

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Imlygic 10<sup>6</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok  
Imlygic 10<sup>8</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 2.1 Všeobecný opis

Talimogén laherparepvek je oslabený vírus herpes simplex typu 1 (HSV-1) získaný funkčnou deléciou 2 génov (ICP34.5 a ICP47) a vložením kódujúcej sekvencie pre faktor stimulujujúci ľudské kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF) (pozri časť 5.1).

Talimogén laherparepvek sa vytvára technológiou rekombinantnej DNA vo Vero bunkách.

### 2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Imlygic 10<sup>6</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml aplikovateľného objemu Imlygicu v nominálnej koncentrácii 1 x 10<sup>6</sup> (1 milión) plakotvorných jednotiek (PFU)/ml.

Imlygic 10<sup>8</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml aplikovateľného objemu Imlygicu v nominálnej koncentrácii 1 x 10<sup>8</sup> (100 miliónov) plakotvorných jednotiek (PFU)/ml.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 4 ml dávka obsahuje približne 30 mg (1,3 mmol) sodíka a 80 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Imlygic 10<sup>6</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Číra až polopriehľadná tekutina po rozmrazení.

Môže obsahovať biele viditeľné častice rôzneho tvaru obsahujúce vírus.

Imlygic 10<sup>8</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Polopriehľadná až nepriehľadná tekutina po rozmrazení.

Môže obsahovať biele viditeľné častice rôzneho tvaru obsahujúce vírus.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Imlygic je indikovaný dospelým na liečbu neresekovateľného melanómu, ktorý je regionálne alebo distálne metastatický (štádium IIIB, IIIC a IVM1a), bez postihnutia kostí, mozgu, pľúc alebo iných vnútorných orgánov (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s liečivom talimogén laherparepvek má začať a sledovať kvalifikovaný lekár so skúsenosťami v liečbe nádorových ochorení.

Pacienti liečení Imlygicom musia dostať informačnú kartu pacienta a byť informovaní o rizikách Imlygicu (pozri aj písomnú informáciu pre používateľa).

#### Dávkovanie

Imlygic sa dodáva v jednorazových injekčných liekvočkách po 1 ml v dvoch rôznych koncentráciách:

- $10^6$  (1 milión) PFU/ml – iba pre začiatočnú dávku.
- $10^8$  (100 miliónov) PFU/ml – pre všetky ďalšie dávky.

Celkový objem injekcií na každej návšteve v rámci liečby má byť maximálne 4 ml. Začiatočná odporúčaná dávka je maximálne 4 ml Imlygicu v koncentrácii  $10^6$  (1 milión) PFU/ml. Nasledujúce dávky sa majú podať až do objemu 4 ml Imlygicu v koncentrácii  $10^8$  (100 miliónov) PFU/ml.

Odporúčaný dávkovací režim pre Imlygic je uvedený v tabuľke 1.

**Tabuľka 1. Odporúčaný dávkovací režim pre Imlygic**

Návšteva v rámci liečby	Liečebný interval	Maximálny celkový objem injekcií	Koncentrácie dávky	Prioritizácia lézií na podanie injekcie
Úvodná	-	Až 4 ml	$10^6$ (1 milión) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Najprv podajte injekciu do najväčšej lézie (lézií).</li><li>• Podanie injekcie do zvyšných lézií uprednostnite podľa veľkosti lézie, kým sa nepodá maximálny objem injekcií.</li></ul>
Druhá	3 týždne po úvodnej liečbe	Až 4 ml	$10^8$ (100 milión) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Najprv podajte injekciu do všetkých nových lézií (lézií, ktoré sa rozvinuli od predchádzajúcej liečebnej dávky).</li><li>• Podanie injekcie do zvyšných lézií uprednostnite podľa veľkosti lézie, kým sa nepodá maximálny objem injekcií.</li></ul>

Návšteva v rámci liečby	Liečebný interval	Maximálny celkový objem injekcií	Koncentrácie dávky	Prioritizácia lézií na podanie injekcie
Všetky ďalšie návštevy v rámci liečby (vrátane obnovenia liečby)	2 týždne po predchádzajúcej liečbe	Až 4 ml	$10^8$ (100 milión) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Najprv podajte injekciu do všetkých nových lézií (lézií, ktoré sa rozvinuli od predchádzajúcej liečebnej dávky).</li> <li>Podanie injekcie do zvyšných lézií uprednostnite podľa veľkosti lézie, kým sa nepodá maximálny objem injekcií.</li> </ul>

#### Stanovenie objemu dávky Imlygicu (na léziu)

Objem Imlygicu injekčne podaného do každej lézie závisí od veľkosti lézie a má sa stanoviť podľa tabuľky 2. Celkový objem injekcií pri každom podaní má byť maximálne 4 ml.

