.

Schema terapeutică recomandată pentru Imlygic este prezentată în tabelul 1.

**Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru Imlygic**

Vizita pentru administrarea tratamentului	Intervalul între administrarea tratamentului	Volumul maxim total al injecției	Concentrațiile dozei	Stabilirea ordinii leziunilor care trebuie injectate
Inițială	-	Până la 4 ml	$10^6$ (1 milion) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• În primul rând se injectează cea mai mare leziune/cele mai mari leziuni.</li><li>• Se stabilește ordinea injecțiilor pentru leziunile rămase în funcție de dimensiunea leziunii, până la atingerea volumului maxim al injecției.</li></ul>
A doua vizită	3 săptămâni după administrarea inițială	Până la 4 ml	$10^8$ (100 milioane) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• În primul rând se injectează leziunile noi (leziuni care au apărut după administrarea tratamentului inițial).</li><li>• Se stabilește ordinea injecțiilor pentru leziunile rămase în funcție de dimensiunea leziunii, până la atingerea volumului maxim al injecției.</li></ul>

<b>Vizita pentru administrarea tratamentului</b>	<b>Intervalul între administrarea tratamentului</b>	<b>Volumul maxim total al injecției</b>	<b>Concentrațiile dozei</b>	<b>Stabilirea ordinii leziunilor care trebuie injectate</b>
Toate vizitele ulterioare pentru administrarea tratamentului (inclusiv re-inițierea tratamentului)	2 săptămâni după administrarea inițială	Până la 4 ml	10 <sup>8</sup> (100 milioane) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>În primul rând se injectează leziunile noi (leziuni care au apărut de la tratamentul anterior).</li> <li>Se stabilește ordinea injecțiilor pentru leziunile rămase, în funcție de dimensiunea leziunii, până la atingerea volumului maxim al injecției.</li> </ul>

Determinarea volumului dozei de Imlygic (per leziune)

Volumul de Imlygic care trebuie injectat în fiecare leziune este dependent de dimensiunea leziunii și trebuie determinat conform datelor din tabelul 2. Volumul total al injecției pentru fiecare sesiune de tratament trebuie să fie de maximum 4 ml.

**Tabelul 2. Selectarea volumului injecției de Imlygic în funcție de dimensiunea leziunii**

<b>Dimensiunea leziunii (cea mai mare lungime)</b>	<b>Volumul injecției de Imlygic</b>
> 5 cm	până la 4 ml
> 2,5 cm până la 5 cm	până la 2 ml
> 1,5 cm până la 2,5 cm	până la 1 ml
> 0,5 cm până la 1,5 cm	până la 0,5 ml
≤ 0,5 cm	până la 0,1 ml

Înainte de obținerea unui răspuns la tratament, leziunea existentă poate crește/leziunile existente pot crește în dimensiuni sau pot să apară leziuni noi. Atâta timp cât există leziune/leziuni care se pretează tratamentului injectabil, trebuie continuată administrarea Imlygic pentru cel puțin 6 luni, cu excepția cazului în care medicul consideră că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului cu Imlygic sau dacă este necesar un alt tratament.

Tratamentul cu Imlygic poate fi reinițiat dacă apar leziuni noi după un răspuns complet și dacă medicul consideră că pacientul are beneficii în urma tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Imlygic la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

*Vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.1).

## Insuficiență hepatică și renală

Nu s-au efectuat studii care să evalueze efectele insuficienței hepatice sau renale asupra farmacocineticii talimogen laherparepvec. Cu toate acestea, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

### Mod de administrare

Imlygic trebuie administrat prin injectare intralezională la nivelul leziunilor cutanate, subcutanate și/sau ganglionare care sunt vizibile, palpabile sau detectabile prin ghidare ultrasonografică.

În cazul expunerii accidentale a profesioniștilor din domeniul sănătății la Imlygic, vezi pct. 4.4 și 6.6.

Profesioniștii din domeniul sănătății care au imunitatea compromisă sau profesionistele din domeniul sănătății gravide nu trebuie să vină în contact direct cu locul/locurile de injectare al/ale Imlygic sau cu lichidele corporale provenite de la pacienții tratați (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pentru prepararea și administrarea Imlygic se vor respecta instrucțiunile de mai jos:

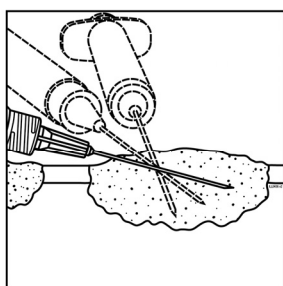
#### *Anterior injectării*

- Se dezgheață flaconul/flacoanele de Imlygic la temperatura camerei. Imlygic decongelat poate fi păstrat înainte de administrare. (vezi pct. 6.3).
- Se extrage cantitatea dorită de Imlygic din flacon într-o seringă utilizând tehnici aseptice. Se recomandă utilizarea unui ac cu mărimea de 22G – 26G.
- La nivelul locului de injectare trebuie aplicat un anestezic topic. Anestezicul injectabil se poate injecta la periferia leziunii, dar nu trebuie injectat direct în aceasta.
- Se curăță leziunea și zonele înconjurătoare cu un tampon cu alcool și se lasă să se usuce.

#### *Injectare*

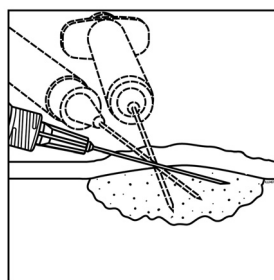
- Se injectează Imlygic intralezional la nivelul leziunilor cutanate, subcutanate și/sau ganglionare care sunt vizibile, palpabile sau detectabile prin ghidare ultrasonografică.
- Se determină volumul injecției pentru fiecare leziune utilizând datele din tabelul 2 de mai sus.
- Se folosește un singur punct de introducere și, pentru a realiza o repartizare uniformă și completă, se injectează Imlygic în interiorul leziunii, în mai multe direcții, radial, cât permite acul. În cazul în care o leziune este mai mare decât raza de acțiune a acului, pot fi utilizate puncte de inserție multiple.

Leziuni cutanate



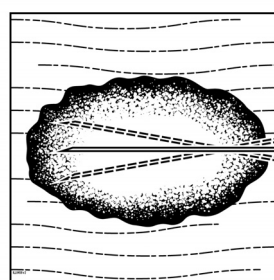
**Figura 1.**  
**Administrarea injecției pentru leziuni cutanate**

Leziuni subcutanate



**Figura 2.**  
**Administrarea injecției pentru leziuni subcutanate**

Leziuni ganglionare



**Figura 3.**  
**Administrarea injecției pentru leziuni ganglionare**

- Se distribuie Imlygic uniform și complet în leziune prin tragerea acului înapoi fără a-l scoate din leziune. Se redirecționează acul de câte ori este necesar în timpul injecției dozei de Imlygic rămase. Se continuă până când întreaga doză este distribuită uniform și complet.

- Când se scoate acul, acesta trebuie retras încet din leziune, pentru a evita scurgerile sau ieșirea Imlygic prin punctul de introducere.
- Se repetă acești pași pentru alte leziuni care trebuie injectate. Se utilizează un ac nou ori de câte ori acul este scos complet dintr-o leziune și de fiecare dată când este injectată o leziune diferită.

#### *Post-injectare*

- Se apasă locul injectării cu un tifon steril, timp de cel puțin 30 de secunde.
- Se șterge cu alcool locul de injectare și zona înconjurătoare și se acoperă leziunea injectată cu un tampon absorbant și un pansament ocluziv uscat.

#### *Eliminare*

Se aruncă toate materialele care au venit în contact cu Imlygic (de exemplu flacon, seringă, ac, orice tampon din vată sau tifon), în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

- Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la talimogen laherparepvec sau la oricare dintre excipienții acestuia.
- Pacienții cu imunitate compromisă sever (de exemplu, pacienți cu deficiență imună celulară și/sau umorală severă, congenitală sau dobândită) (vezi pct 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți tratați anterior

Datele privind eficacitatea Imlygic în condițiile tratamentului curent de linia a doua sau ulterior sunt limitate.

#### Pacienți cu imunitatea compromisă

Imlygic nu a fost studiat la pacienții cu imunitatea compromisă. Pe baza datelor provenite din studiile efectuate la animale, pacienții cu imunitatea compromisă sever pot prezenta un risc crescut de infecție herpetică diseminată și nu trebuie tratați cu Imlygic (vezi pct 4.3 și 5.3). Infecția herpetică diseminată poate, de asemenea, să apară la pacienții cu imunitatea compromisă (cum sunt pacienții cu HIV/SIDA, leucemie, limfom, imunodeficiență comună variabilă sau care au nevoie de tratament cronic cu corticosteroizi în doze mari sau cu alte medicamente imunosupresoare). Înainte de administrarea Imlygic, la acești pacienți se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu acest medicament.

#### Expunere accidentală la Imlygic

Expunerea accidentală poate duce la dispersia Imlygic și transmiterea infecției herpetice. Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care vin în contact cu pacientul (de exemplu, membri ai familiei, persoane care au grijă de pacient, parteneri sexuali sau persoane care utilizează același pat) trebuie să evite contactul direct cu leziunile la nivelul cărora s-a administrat injecția sau cu lichidele corporale ale pacienților tratați, pe parcursul întregii perioade de tratament și până la 30 de zile după administrarea ultimei doze (vezi pct. 6.6). La profesioniștii din domeniul sănătății s-au raportat înțepături accidentale cu acul seringii și stropirea cu medicament după scoaterea acului în timpul pregătirii și administrării Imlygic.

Persoanele care vin în contact cu pacientul și care sunt gravide sau cu imunitatea compromisă nu trebuie să schimbe pansamentele pacientului sau să curețe locul de injectare. Femeile gravide, nou-născuții și persoanele cu imunitatea compromisă nu trebuie să fie expuse la materiale potențial contaminate.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că pacienții pot respecta cerința de a acoperi locurile de injectare cu pansamente ocluzive (vezi pct. 6.6). Pacienții trebuie sfătuiți să evite atingerea

sau zgârierea locului de injectare, deoarece acest lucru ar putea duce la transferul accidental al Imlygic pe alte zone ale corpului sau către alte persoane care vin în contact cu acesta.

Deși nu se știe dacă Imlygic poate fi transmis prin contact sexual, este cunoscut faptul că virusul *Herpes simplex-1* tipul sălbatic se poate transmite astfel. Pentru a preveni eventuala transmitere a Imlygic, pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze un prezervativ din latex în timpul contactului sexual. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului cu Imlygic (vezi pct. 4.6).

Persoanele care îngrijesc pacienții tratați cu Imlygic trebuie sfătuite să poarte mănuși de protecție atunci când ajută pacienții la aplicarea sau schimbarea pansamentelor ocluzive și să respecte măsurile de siguranță pentru eliminarea pansamentelor folosite și a materialelor de curățare (vezi pct 4.2 și 6.6).

În cazul expunerii accidentale la Imlygic, persoanele expuse trebuie sfătuite să curețe bine zona afectată cu apă și săpun și/sau un dezinfectant. Dacă apar semne sau simptome de infecție herpetică, trebuie să se adreseze medicului. Talimogen laherparepvec este sensibil la aciclovir. În cazul apariției leziunilor herpetice suspectate, pacienții, persoanele de contact apropiate sau furnizorii de servicii medicale au opțiunea testării de urmărire de către Deținătorul autorizației de punere pe piață, pentru caracterizarea suplimentară a infecției.

#### Infecție herpetică la pacienții tratați cu Imlygic

În studiile clinice, la pacienții tratați cu Imlygic, s-au raportat infecții herpetice (inclusiv herpes și cheratită herpetică). Se anticipează că simptomele unei infecții locale sau sistemice posibil corelate cu administrarea Imlygic sunt asemănătoare cu simptomele cauzate de infecțiile cu VHS-1 tipul sălbatic.

Se știe că persoanele cu infecție cu VHS-1 tipul sălbatic prezintă risc pe toată durata vieții de a dezvolta infecție herpetică simptomatică, din cauza reactivării virusului VHS-1 tipul sălbatic latent. Trebuie luată în considerare apariția infecției herpetice simptomatice ca urmare a reactivării induse de Imlygic.

Pentru a preveni transmiterea virală, pacienții care dezvoltă infecții herpetice trebuie sfătuiți să aplice practici de igienă standard.

Talimogen laherparepvec este sensibil la aciclovir. Se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu Imlygic înainte de administrarea aciclovirului sau a altor medicamente anti-virale indicate pentru tratarea infecției herpetice. Acestea pot interfera cu eficacitatea Imlygic, dacă se administrează sistemic sau topic direct la nivelul locului de injectare.

#### Celulită la locul de injectare

După tratamentul cu Imlygic pot să apară necroză sau ulcerații ale țesutului tumoral. Au fost raportate celulită și infecții bacteriene sistemice. Se recomandă îngrijirea atentă a leziunii și măsuri de precauție pentru prevenirea infecțiilor, în special dacă necroza țesuturilor provoacă plăgi deschise.

#### Vindecare tardivă la locul de injectare

În studiile clinice, s-a raportat afectarea vindecării la locul de injectare. Imlygic poate crește riscul de afectare a vindecării la pacienții cu factori de risc preexistenți (de exemplu, iradierea anterioară la locul de injectare sau leziuni în zonele slab vascularizate).

În cazul în care se observă o infecție persistentă sau vindecare tardivă, se vor lua în considerare riscurile și beneficiile Imlygic, înainte de a continua tratamentul.

### Evenimente mediate imun

În studiile clinice, la pacienții tratați cu Imlygic s-au raportat evenimente mediate imun, incluzând glomerulonefrită, vasculită, pneumonie, agravare a psoriazisului și vitiligo.

Înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu boli autoimune preexistente sau înainte de a continua tratamentul la pacienții care dezvoltă evenimente mediate imun se vor lua în considerare riscurile și beneficiile Imlygic.

### Plasmocitom la locul de injectare

După administrarea Imlygic s-a raportat apariția plasmocitomului în vecinătatea locului de injectare. La pacienții cu mielom multiplu sau la cei la care apare plasmocitomul în timpul tratamentului trebuie să se ia în considerare riscurile și beneficiile Imlygic.

### Tulburări obstructive ale căilor respiratorii

După tratamentul cu Imlygic s-au raportat tulburări obstructive ale căilor respiratorii. Se recomandă prudență atunci când se injectează în leziuni localizate în apropierea căilor respiratorii principale.

### Pacienți VHS-1 seronegativi

Comparativ cu pacienții VHS-1 seropozitivi la momentul inițial, la pacienții VHS-1 seronegativi la momentul inițial, s-a raportat o incidență mai mare a febrei cu valori mari, frisoanelor și a bolii asemănătoare gripei, în special în primele 6 luni de tratament (vezi pct 4.8).

### Toți pacienții

Acest medicament conține 80 mg sorbitol (E420) per doză de 4 ml. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al produselor care conțin sorbitol (sau fructoză) administrate concomitent și al aportului alimentar de sorbitol (sau fructoză).

Acest medicament conține sodiu aproximativ 30 mg per doză de 4 ml, echivalentul a 1,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

### Trasabilitatea Imlygic

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și seria medicamentului administrat trebuie înregistrate clar (sau menționate) în fișa pacientului.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Imlygic. Aciclovirul și alte medicamente anti-virale pot interfera cu eficacitatea Imlygic dacă se administrează sistemic sau topic direct la nivelul locului de injectare. Înainte de administrarea aciclovirului sau a altor medicamente anti-virale indicate pentru tratarea infecției herpetice se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu Imlygic.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului cu Imlygic.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze un prezervativ din latex în timpul contactului sexual pentru a preveni posibila transmitere a Imlygic (vezi pct. 4.4).



## Sarcina

Nu s-au efectuat studii clinice adecvate și controlate cu talimogen laherparepvec la gravide.

Dacă o gravidă are o infecție cu VHS-1 tipul sălbatic (primară sau reactivată) există posibilitatea ca virusul să traverseze bariera placentară și, de asemenea, există un risc de transmitere în timpul parturii, ca urmare a eliberării virale. Infecțiile cu VHS-1 tipul sălbatic au fost asociate cu reacții adverse grave, inclusiv insuficiență multiplă de organ și deces în cazul în care fătul sau nou-născutul dezvoltă infecția cu herpes tipul sălbatic. Deși până în prezent nu există date clinice privind infecțiile cu talimogen laherparepvec la gravide, ar putea exista un risc pentru făt sau nou-născut dacă talimogen laherparepvec ar acționa în același mod. Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra dezvoltării embrio-fetale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea talimogen laherparepvec în timpul sarcinii.

Pot apărea metastaze transplacentare ale melanomului. Deoarece talimogen laherparepvec este conceput pentru a pătrunde și a se replica în țesutul tumoral, ar putea exista un risc de expunere fetală la talimogen laherparepvec din cauza țesutului tumoral care a traversat placentă.

Dacă Imlygic este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Imlygic, pacienta trebuie informată despre pericolele potențiale pentru făt și/sau nou-născut.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă talimogen laherparepvec se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/opri tratamentul cu Imlygic, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

## Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii clinice care să evalueze efectele talimogen laherparepvec asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Talimogen laherparepvec poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale cum sunt amețelile și starea de confuzie (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, până când sunt siguri că talimogen laherparepvec nu le afectează în mod negativ aceste capacități.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Imlygic a fost evaluată în studiul pivot în care la 292 pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză de Imlygic (vezi pct 5.1). Durata mediană a expunerii la Imlygic a fost de 23 săptămâni (5,3 luni). Douăzeci și șase (26) de pacienți au fost expuși la Imlygic pentru o perioadă de cel puțin un an.

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate ( $\geq 25\%$ ) la pacienții tratați cu Imlygic au fost oboseala (50,3%), frisoanele (48,6%), febra cu valori mari (42,8%), greața (35,6%), boala asemănătoare gripei (30,5%) și durerea la locul injectării (27,7%). În general, nouăzeci și opt la sută (98%) dintre aceste reacții adverse raportate au fost ușoare sau moderate ca severitate. Cea mai frecventă reacție adversă de gradul 3 sau mai mare a fost celulita (2,1%) (vezi pct. 4.4).

## Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost stabilite pe baza studiilor clinice efectuate la pacienți cu melanom tratați cu Imlygic, comparativ cu administrarea GM-CSF și a experienței ulterioare punerii pe piață. Incidența reacțiilor adverse este prezentată pe categorii de frecvență și pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ). În cadrul fiecărei categorii de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

**Tabelul 3. Reacțiile adverse din studiile clinice la pacienții cu melanom și experiența ulterioară punerii pe piață**

<b>Infecții și infestări</b>	
Frecvente	Celulită*, herpes oral
Mai puțin frecvente	Infecție la locul inciziei
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
Frecvente	Durere la nivelul tumorii, neoplasm infectat
Mai puțin frecvente	Plasmocitom la locul de injecție*
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Foarte frecvente	Edem periferic
Frecvente	Anemie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente	Evenimente mediate imun <sup>†*</sup>
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Deshidratare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Stare confuzională, anxietate, depresie, amețeli, insomnie
<b>Tulburări oculare</b>	
Mai puțin frecvente	Keratită herpetică
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente	Otalgie
<b>Tulburări cardiace</b>	
Frecvente	Tahicardie
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială, hiperemie facială tranzitorie
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	Tuse
Frecvente	Dispnee, durere orofaringiană, infecții ale tractului respirator superior
Mai puțin frecvente	Tulburări obstructive ale căilor respiratorii
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Vărsături, diaree, constipație, greață
Frecvente	Durere abdominală, disconfort abdominal
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Vitiligo, erupție cutanată tranzitorie, dermatită
Mai puțin frecvente	Dermatită granulomatoasă
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente	Mialgie, artralgie, dureri la nivelul extremităților
Frecvente	Durere de spate, dureri inghinale

<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Boală asemănătoare gripei*, febră cu valori mari, frisoane, fatigabilitate, durere, reacții la locul de injectare <sup>§</sup>
Frecvente	Stare generală de rău, durere axilară
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Scădere ponderală
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
Frecvente	Complicații la nivelul plăgii, secreții la nivelul plăgii, contuzii, dureri corelate cu procedura de administrare

<sup>§</sup> Reacțiile la locul de injectare includ: termenul din categoria „foarte frecvente“ de durere la locul de injectare, termenii din categoria „frecvente” de eritem la locul de injectare, sângerare la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, reacție la locul de injectare, inflamație la locul de injectare, secreție, secreție la locul de injectare, termenul din categoria „mai puțin frecvente” de căldură la locul de injectare.