**Tabuľka 2. Voľba objemu injekcie s Imlygicom na základe veľkosti lézie**

Veľkosť lézie (najdlhší rozmer)	Objem injekcie Imlygicu
> 5 cm	až 4 ml
> 2,5 cm až 5 cm	až 2 ml
> 1,5 cm až 2,5 cm	až 1 ml
> 0,5 cm až 1,5 cm	až 0,5 ml
≤ 0,5 cm	až 0,1 ml

Pred dosiahnutím odpovede sa u pacientov môže vyskytnúť zväčšenie veľkosti existujúcej lézie (lézií) alebo sa môže objaviť nová lézia. Pokiaľ ostáva nejaká lézia (lézie) na aplikovanie lieku, v podávaní Imlygicu sa má pokračovať najmenej 6 mesiacov, kým lekár neusúdi, že pacient nemá z liečby Imlygicom prínos, alebo že je potrebná iná liečba.

Liečbu Imlygicom možno obnoviť vtedy, ak sa po kompletnej odpovedi objavia nové lézie a lekár usúdi, že pacient bude mať z liečby prínos.

#### Osobitné populácie

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Imlygicu u pediatrických pacientov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

##### *Staršia populácia*

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.1).

## Porucha funkcie pečene a obličiek

Na hodnotenie vplyvu poškodenej pečene alebo obličiek na farmakokinetiku liečiva talimogén laherparepvek sa nevykonali žiadne klinické štúdie. U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek však úprava dávky nie je potrebná.

## Spôsob podávania

Imlygic sa podáva intraléziou injekciou do kožných, podkožných a/alebo nodálnych lézií, ktoré možno vidieť, nahmatať alebo zistiť na základe ultrazvuku.

Ak sú zdravotnícki pracovníci náhodne vystavení Imlygicu, pozri časti 4.4 a 6.6.

Zdravotnícki pracovníci s oslabenou imunitou alebo tehotné zdravotné pracovníčky nesmú podávať Imlygic alebo prísť do priameho kontaktu s miestom (miestami) podania Imlygicu ani s telesnými tekutinami liečených pacientov (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri príprave a podávaní Imlygicu pacientom postupujte podľa týchto pokynov:

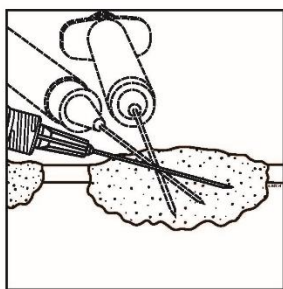
### Pred podaním injekcie

- Injekčnú liekovku (liekovky) s Imlygicom rozmrazujte pri izbovej teplote. Rozmrazený Imlygic možno pred podaním uchovávať (pozri časť 6.3).
- Požadované množstvo Imlygicu natiahnite z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky s použitím aseptickkej techniky. Odporúča sa ihla s hrúbkou 22 až 26 G.
- Miesto podania injekcie možno ošetriť lokálnym anestetikom. Anestetikum v injekčnej forme možno aplikovať pri okraji lézie, ale nemá sa podať priamo do lézie.
- Léziu a okolitú plochu očistite liehovým tampónom a nechajte uschnúť.

### Podanie injekcie

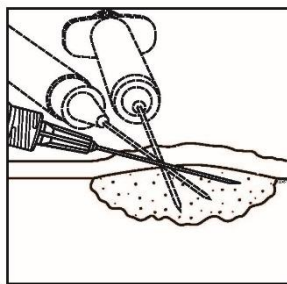
- Imlygic podajte intraléziou injekciou do kožných, podkožných a/alebo nodálnych lézií, ktoré možno vidieť, nahmatať alebo zistiť na základe ultrazvuku.
- Stanovte objem injekcie pre každú léziu s pomocou vyššie uvedenej tabuľky 2.
- Použite jedno miesto vpichu a Imlygic podajte otáčaním ihly viacerými smermi, pokiaľ to jej radiálny dosah vnútri lézie umožní, aby sa dosiahlo rovnomerné a úplné rozptýlenie. Viaceré miesta vpichu možno použiť vtedy, ak je lézia väčšia ako radiálny dosah ihly.