<sup>†</sup> Evenimentele mediate imun includ: termenii din categoria „mai puțin frecvente” de vasculită, pneumonită, agravare a psoriazisului și glomerulonefrită.

\* Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Evenimente mediate imun*

Evenimentele mediate imun, raportate în studiul clinic pivot, au inclus un caz de agravare a psoriazisului la un pacient cu antecedente de psoriazis, un caz de pneumonită la un pacient cu antecedente de boală autoimună, un caz de vasculită și două cazuri de glomerulonefrită, dintre care unul s-a prezentat cu insuficiență renală acută.

#### *Plasmocitom*

În studiile clinice, a fost observat un caz de plasmocitom la locul de injectare la un pacient la care s-a constatat prezența unui mielom multiplu pre-existent.

#### *Celulită*

În studiul clinic pivot (studiul 005/05), s-au înregistrat evenimente de tip celulită, unele dintre ele fiind considerate evenimente adverse grave. Cu toate acestea, niciunul nu a dus la întreruperea definitivă a tratamentului cu Imlygic. Sunt recomandate îngrijirea atentă a leziunii și măsuri de precauție pentru prevenirea infecțiilor, în special dacă necroza țesuturilor provoacă apariția plăgilor deschise.

#### *Simptome asemănătoare gripei*

Dintre pacienții tratați cu Imlygic, 90% au prezentat simptome asemănătoare gripei. Simptomele cum sunt febră cu valori mari, frisoane și boală asemănătoare gripei, care pot să apară în orice moment în timpul tratamentului cu Imlygic, s-au remis în general în interval de 72 de ore. Aceste evenimente au fost raportate mai frecvent în cursul primelor 6 sesiuni de tratament, în special la pacienții VHS-1 negativi la momentul inițial.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență clinică privind supradozajul cu Imlygic. În studiile clinice au fost administrate doze de până la 4 ml, cu o concentrație de 10<sup>8</sup> PFU/ml, la interval de 2 săptămâni, fără a se observa

semne de toxicitate limitatoare a dozei. Nu a fost determinată doza maximă de Imlygic care poate fi administrată în condiții de siguranță. În caz de supradozaj suspectat sau de administrare intravenoasă accidentală, pacientul trebuie tratat simptomatic, de exemplu, prin administrarea de aciclovir sau de alte medicamente anti-virale (vezi pct 4.4) și trebuie instituite măsuri de susținere adecvate.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici și imunomodulatori, codul ATC: L01XX51.

#### Mecanism de acțiune

Talimogen laherparepvec este un agent imunoterapic oncolitic derivat din VHS-1. Talimogen laherparepvec a fost modificat pentru a se replica la nivel tumoral și pentru a produce proteina stimulatorie a sistemului imunitar GM-CSF uman. Talimogen laherparepvec provoacă moartea celulelor tumorale și eliberarea de antigeni derivați din tumoră. Se consideră că, împreună cu GM-CSF, aceasta va determina un răspuns imun sistemic anti-tumoral și un răspuns al celulelor T efectoare. Șoarecii cu regresie completă a tumorilor primare ca urmare a tratamentului au prezentat rezistență la reinducerea tumorală ulterioară.

Modificările efectuate pentru obținerea talimogen laherparepvec din VHS-1 includ deleția ICP34.5 și ICP47. În timp ce celulele normale au capacitatea de a se apăra împotriva infecției cu talimogen laherparepvec prin mecanisme de apărare antivirale, tumorile s-au dovedit a fi susceptibile la leziuni și moarte celulară sub acțiunea unor virusuri VHS-1 cu deficit de ICP34.5, inclusiv la talimogen laherparepvec. Deleția ICP47 previne reglarea descendentă a moleculelor prezentatoare de antigen și crește expresia genei VHS US11, care amplifică replicarea virală în celulele tumorale.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Studiul 005/05*

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Imlygic în monoterapie, comparativ cu administrarea subcutanată a GM-CSF au fost evaluate într-un studiu clinic de fază de 3, internațional, deschis și randomizat care a înrolat pacienți cu melanom în stadiul IIIB, IIIC, și IV considerat nerezecabil chirurgical. Tratamentul sistemic anterior pentru melanom a fost permis, dar nu a fost o condiție necesară. Pacienții cu metastaze cerebrale active, metastaze osoase, afectare viscerală extinsă, melanom primar ocular sau la nivelul mucoaselor, semne de imunosupresie sau tratați cu un medicament anti-herpetic cu administrare sistemică au fost excluși din studiu.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra tratament fie cu Imlygic fie cu GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic fost administrat prin injecție intralezională la o concentrație inițială de  $10^6$  (1 milion) PFU/ml pe zi în ziua 1, urmată de administrarea concentrației de  $10^8$  (100 de milioane) PFU/ml pe zi în ziua 21 și, ulterior, o doză de până la 4 ml la interval de 2 săptămâni. GM-CSF a fost administrat subcutanat zilnic în doză de  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$  timp de 14 zile, urmat de o perioadă de repaus de 14 zile, la intervale repetate.

Pentru a permite instalarea efectelor anti-tumorale mediate imun tardive, pacienții au fost tratați timp de minimum 6 luni sau până când nu au mai existat leziuni injectabile. În această perioadă, tratamentul a continuat în pofida unei creșteri în dimensiuni a leziunii/leziunilor existente și/sau a apariției unei/unor leziuni noi, cu excepția cazului în care pacientul a dezvoltat toxicitate intolerabilă sau investigatorul a considerat că oprirea tratamentului sau administrarea unui alt tratament pentru melanom au fost în interesul pacientului. După 6 luni de tratament pacienții au continuat tratamentul până la progresia bolii relevantă din punct de vedere clinic (adică progresia bolii asociată cu o scădere a statusului performanței și/sau a fost necesară administrarea unei terapii alternative în opinia investigatorului). Pacienții care au prezentat un răspuns la 12 luni de tratament au putut continua

tratamentul timp de până la 6 luni suplimentare. Durata medie (DS) a tratamentului pentru populația în intenție de tratament (ITT) a fost de 15,76 săptămâni (15,79) în brațul de tratament cu GM-CSF și de 26,83 săptămâni (18,39) în cel cu Imlygic. Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de rata de răspuns durabil (RRD) [definită ca procentul de pacienți cu răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) menținut continuu timp de cel puțin 6 luni], conform evaluării centrale fără cunoașterea alocării în grupurile de tratament. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus supraviețuirea globală (SG), rata de răspuns global (RRG) [RP + RC], intervalul de timp până la răspuns, durata răspunsului și intervalul de timp până la eșecul tratamentului (intervalul de timp de la randomizare până la primul episod de progresie a bolii relevant clinic în cazul în care nu se obține nici un răspuns după evenimentul de progresie sau până la deces).

Vârsta medie a fost de 63 ani (interval: 22-94 ani); 26,5% dintre pacienți au avut vârsta peste 65 de ani și 23,3% peste 74 de ani. Majoritatea pacienților, 98%, au fost caucazieni. Pacienții de sex masculin au reprezentat 57% din populația de studiu și 70% dintre pacienți au avut scor de performanță ECOG egal cu 0 la momentul inițial. Dintre pacienții înrolați, 22% au avut boală în stadiul IV M1c și 53% dintre pacienți au utilizat anterior tratament pentru melanom (cum sunt chimioterapie și imunoterapie pe bază de citochine în plus față de chirurgie, tratament adjuvant sau iradiere terapeutică). În general, 58% dintre pacienții înrolați au fost seropozitivi pentru VHS-1 tipul sălbatic la momentul inițial și 32,6% au fost seronegativi; statutul seric al VHS-1 pentru restul de 9,4% dintre pacienți a fost necunoscut.

Diferența în ceea ce privește RRD între tratamentul cu Imlygic și cel cu GM-CSF în populația ITT a fost semnificativă statistic (vezi tabelul 4) în favoarea Imlygic.

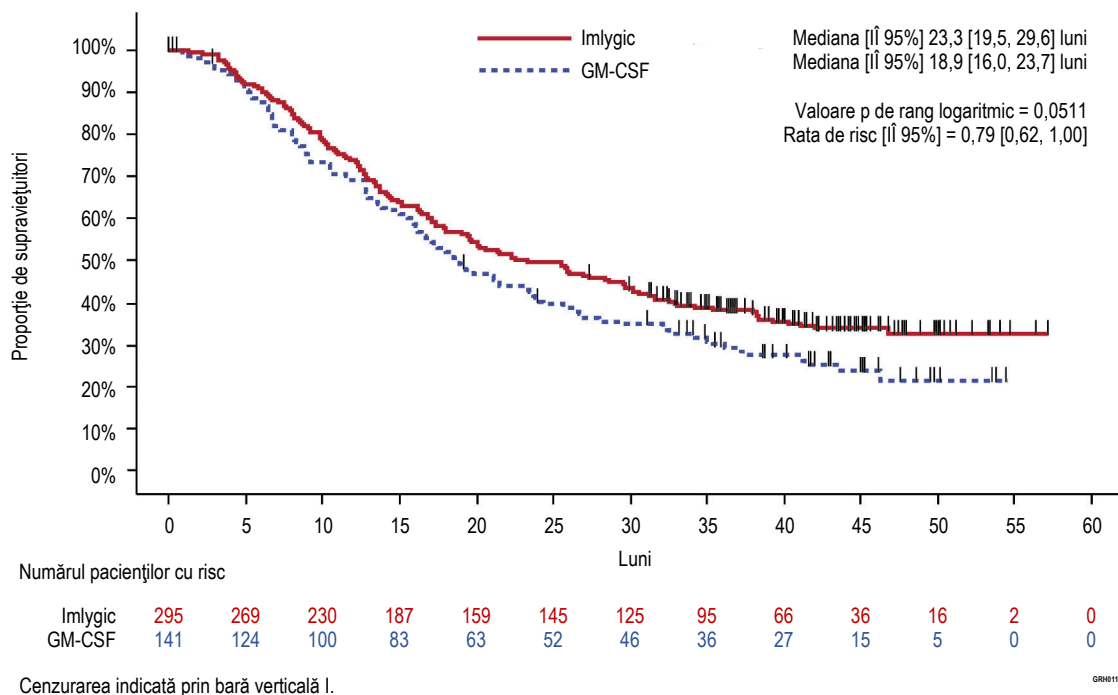
**Tabelul 4. Rezumatul rezultatelor pentru populația cu ITT din studiul 005/05 cu Imlygic**

	<b>Criteriul final al studiului</b>	<b>Imlygic N = 295</b>	<b>GM-CSF N = 141</b>
Rata de răspuns durabil	Primar	16,3% (n = 48) (ÎI 95%: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (ÎI 95%: 0,0; 4,5)
		Raportul probabilităților 8,9; (ÎI 95%: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Rata de răspuns global (% RC, % RP)	Secundar	26,4% (n = 78) (ÎI 95%: 21,4%; 31,5%) (10,8% RC, 15,6% RP)	5,7% (n = 8) (ÎI 95%: 1,9%; 9,5%) (0,7% RC, 5% RP)
Supraviețuirea globală	Secundar	Mediana 23,3 (ÎI 95%: 19,5; 29,6) luni	Mediana 18,9 (ÎI 95%: 16,0; 23,7) luni
		RR: 0,79; (ÎI 95%: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Durata răspunsului (răspuns în desfășurare la momentul evaluării ultimei tumori)	Secundar	Nu s-a atins (Interval: > 0,0 la > 16,8 luni)	Mediana 2,8 luni (Interval: 1,2 la > 14,9 luni)
		RR: 0,46; (ÎI 95%: 0,35; 0,60)	
Intervalul de timp până la răspuns (mediana)	Secundar	4,1 luni	3,7 luni
Intervalul de timp până la eșecul tratamentului (mediana)	Secundar	8,2 luni (ÎI 95%: 6,5; 9,9)	2,9 luni (ÎI 95%: 2,8; 4,0)
		RR: 0,42; (ÎI 95%: 0,32; 0,54)	

La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Imlygic, 56 (72%) de răspunsuri erau încă în desfășurare la momentul analizei principale. Dintre pacienții care au prezentat răspuns, 42 (54%) au prezentat o creștere  $\geq 25\%$  a dimensiunii leziunii/leziunilor existente și/sau au prezentat o leziune nouă/leziuni noi, înainte de atingerea în cele din urmă a răspunsului.

Într-o analiză pentru evaluarea activității sistemice a Imlygic, 27 din 79 de subiecți (34,2%) au avut o reducere globală  $\geq 50\%$  a leziunilor non-viscerale care nu au fost injectate cu Imlygic și 8 din 71 pacienți (11,3%) au avut o reducere globală  $\geq 50\%$  a leziunilor viscerale care nu au fost injectate cu Imlygic.

**Figura 4. Diagrama Kaplan-Meier – supraviețuire globală (populația ITT)**



Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) comparativ cu pacienții adulți.

#### Subgrupuri exploratorii

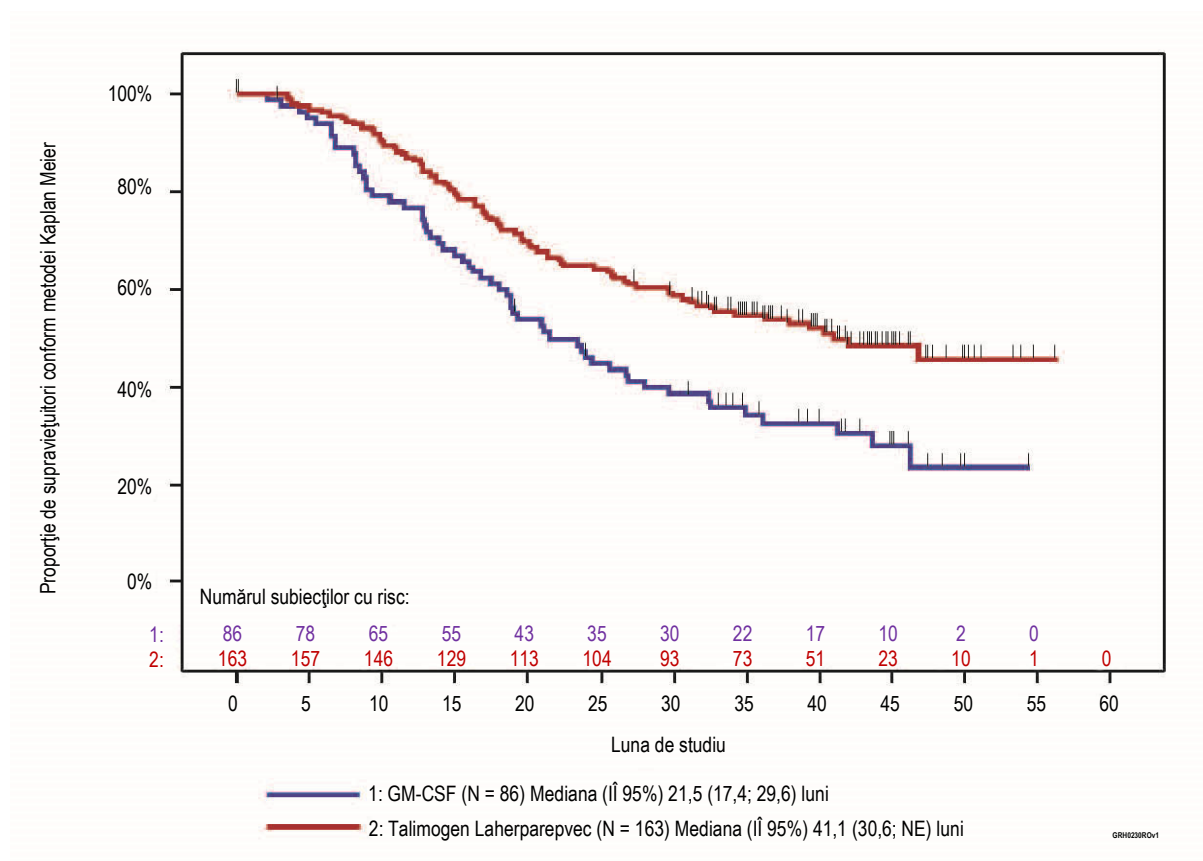
De asemenea, s-au efectuat analize exploratorii de subgrup privind RRD și supraviețuirea globală în funcție de stadiul bolii (vezi figura 5 și tabelul 5). Chiar dacă studiul pivot nu a fost conceput să evalueze eficacitatea în aceste subgrupuri individuale, pacienții fără boală viscerală au avut un beneficiu mai mare cu tratamentul cu Imlygic, comparativ cu cei cu boala mai avansată.

**Tabelul 5. Rezumatul rezultatelor analizei exploratorii de subgrup din studiul 005/05 cu Imlygic**

	RRD, (%)		RRG, (%)		SG (rata de risc)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic comparativ cu GM-CSF
Stadiul <sup>§</sup> IIIB/IIIC/ stadiul IVM1a (Imlygic, n=163; GM-CSF, n=86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (ÎI 95%: 0,40; 0,80);
Stadiul <sup>§</sup> IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n=131; GM-CSF, n=55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (ÎI 95%: 0,75; 1,52);

<sup>§</sup> Comitetul American Reunit pentru Cancer (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) ediția 6.

**Figura 5. Estimare Kaplan-Meier a supraviețuirii generale în funcție de brațul de tratament randomizat pentru boală în stadiul IIIB/IIIC/stadiul IVM1a (analiză exploratorie de subgrup)**



Cenzurarea indicată prin bară verticală |  
 NE = nu poate fi estimat

Datorită naturii exploratorii a analizei și pe baza evidențelor actuale nu s-a stabilit dacă Imlygic este asociat cu un efect asupra supraviețuirii globale.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imlygic la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația de melanom (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Talimogen laherparepvec este un virus VHS-1 modificat genetic și capabil de replicare. De aceea, farmacocinetica și biodistribuția acestuia sunt determinate în funcție de locul injectării intralezionale, replicării selective în funcție de tumoră și eliberării din țesutul tumoral.

#### Absorbție

Preluarea celulară a talimogen laherparepvec are loc la nivelul receptorilor VHS-1 de pe celulele tumorale și netumorale, ulterior injectării locale intratumorale. Deoarece talimogen laherparepvec este injectat și se replică intratumoral, nici biodisponibilitatea nici concentrația plasmatică a talimogen laherparepvec nu sunt predictive pentru activitatea substanței și ca urmare nu au fost evaluate.