Kožné lézie



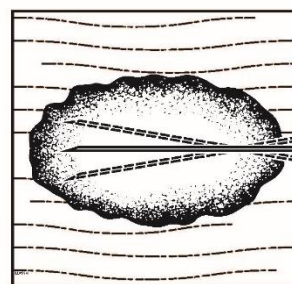
**Obrázok 1.**  
**Podanie injekcie pri kožných léziách**

Podkožné lézie



**Obrázok 2.**  
**Podanie injekcie pri podkožných léziách**

Nodálne lézie



**Obrázok 3.**  
**Podanie injekcie pri nodálnych léziách**

- Imlygic rovnomerne a úplne rozptýľte v lézii ťahaním ihly nazad bez toho, aby ste ihlu z lézie vytiahli. Počas injikovania zvyšnej dávky Imlygicu meňte smerovanie ihly toľkokrát, koľkokrát to je potrebné. Pokračujte, kým sa celá dávka rovnomerne a úplne nerozptýli.
- Keď ihlu odstraňujete, vyťahujte ju z lézie pomaly, aby sa predišlo vytečeniu Imlygicu alebo postriekaniu Imlygicom v mieste vpichu.

- Tento postup zopakujte pri ďalších léziách, do ktorých treba podať injekciu. Keď je ihla úplne vytiahnutá z lézie a vždy, keď sa podáva injekcia do inej lézie, použite novú ihlu.

#### *Po podaní injekcie*

- Na miesto podania injekcie pritlačte aspoň na 30 sekúnd sterilnú gázu.
- Miesto podania injekcie a okolitú plochu očistite liekovým tampónom a injikovanú léziu prekryte absorpčným tampónom a suchým oklúznym obvazom.

#### *Likvidácia*

Všetok materiál, ktorý prišiel do kontaktu s Imlygicom (napr. injekčná liekovka, injekčná striekačka, ihla, vata alebo gáza), zlikvidujte v súlade s národnými ústavnými postupmi (pozri časť 6.6).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Pacienti s precitlivosťou na talimogén laherparepvek alebo na ktorúkoľvek z jeho pomocných látok v anamnéze.
- Pacienti, ktorí majú ťažko oslabený imunitný systém (napr. pacienti so závažnou vrodenu alebo získanou bunkovou a/alebo humorálnou imunodeficienciou) (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Už liečení pacienti

Údaje o účinnosti Imlygicu v súčasnej druhej alebo neskorších líniách liečby sú obmedzené.

#### Pacienti s oslabeným imunitným systémom

Imlygic sa neskúmal u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Na základe údajov zo štúdií na zvieratách u pacientov, ktorí majú ťažko oslabený imunitný systém, môže byť zvýšené riziko diseminovanej herpetickej infekcie a títo pacienti nemajú byť liečení Imlygicom (pozri časti 4.3 a 5.3). Diseminovaná herpetickej infekcia sa môže vyskytnúť aj u pacientov s oslabeným imunitným systémom (napr. u pacientov s HIV/AIDS, leukémiou, lymfómom, bežnou variabilnou imunodeficienciou alebo u tých, ktorí vyžadujú dlhodobu podávanú vysokodávkové steroidy alebo iné imunosupresíva). Pred podávaním Imlygicu týmto pacientom treba zvážiť riziká a prínosy liečby.

#### Náhodné vystavenie Imlygicu

Náhodné vystavenie môže viesť k prenosu Imlygicu a herpetickej infekcie. Zdravotnícki pracovníci a blízke osoby (napr. členovia domácnosti, opatrovatelia, sexuálni partneri alebo osoby spiace na tej istej posteli) sa majú vyhýbať priamemu kontaktu s injikovanými léziami alebo telesnými tekutinami liečených pacientov počas celého liečebného obdobia a až 30 dní po podaní poslednej liečebnej dávky (pozri časť 6.6). Počas prípravy a podávania Imlygicu boli zdravotníckymi pracovníkmi hlásené náhodné pichnutie ihlou a postriekanie.