#### Metabolizare/Eliminare

Talimogen laherparepvec este eliminat prin mecanismele generale de apărare ale gazdei (de exemplu, autofagie, răspunsuri imune adaptive). Talimogen laherparepvec este degradat de către proteinele

endogene tipice și pe căi catabolice ADN. Ca și în cazul altor infecții cu VHS-1 tipul sălbatic, un rezervor latent de ADN de talimogen laherparepvec poate persista în corpul neuronilor care inervează locurile de injectare; ca urmare, apariția de infecții latente cu talimogen laherparepvec nu poate fi exclusă.

#### Biodistribuție (în organism) și eliberarea virală (excreție/secretie)

ADN-ul talimogen laherparepvec a fost cuantificat cu un test cantitativ al reacției de polimerizare în lanț (*quantitative Polymerase Chain Reaction*, qPCR) extrem de sensibil și specific care nu se poate corela cu riscul de infecțiozitate virală. Talimogen laherparepvec a fost cuantificat, de asemenea, în probe selectate prelevate de la pacienții incluși în studii clinice utilizând teste de evaluare a infecțiozității virale la locul injectării și în unele cazuri de leziuni herpetice potențiale.

#### *Biodistribuție clinică, eliminare și răspândire*

Biodistribuția și eliberarea talimogen laherparepvec administrat intralezional au fost studiate într-un studiu clinic în cadrul căruia s-a măsurat ADN-ul de talimogen laherparepvec în sânge, urină, la locul de injectare, pe partea exterioară a pansamentului ocluziv, la nivelul mucoasei bucale, a zonei anogenitale și a leziunilor herpetice suspectate. La șaiszeci de pacienți cu melanom s-a administrat injecția intralezională cu Imlygic în doza și schema terapeutică similare Studiului clinic 005/05 (vezi pct. 5.1). Probele din pansamente ocluzive au fost recoltate în timpul tratamentului. Probele de sânge și de urină au fost recoltate în timpul tratamentului și timp de până la 30 zile după finalul tratamentului. Probele de la locul de injectare, de la nivelul mucoasei bucale și a zonei anogenitale au fost recoltate în timpul tratamentului și timp de 60 zile după finalul tratamentului. Probele din leziuni herpetice suspectate au fost recoltate de fiecare dată când un pacient a avut leziuni de origine herpetică suspectată. Dacă testul qPCR privind ADN-ul de talimogen laherparepvec a avut un rezultat pozitiv, a fost efectuat apoi un test TCID<sub>50</sub> pentru a măsura infecțiozitatea virală. La cei 60 pacienți tratați, datele indică faptul că ADN-ul de talimogen laherparepvec a fost prezent în toate zonele recoltate pe durata studiului (vezi tabelul 6).

**Tabelul 6. Pacienți cu ADN detectabil în timpul tratamentului**

Lichid corporal/zonă a corpului	Pacienți cu ADN detectabil în timpul tratamentului (n = 60)
Sânge	59 (98%)
Urină	19 (32%)
Locul de injectare	60 (100%)
Partea exterioară a pansamentului ocluziv	48 (80%)
Mucoasa bucală	8 (13%)
Zona anogenitală	5 (19%) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pentru zona anogenitală, 26 de pacienți au fost supuși analizei pentru ADN-ul Imlygic.

Proporția probelor și subiecților cu ADN de talimogen laherparepvec a avut cea mai mare valoare în timpul ciclului 2 de tratament în sânge, urină, la nivelul locului de injectare și pe pansamentele ocluzive; în timpul ciclului 1 de tratament a avut cea mai mare valoare la nivelul mucoasei bucale iar în timpul ciclurilor 1 și 2 de tratament a avut cea mai mare valoare la nivelul zonei anogenitale. În rândul pacienților cu ADN de talimogen laherparepvec detectabil în sânge, urină, la nivelul mucoasei bucale și al zonei anogenitale, nicio probă nu a prezentat ADN de talimogen laherparepvec detectabil la 30 zile după finalul tratamentului. În cazul pacienților cu ADN detectabil la nivelul leziunilor injectate, nicio probă nu a prezentat ADN de talimogen laherparepvec detectabil la 60 zile după finalul tratamentului.

În total, 3 din 19 pacienți cu leziuni de origine herpetică suspectată au avut ADN de talimogen laherparepvec prezent în orice moment pe durata studiului. Activitatea virală a fost măsurată în probele care au avut rezultat pozitiv în ceea ce privește ADN-ul de talimogen laherparepvec de la nivelul locului de injectare, al pansamentelor ocluzive, mucoasei bucale, zonei anogenitale și leziunilor herpetice suspectate. Nicio activitate virală nu a fost detectată în probele din pansamente



ocluzive, de la nivelul mucoasei bucale, zonei anogenitale sau leziunilor herpetice suspectate. Virusul talimogen laherparepvec infecțios a fost detectat la locul de injectare în cazul a 7 pacienți (11%) în mai multe momente pe durata studiului; nicio probă nu a avut rezultat pozitiv în ceea ce privește infecțiozitatea virală după ciclul 2 de tratament sau după finalul tratamentului.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică folosind talimogen laherparepvec la grupe speciale de pacienți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La doze de până la  $4 \times 10^8$  PFU/kg sau  $10^7$  PFU/doză (de 60 ori mai mari decât cea mai mare doză recomandată în clinică), dozele unice sau repetate de talimogen laherparepvec administrat s.c., i.v., sau injectate intratumoral au fost bine tolerate la modele animale imunocompetente de șoarece, șobolan și câine. Nu au fost observate efecte adverse neuropatologice sau neurologice. Într-un studiu de injectare intracerebrală efectuat *in vivo* la șoarece, talimogen laherparepvec a prezentat virulență la nivel neurologic de 10 000 de ori mai mică comparativ cu doza de VHS-1 tipul sălbatic, care este letală în 50% dintre cazuri.

Talimogen laherparepvec a fost injectat în diverse xenogrefe tumorale la doze de până la  $2 \times 10^8$  PFU/kg (de 30 de ori mai mari decât cea mai mare doză recomandată în clinică) la șoarece cu imunodeficiențe (șoareci athimici și cu imunodeficiență severă combinată). Infecția virală sistemică letală a fost observată la până la 20% din șoarecii athimici (în principal deficit al funcției limfocitelor T) și 100% din șoarecii cu imunodeficiență severă combinată (cu absență a ambelor clase de limfocite T și B).

În cadrul studiilor, a fost observată diseminarea letală a infecției virale la 14% din șoarecii athimici în urma tratamentului cu talimogen laherparepvec la doze care sunt de 10 până la 100 de ori mai mari decât cele care induc o rată de letalitate de 100% în cazul VHS-1 tipul sălbatic.

#### Mutagenicitate

Potențialul genotoxic al talimogen laherparepvec nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale sau la om. Deoarece VHS-1 tipul sălbatic nu se integrează în genomul gazdă, riscul mutagenezei prin inserție al talimogen laherparepvec este neglijabil.

#### Carcinogenitate

Potențialul carcinogen al talimogen laherparepvec nu a fost evaluat în studii pe termen lung la animale sau la om. Cu toate acestea, datele disponibile pentru talimogen laherparepvec și VHS-1 tipul sălbatic nu indică un risc carcinogen la om.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu au existat efecte asupra țesuturilor organelor genitale la masculi sau femele în urma tratamentului efectuat la șoareci adulți cu doze de până la  $4 \times 10^8$  PFU/kg (de 60 de ori mai mare comparativ cu doza maximă recomandată în clinică, pe baza raportului PFU/kg). Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării embrio-fetale atunci când talimogen laherparepvec a fost administrat în timpul organogenezei la femele de șoarece gestante în doze de până la  $4 \times 10^8$  (400 milioane) PFU/kg (de 60 ori mai mare comparativ cu doza maximă recomandată în clinică, pe baza raportului PFU/kg.). În sângele fetal au fost găsite cantități neglijabile de ADN de talimogen laherparepvec (< 0,001% din concentrațiile sanguine materne).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Clorură de sodiu  
Mioinozitol  
Sorbitol (E420)  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Flacon sigilat

5 ani.

#### Decongelarea flacoanelor de Imlygic

- Înainte de utilizare, flacoanele de Imlygic congelate se dezgheață la temperatura camerei (20°C până la 25°C), până ce Imlygic devine lichid (aproximativ 30 minute). A se roti ușor. A NU se agita.
- Până la administrare, flacoanele trebuie decongelate și păstrate în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină.

#### După decongelare

- După decongelare, Imlygic se administrează cât de repede este practic posibil.
- Imlygic decongelat este stabil atunci când este păstrat la 2°C până la 25°C protejat de lumină în flaconul său original, într-o seringă sau în flaconul original și apoi în seringă. Nu depășiți timpul de păstrare menționat în tabelul 7 și tabelul 8.
- Dacă Imlygic decongelat este păstrat întâi în flaconul original și apoi în seringă:
  - trebuie menținut același interval de temperatură pe toată durata păstrării până la administrare.
  - timpul de păstrare în seringă la temperatura ambientală de până la 25°C nu trebuie să depășească 2 ore pentru 10<sup>6</sup> (1 milion) unități formatoare de plăci (PFU)/ml și 4 ore pentru 10<sup>8</sup> (100 milioane) unități formatoare de plăci (PFU)/ml (vezi tabel 7).
  - timpul cumulativ maxim de păstrare (timpul de păstrare în flacon plus timpul de păstrare în seringă) nu trebuie să depășească duratele de timp menționate în tabelul 8.
- Medicamentul Imlygic nu trebuie recongelat după ce a fost decongelat. A se arunca orice flacon sau seringă conținând Imlygic decongelat păstrate mai mult decât timpii specifici menționați mai jos.

**Tabelul 7. Timpul maxim de păstrare pentru Imlygic decongelat în seringă**

	10 <sup>6</sup> (1 milion) PFU/ml	10 <sup>8</sup> (100 milioane) PFU/ml
2°C până la 8°C	8 ore	8 ore
până la 25°C	2 ore	4 ore

**Tabelul 8. Timpul cumulativ maxim de păstrare (timpul de păstrare în flacon plus timpul de păstrare în seringă) pentru Imlygic decongelat**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milion) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milioane) PFU/ml</b>
<b>2°C până la 8°C</b>	24 ore	1 săptămâna (7 zile)
<b>până la 25°C</b>	12 ore	24 ore

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

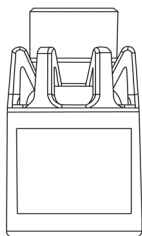
A se păstra și transporta congelat (între -90°C și -70°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Imlygic este furnizat ca un flacon de unică utilizare (rășină din plastic de tip polimer cicloolefinic) cu dop (elastomer clorobutitic) și sigiliu (aluminiu) prevăzut cu o capsă (polipropilenă), care conține 1 ml soluție fără conservant, în două prezentări diferite:

Figura 6. Flacon de unică utilizare inserat permanent într-un cilindru din plastic de tip copoliester transparent



SAU

Figura 7. Flacon de unică utilizare fără un cilindru din plastic transparent



Capacul flaconului este codificat prin culoare: pentru concentrația de 10<sup>6</sup> (1 milion) PFU/ml capacul este de culoare verde deschis și pentru concentrația de 10<sup>8</sup> (100 milioane) PFU/ml capacul este de culoare albastru regal.

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru manipulare, echipament individual de protecție, scurgeri accidentale și eliminarea deșeurilor se vor respecta reglementările locale.

- A se purta halat de protecție sau costum de laborator, ochelari de protecție, mască de protecție și mănuși în timp ce se pregătește sau se administrează Imlygic. Înainte de administrarea medicamentului se acoperă orice răni expuse. A se evita contactul cu pielea, ochii sau mucoasele.

- După administrare, se schimbă mănușile și se aplică pansamente ocluzive pe leziunile injectate. Se șterge partea exterioară a pansamentului ocluziv cu un tampon cu alcool. Se recomandă să se păstreze locurile de injectare acoperite cu pansamente ermetice și etanșe, în orice moment, dacă este posibil. Pentru a reduce la minimum riscul de transmitere virală, pacienții trebuie să țină locul de injectare acoperit timp de cel puțin 8 zile de la ultimul tratament sau mai mult în cazul în care locul de injectare prezintă secreții sau scurgeri. Pacienții trebuie sfătuiți să își aplice pansamentele așa cum au fost instruiți de către profesioniștii din domeniul sănătății și să înlocuiască pansamentul în cazul în care acesta se desprinde.
- Toate materialele care au venit în contact cu Imlygic (de exemplu, flacon, seringă, ac, orice tampon din vată sau tifon) trebuie eliminate, în conformitate cu reglementările locale.

#### Expunere accidentală

- În caz de expunere profesională accidentală la Imlygic (de exemplu, prin stropire la nivelul ochilor sau mucoaselor) în timpul preparării sau administrării, se va spăla zona afectată cu apă curată timp de cel puțin 15 minute. În cazul expunerii pielii cu leziuni sau înțepării cu acul, se curăță bine zona afectată cu apă și săpun și/sau dezinfectant.
- A se trata orice stropire cu Imlygic cu un medicament antiviral și materiale absorbante.
- Pacienții trebuie sfătuiți să introducă toate pansamentele utilizate și materiale de curățare într-o pungă de plastic sigilată, deoarece acestea pot fi potențial contaminate, și să arunce sacul la reziduurile menajere.

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Medicamentul neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările instituționale pentru organismele modificate genetic sau deșeuri cu risc biologic, după caz.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTII  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE  
A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTII  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A  
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea IMLYGIC în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritate națională competentă cu privire la conținutul și formatul programului educațional și de distribuție controlată, inclusiv comunicare mass-media, modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional este destinat să informeze cu privire la riscurile importante asociate cu utilizarea IMLYGIC:

- Infecția herpetică care apare la nivelul întregului corp (infecție herpetică diseminată) la persoanele cu imunitatea compromisă (cei cu orice deficiență imună celulară și/sau umorală, congenitală sau dobândită de exemplu, HIV/SIDA, leucemie, limfom, imunodeficiență comună variabilă, sau cei care au nevoie de tratament cu doze mari de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare)
- Expunerea accidentală a profesioniștilor din domeniul sănătății (Healthcare Professionals HCPs) la IMLYGIC
- Răspândirea IMLYGIC la persoanele care vin în contact cu pacientul sau la furnizorii de servicii medicale după contactul direct cu leziuni injectate sau lichide corporale
- Infecția herpetică simptomatică din cauza latenței și reactivării IMLYGIC sau herpesului (VHS-1 tipul sălbatic) la pacienți
- Pacienții cu un sistem imunitar deficitar (pacienți cu imunitatea compromisă) tratați cu IMLYGIC și diagnosticați cu infecție concomitentă
- Asocierea cu alte tratamente, cum sunt chimioterapia sau imunosupresoarele
- Femeile gravide și care alăptează

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care IMLYGIC este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății de la care se așteaptă să prescrie și să distribuie și pacienții/persoanele care îngrijesc pacienții de la care se așteaptă să utilizeze IMLYGIC, au acces la/li s-a furnizat următorul pachet educațional:

- Materialul educațional pentru medici
- Pachetul cu informații pentru pacient

**Materialul educațional pentru medici** trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul de alertă pentru pacienți
- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să conțină următoarele elemente principale:
  - Informații despre riscul de infecție herpetică la pacienții tratați cu IMLYGIC
  - Informații despre riscul de infecție herpetică diseminată la pacienții cu imunitatea compromisă tratați cu IMLYGIC
  - Recomandări privind expunerea accidentală a profesioniștilor din domeniul sănătății la IMLYGIC:
  - Purtarea întotdeauna de haine de protecție/halat de laborator, ochelari de protecție și mănuși în timpul pregătirii sau administrării IMLYGIC;
  - Evitarea contactului medicamentului cu pielea, ochii, mucoasele și a contactului direct al mâinilor neprotejate cu mănuși cu leziunile injectate sau lichide provenite de la pacienții tratați;

- Instrucțiuni de prim ajutor în caz de expunere accidentală;
  - Persoanele cu imunitate compromisă și profesionistele din domeniul sănătății gravide nu trebuie să prepare și să administreze IMLYGIC.
  - Recomandări privind transmiterea accidentală a IMLYGIC de la pacient la persoanele care vin în contact cu pacientul sau la profesioniștii din domeniul sănătății:
  - Instrucțiuni privind comportamentul după administrarea/transmiterea accidentală și cum și cât de des trebuie schimbat pansamentul și cine nu trebuie să schimbe pansamentul;
  - Instrucțiuni pentru reducerea la minimum a riscului de expunere la sânge și lichide corporale al persoanelor care vin în contact cu pacientul pe durata tratamentului cu IMLYGIC și timp de 30 zile după administrarea ultimei doze de IMLYGIC administrată. Trebuie evitate următoarele activități:
    - Actul sexual fără utilizarea unui prezervativ din latex
    - Sărutul, dacă fiecare parte are o leziune deschisă la nivelul cavității bucale
    - Utilizarea comună de tacâmuri, veselă și vase de băut
    - Utilizarea comună de ace pentru injectare, lame de ras și periute de dinți;
  - Eliminarea adecvată a deșeurilor și decontaminare, conform recomandărilor pentru eliminarea deșeurilor cu risc biologic.
  - Informații despre utilizarea IMLYGIC în timpul sarcinii
  - Instrucțiuni despre abordarea reacțiilor adverse posibile, inclusiv furnizarea numărului de serie al lotului de medicament în cazul raportării reacțiilor adverse.
- **Cardul de alertă pentru pacienți** va conține următoarele mesaje importante:
    - Un mesaj de alertă, care să consemne faptul că pacientul este în tratament cu IMLYGIC, pentru medicii care tratează în orice moment un pacient, inclusiv în condiții de urgență medicală
    - Detalii de contact ale medicului care a prescris IMLYGIC
    - Detalii despre data începerii tratamentului cu IMLYGIC, numărul de serie al lotului de medicament, data administrării, producătorul medicamentului și deținătorul autorizației de punere pe piață
    - Informații despre leziunile herpetice
  - Pachetul cu informații pentru pacient va conține:
    - Prospectul pentru pacient
    - Ghidul pentru pacient/ingrijitor și persoanele de contact apropiate
  - **Ghidul pentru pacient/persoana care are grijă de pacient și persoanele de contact apropiate** va conține următoarele mesaje principale:
    - O descriere a riscurilor importante asociate cu utilizarea IMLYGIC;
    - Instrucțiuni despre atitudinea de urmat după administrare și cât de des este necesară schimbarea pansamentelor și cine nu trebuie să schimbe pansamentele.
    - Informații despre semnele și simptomele riscului de infecție herpetică;
    - Informații despre utilizarea IMLYGIC în timpul sarcinii;
    - Recomandări referitoare la transmiterea accidentală a IMLYGIC de la pacienți la persoanele de contact apropiate sau la profesioniști din domeniul sănătății;
    - Instrucțiuni pentru minimizarea riscului de expunere a persoanelor de contact apropiate la sânge și lichide corporale în timpul tratamentului cu IMLYGIC până la 30 de zile de la ultima administrare a IMLYGIC. Trebuie evitate următoarele activități:
      - Actul sexual fără utilizarea unui prezervativ din latex
      - Sărutul, dacă fiecare parte are o leziune deschisă la nivelul cavității bucale
      - Utilizarea comună de tacâmuri, veselă și vase de băut
      - Utilizarea comună de ace pentru injectare, lame de ras și periute de dinți
    - Eliminarea adecvată a deșeurilor și decontaminare, conform recomandărilor pentru eliminarea deșeurilor cu risc biologic
    - Instrucțiuni privind comportamentul după transmiterea accidentală



Programul de distribuție controlată este destinat să coordoneze lanțul de distribuție al medicamentului pentru a se asigura că cerințele de păstrare în condiții de frig sunt respectate și pentru a controla distribuția IMLYGIC către centrele calificate, până la pacienți.

DAPP va asigura în fiecare Stat Membru unde IMLYGIC este comercializat, un sistem destinat să controleze distribuția IMLYGIC dincolo de nivelul de control asigurat de măsurile de rutină de minimizare a riscului. Înainte de a distribui medicamentul, următoarele cerințe trebuie îndeplinite:

- Profesioniști în domeniul sănătății cu experiență și instruiți adecvat pentru a minimiza riscul de apariție a reacțiilor adverse specificate la pacienți, profesioniști în domeniul sănătății, și persoane de contact apropiate ale pacienților;
  - Profesioniști în domeniul sănătății și personal de suport instruiți cu privire la stocarea, manipularea și administrarea sigură și corespunzătoare a IMLYGIC și urmărirea clinică a pacienților tratați cu IMLYGIC;
  - Asigurarea faptului că pacienții au primit informațiile de siguranță specificate și pacienților li se va comunica importanța transmiterii acestor informații familiei și persoanelor care au grijă de ei;
  - Profesioniști în domeniul sănătății instruiți pentru a înregistra informații despre numărul de serie în fișele pacientului și pe cardul de alertă pentru pacienți și pentru a transmite numărul de serie în cazul raportării reacțiilor adverse la medicament.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
Depunerea rezultatelor preliminare din Studiul 20110266 (un studiu de fază 2, multicentric, deschis, care evaluează eficacitatea și siguranța tratamentului oncologic adjuvant cu talimogene laherparecvec plus intervenție chirurgicală comparativ cu intervenția chirurgicală ca măsură terapeutică în melanomul rezectabil stadiile IIIB până la IVM1a)	31 Decembrie 2019
Depunerea rezultatelor de eficacitate preliminare din Studiul de fază III 20110265 (un studiu multicentric care evaluează asocierea de talimogen laherparecvec și pembrolizumab)	30 Iunie 2019

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imlygic 10<sup>6</sup> unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă  
talimogen laherparepvec

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține talimogen laherparepvec 1 ml a 1 x 10<sup>6</sup> (1 milion) unități formatoare de plăci (PFU)/ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, mioinozitol, sorbitol (E420), apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

1 flacon.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intralezională.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta congelat, la temperaturi între -90° și -70°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Acest medicament conține organisme modificate genetic.  
Medicamentul neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările instituționale pentru organismele modificate genetic sau deșeuri cu risc biologic.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1064/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Imlygic 10<sup>6</sup> PFU/ml injectabil  
talimogen laherparepvec  
Administrare intralezională

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imlygic 10<sup>8</sup> unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă  
talimogen laherparepvec

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține talimogen laherparepvec 1 ml a 1 x 10<sup>8</sup> (100 milioane) unități formatoare de plăci (PFU)/ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, mioinozitol, sorbitol (E420), apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

1 flacon.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intralezională.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta congelat, la temperaturi între -90° și -70°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Acest medicament conține organisme modificate genetic.  
Medicamentul neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările instituționale pentru organismele modificate genetic sau deșeuri cu risc biologic.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1064/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Imlygic 10<sup>8</sup> PFU/ml injectabil  
talimogen laherparepvec  
Administrare intralezională

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Imlygic 10<sup>6</sup> unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă**  
**Imlygic 10<sup>8</sup> unități formatoare de plăci (PFU)/ml soluție injectabilă**  
talimogen laherparepvec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Imlygic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte și în timpul tratamentului cu Imlygic
3. Cum se utilizează Imlygic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imlygic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este Imlygic și pentru ce se utilizează

Imlygic este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu un tip de cancer de piele denumit melanom care s-a răspândit la nivelul pielii sau în ganglionii limfatici, când intervenția chirurgicală nu este o opțiune de tratament.

Medicamentul Imlygic conține substanța activă denumită talimogen laherparepvec. Aceasta este o formă atenuată a virusului herpes simplex tip-1 (VHS-1), numit de obicei virusul herpetic. Pentru a obține Imlygic din VHS-1, virusul a fost modificat, astfel încât să se multiplice mai eficient în celulele din tumori decât în celulele normale. Aceasta duce la distrugerea celulelor tumorale infectate. De asemenea, Imlygic acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să recunoască și să distrugă tumorile din corpul dumneavoastră.

### 2. Ce trebuie să știți înainte și în timpul tratamentului cu Imlygic

#### Nu utilizați Imlygic:

- dacă sunteți alergic la talimogen laherparepvec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți un sistem imunitar foarte slăbit.

#### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Imlygic, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## Pacienți cu sistemul imunitar slăbit

La pacienții cu sistemul imunitar slăbit pot să apară infecții cu herpes care pun viața în pericol. Spuneți personalului medical care vă îngrijește dacă aveți sau ați avut un sistem imunitar slăbit, dacă aveți HIV/SIDA, cancer de sânge sau al măduvei osoase sau dacă luați corticosteroizi sau alte medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar.

## Răspândirea accidentală a Imlygic la dumneavoastră sau alte persoane

Imlygic poate ajunge în alte părți ale corpului sau la alte persoane care vin în contact direct cu lichidele corpului dumneavoastră sau cu locurile de injectare.

Pentru a evita răspândirea Imlygic la alte zone ale corpului sau la persoanele de contact apropiate (contactele apropiate includ persoanele cu care locuiți, persoanele care vă îngrijesc, partenerii sexuali sau cineva cu care dormiți în același pat) trebuie să respectați următoarele:

- Evitați contactul direct dintre locurile de injectare sau lichidele produse de corpul dumneavoastră (de exemplu sânge sau urină) și persoanele apropiate (de exemplu, folosiți prezervative din latex atunci când aveți relații sexuale, evitați să sărutați persoanele apropiate dacă oricare dintre voi aveți o leziune deschisă la nivelul gurii) în timp ce sunteți tratat cu Imlygic și până la 30 zile după administrarea ultimei doze de medicament.
- Evitați să atingeți sau să vă scărpiți la nivelul locurilor de injectare.
- Păstrați întotdeauna locurile de injectare acoperite cu pansamente care să nu permită intrarea aerului sau a apei. Aplicați pansamentul așa cum v-a instruit personalul medical. În cazul în care pansamentul se desface sau cade, înlocuiți-l imediat cu un pansament curat.
- Așezați toate pansamentele folosite și materiale de curățare într-o pungă de plastic sigilată și aruncați-le cu gunoiul menajer.

Trebuie să le spuneți persoanelor care vin în contact cu dumneavoastră:

- Să evite contactul direct cu lichidele corpului dumneavoastră sau cu locurile de injectare.
- Să poarte mănuși atunci când vă schimbă pansamentele.

Dacă persoanele care vin în contact cu dumneavoastră sunt expuse accidental la Imlygic, trebuie să curețe zonele afectate de pe corp cu apă și săpun și/sau un dezinfectant. Dacă apar semne sau simptome de infecție herpetică, vă rugăm să le solicitați să își contacteze medicul. Dacă se suspectează leziuni herpetice (vezicule sau răni), pacienții sau persoanele de contact apropiate au opțiunea testării de urmărire de către Deținătorul autorizației de punere pe piață, pentru caracterizarea suplimentară a infecției. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

## Persoane care vin în contact cu dumneavoastră care sunt gravide sau au un sistem imunitar slăbit și nou-născuți

Asigurați-vă că persoanele care vin în contact cu dumneavoastră care sunt gravide sau care au un sistem imunitar slăbit nu ating locurile de injectare, pansamentele utilizate și materialele de curățare. Păstrați pansamentele utilizate și materiale de curățare departe de nou-născuți.

## Infecția herpetică

În timpul sau după tratamentul cu Imlygic pot să apară leziuni herpetice sau o infecție herpetică mult mai gravă. Semnele și simptome corelate cu tratamentul cu Imlygic pot fi aceleași ca și pentru infecțiile cu herpes și includ: durere, senzație de arsură sau furnicături la nivelul unei vezicule din jurul gurii sau organelor genitale sau de pe degete sau urechi, dureri de ochi, sensibilitate la lumină, secreții la nivelul ochilor, vedere încetoșată, slăbiciune în brațe sau picioare, somnolență extremă (vă simțiți somnoros), confuzie mentală. Dacă aveți aceste semne, pentru a preveni transmiterea virală la alte persoane, trebuie să respectați măsurile standard de igienă. Dacă se suspectează leziuni herpetice (vezicule sau răni), pacienții sau persoanele de contact apropiate au opțiunea testării de urmărire de către Deținătorul autorizației de punere pe piață, pentru caracterizarea suplimentară a infecției. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

## Infecții și vindecare întârziată la locul de injectare a Imlygic

Imlygic poate provoca infecții la locul de injectare. Semnele și simptomele de infecție includ durere, roșeață, căldură, umflare, secreție sau o rană (ulcerație), febră și frisoane. Vindecarea locului injectării poate dura mai mult decât în mod normal. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste simptome.

## Reacții autoimune

Imlygic poate determina reacții autoimune (o reacție exagerată a sistemului imunitar al organismului). Unele persoane care au utilizat Imlygic au dezvoltat inflamație la nivelul rinichilor (glomerulonefrită), îngustarea sau blocarea vaselor de sânge (vasculită), inflamația plămânilor (pneumonită), agravarea descumării pielii (psoriazis) și zone de piele fără nicio culoare (vitiligo). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de boli autoimune.

## Plasmocitom

Imlygic poate produce acumularea de celule albe canceroase din sânge la nivelul leziunii injectate sau în apropierea locului de injectare (plasmocitom). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de cancer al sângelui, inclusiv mielom multiplu.

## Dificultăți la respirație

Dacă aveți o tumoră la nivelul gâtului, medicul dumneavoastră vă poate avertiza că poate să apară compresie a căilor respiratorii în timpul tratamentului cu Imlygic.

## Pacienți fără infecții herpetice în antecedente

Dacă nu ați avut infecție cu herpes în trecut, ar putea fi mult mai probabil să prezentați febră, frisoane, și boală asemănătoare gripei în primele 6 sesiuni de tratament cu Imlygic.

## **Copii și adolescenți**

Imlygic nu este recomandat la copii și adolescenți, deoarece efectele acestui medicament la persoanele cu vârsta sub 18 de ani nu sunt cunoscute.

## **Imlygic împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente cum este aciclovir, pentru a trata sau preveni o infecție herpetică. Aciclovirul și alte tratamente antivirale pot să scadă efectul Imlygic.

## **Sarcina și alăptarea**

Cereți sfatul medicului dacă:

- credeți că ați putea fi gravidă sau
- intenționați să rămâneți gravidă

Medicul dumneavoastră va decide dacă Imlygic este potrivit pentru dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Imlygic poate afecta fătul.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție pentru a evita apariția unei sarcini în cursul tratamentului cu Imlygic. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele adecvate de contracepție.

Nu se cunoaște dacă Imlygic trece în laptele matern. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să faceți acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta apoi să decideți dacă opriți alăptarea sau întrerupeți administrarea Imlygic, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Imlygic pentru dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Când sunteți tratat cu Imlygic este posibil să apară simptome cum sunt amețeli sau confuzie. Acest lucru vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Luați-vă măsuri de precauție atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje până când sunteți sigur că Imlygic nu vă afectează în mod negativ.

### **Imlygic conține sodiu și sorbitol**

Acest medicament conține sodiu aproximativ 30 mg (principala componentă a sării de bucatărie/masă) în fiecare doză de 4 ml. Aceasta este echivalentul a 1,5% din aportul alimentar zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

Acest medicament conține 80 mg sorbitol în fiecare doză de 4 ml.

## **3. Cum se utilizează Imlygic**

Imlygic se administrează într-o unitate de asistență medicală sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Doza inițială recomandată este de până la 4 ml Imlygic în concentrație de  $10^6$  (1 milion) PFU/ml. Dozele ulterioare administrate vor fi de până la 4 ml Imlygic în concentrație de  $10^8$  (100 milioane) PFU/ml.

Medicul dumneavoastră vă va injecta Imlygic direct în tumora/tumorile dumneavoastră cu un ac și o seringă. A doua injecție va fi administrată la 3 săptămâni de la prima injecție. După aceea, vi se vor administra injecții la interval de 2 săptămâni, atât timp cât aveți tumora/tumorile.

Medicul dumneavoastră va decide care tumoră va fi injectată/tumori vor fi injectate și este posibil să nu injecteze fiecare tumoră. În timp ce sunteți în tratament cu Imlygic tumora existentă poate crește/tumorile existente pot crește în dimensiune și pot să apară tumori noi.

Vă puteți aștepta să fiți tratați cu Imlygic timp de cel puțin 6 luni sau mai mult.

### **Dacă uitați să utilizați o doză de Imlygic**

Este important să respectați toate programările făcute la medic pentru a vi se administra Imlygic. Dacă lipsiți la o programare, întrebați medicul dumneavoastră când vi se poate programa administrarea dozei următoare.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La pacienții tratați cu Imlygic s-a observat frecvent apariția la locul injectării a infecției produse de bacterii (celulită). Păstrarea leziunilor curate și bine pansate poate ajuta la prevenirea acestor tipuri de infecții.

La pacienții tratați cu Imlygic s-a observat apariția foarte frecventă a simptomelor asemănătoare gripei, a febrei și frisoanelor. Aceste simptome dispar, în general, în primele 72 de ore după tratament.

La pacienții care au utilizat Imlygic s-au raportat următoarele reacții adverse:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Umflare a țesuturilor (edem periferic)
- Durere de cap
- Tuse
- Vărsături, diaree, constipație, greață
- Durere musculară (mialgie), articulații dureroase/tumefiate (artralgie), durere la nivelul membrelor
- Boală asemănătoare gripei, febră (febră cu valori mari), frisoane, oboseală, durere
- Durere, roșeață, sângerare, tumefiere, inflamație, secreție, supurație și căldură la locul de injectare

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecție produsă de bacterii (celulită), herpes (leziuni herpetice la nivelul gurii)
- Durere la nivelul tumorii, infectare a tumorii
- Număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie)
- Reacții adverse corelate cu sistemul imunitar, cum sunt îngustarea sau blocarea vaselor de sânge (vasculită), inflamația plămânilor (pneumonită), agravarea descumării pielii (agravarea psoriazisului) și inflamația rinichilor (glomerulonefrită)
- Deshidratare
- Confuzie, anxietate, depresie, amețeli, tulburări de somn (insomnie)
- Durere la nivelul urechii, gâtului, abdomenului, în zona inghinală, la nivelul spatelui și sub braț
- Bătăi rapide ale inimii în repaus (tahicardie)
- Cheaguri de sânge în venele profunde (tromboză venoasă profundă), valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială), înroșirea feței (hiperemie facială)
- Scurtarea respirației (dispnee), infecție a căilor respiratorii superioare
- Disconfort abdominal
- Zone ale pielii fără nicio culoare (vitiligo), erupție trecătoare pe piele, piele inflamată (dermatită)
- Stare generală de rău
- Scădere în greutate
- Complicații ale rănilor, secreții, vânătăi (contuzii), durere după administrarea medicamentului

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Infecție la locul inciziei
- Prezența de celule albe canceroase din sânge la locul de injectare sau în apropierea acestuia (plasmocitom)
- Infecție la nivelul ochilor produsă de herpes (cheratită herpetică)
- Îngustarea căilor respiratorii (tulburări obstructive ale căilor respiratorii)
- Reacție alergică (hipersensibilitate)

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Imlygic**

Imlygic va fi păstrat de personalul medical în unitatea sanitară unde veți efectua tratamentul.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta congelat, la temperaturi între  $-90^{\circ}\text{C}$  și  $-70^{\circ}\text{C}$ .

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Imlygic

- Substanța activă este talimogen laherparepvec.  
Fiecare flacon conține 1 ml care poate fi extras de soluție injectabilă la o concentrație nominală de  $1 \times 10^6$  (1 milion) unități formatoare de plăci (PFU)/ml sau  $1 \times 10^8$  (100 milioane) PFU/ml.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic dihidrat, dihidrogenofosfat sodic dihidrat, clorură de sodiu, mioinozitol, sorbitol (E420), apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

### Cum arată Imlygic și conținutul ambalajului

Imlygic este un lichid limpede până la semi-translucid ( $10^6$  PFU/ml) sau semi-translucid până la opac ( $10^8$  PFU/ml). Este disponibil într-un flacon de unică utilizare (rășină din plastic de tip polimer cicloolefinic) cu dop (elastomer clorobutilic) și sigiliu (aluminiu) prevăzut cu o capsă (polipropilenă) care conține 1 ml soluție fără conservant.

Capacul flaconului este codificat prin culoare: concentrația  $10^6$  PFU/ml are capac de culoare verde deschis și concentrația  $10^8$  PFU/ml are capac de culoare albastru regal.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### 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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**  
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

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

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Următoarea informație este destinată numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

### Decongelarea flacoanelor de Imlygic

- Înainte de utilizare, dezghețați prin păstrare la temperatura camerei (20°C până la 25°C) flacoanele de Imlygic congelate, până ce Imlygic devine lichid (aproximativ 30 minute). Rotiți ușor. NU agitați.
- Până la administrare, flacoanele trebuie decongelate și păstrate în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină.

### După decongelare

- După decongelare, Imlygic se administrează cât de repede este practic posibil.
- Imlygic decongelat este stabil atunci când este păstrat la 2°C până la 25°C protejat de lumină în flaconul original, într-o seringă sau în flaconul original și apoi în seringă. Nu depășiți timpul de păstrare menționat în tabelul 1 și tabelul 2.
- Dacă Imlygic decongelat este păstrat întâi în flaconul original și apoi în seringă:
  - trebuie menținut același interval de temperatură pe toată durata păstrării până la administrare.
  - timpul de păstrare în seringă la temperatura ambientală de până la 25°C nu trebuie să depășească 2 ore pentru 10<sup>6</sup> (1 milion) unități formatoare de plăci (PFU)/ml și 4 ore pentru 10<sup>8</sup> (100 milioane) unități formatoare de plăci (PFU)/ml (vezi tabel 1).
  - timpul cumulativ maxim de păstrare (timpul de păstrare în flacon plus timpul de păstrare în seringă) nu trebuie să depășească duratele de timp menționate în tabelul 2.
- Medicamentul Imlygic nu trebuie recongelat după ce a fost decongelat. Aruncați orice flacon sau seringă conținând Imlygic decongelat păstrate mai mult decât timpurile specifice menționate mai jos.

**Tabelul 1. Timpul maxim de păstrare pentru Imlygic decongelat în seringă**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milion) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milioane) PFU/ml</b>
<b>2°C până la 8°C</b>	8 ore	8 ore
<b>până la 25°C</b>	2 ore	4 ore

**Tabelul 2. Timpul cumulativ maxim de păstrare (timpul de păstrare în flacon plus timpul de păstrare în seringă) pentru Imlygic decongelat**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milion) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 milioane) PFU/ml</b>
<b>2°C până la 8°C</b>	24 ore	1 săptămâna (7 zile)
<b>până la 25°C</b>	12 ore	24 ore

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Medicamentul neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările instituționale pentru organismele modificate genetic sau deșeuri cu risc biologic, după caz.