Blízke osoby, ktoré sú tehotné alebo majú oslabenú imunitu, nemajú vymieňať obväz pacienta ani čistiť jeho miesto podania injekcie. Tehotné ženy, novorodenci a jednotlivci s oslabenou imunitou nesmú byť vystavení potenciálne kontaminovaným materiálom.

Zdravotnícki pracovníci majú zabezpečiť, aby pacienti mohli splniť požiadavku zakryť miesta podania injekcie oklúznymi obvazmi (pozri časť 6.6). Pacientov tiež treba upozorniť, aby sa vyhýbali dotýkaniu alebo škriabaniu miesta podania injekcie, pretože by to mohlo mať za následok neúmyselný prenos Imlygicu na iné oblasti ich tela alebo na ich blízke osoby.

Hoci nie je známe, či sa Imlygic môže preniesť pohlavným stykom, je doložené, že HSV-1 divokého typu sa pohlavným stykom môže preniesť. Pacientov treba upozorniť, aby počas pohlavného styku používali latexový kondóm, a zabránili tak možnému prenosu Imlygicu. Ženy schopné otehotnieť

treba upozorniť, aby na zabránenie otehotneniu počas liečby Imlygicom používali účinnú antikoncepcnú metódu (pozri časť 4.6).

Opatrovateľov treba upozorniť, aby pri pomáhaní pacientom aplikovať alebo vymieňať oklúzne obvazy nosili ochranné rukavice a dodržiavali bezpečnostné opatrenia na likvidáciu použitých obväzov a čistiacich materiálov (pozri časti 4.2 a 6.6).

V prípade náhodného vystavenia Imlygicu treba zasiahnutých jednotlivcov poučiť, aby si postihnuté miesto dôkladne umyli mydlom a vodou a/alebo dezinfekčným prostriedkom. Ak sa rozvinú prejavy alebo príznaky herpetickej infekcie, majú sa obrátiť na svojho lekára. Talimogén laherparepvek je citlivý na acyklovir. V prípade, že sa objavia suspektné herpeticke lézie, pacienti, blízke osoby a zdravotnícki pracovníci majú možnosť podstúpiť kontrolné testovanie poskytované držiteľom rozhodnutia o registrácii na účely ďalšej charakterizácie infekcie.

### Herpetická infekcia u pacientov liečených Imlygicom

V klinických štúdiách boli u pacientov liečených Imlygicom hlásené herpeticke infekcie (vrátane oparu pery a herpetickej keratitídy). Predpokladá sa, že príznaky lokálnej alebo systémovej infekcie v nožnej súvislosti s Imlygicom sa budú podobať príznakom, ktoré vyvolávajú infekcie spôsobené HSV-1 divokého typu.

Je známe, že jednotlivci s infekciou HSV-1 divokého typu sú v dôsledku reaktivácie latentného HSV-1 divokého typu celoživotne ohrození symptomatickou herpeticou infekciou. Treba vziať do úvahy symptomatickú herpeticou infekciu v dôsledku nožnej reaktivácie Imlygicu.

Pacientov, u ktorých sa rozvinú herpeticke infekcie, treba poučiť, aby na zabránenie prenosu vírusu dodržiavali štandardné hygienické postupy.

Talimogén laherparepvek je citlivý na acyklovir. Pred podaním acykloviru alebo iných antivirových indikovaných na liečbu herpetickej infekcie treba zvážiť riziká a prínosy liečby Imlygicom. Ak sa tieto lieky podajú systémovo alebo lokálne priamo na miesto podania injekcie, môžu interferovať s účinnosťou Imlygicu.

### Celulitída v mieste podania injekcie

Po liečbe Imlygicom môže dôjsť k nekróze alebo ulcerácii nádorového tkaniva. Boli hlásené celulitída a systémová bakteriálna infekcia. Odporúča sa dôkladná starostlivosť o ranu a preventívne opatrenia proti infekcii, najmä ak nekróza tkaniva prejde do otvorených rán.

### Zhoršené hojenie v mieste podania injekcie

V klinických štúdiách bolo hlásené zhoršené hojenie v mieste podania injekcie. Imlygic môže zvýšiť riziko zhoršeného hojenia u pacientov so základnými rizikovými faktormi (napr. predchádzajúce ožarovanie v mieste podania injekcie alebo lézie v nedostatočne vaskularizovaných oblastiach).

Ak sa vyvinie pretrvávajúca infekcia alebo zdĺhavé hojenie, pred pokračovaním v liečbe treba zvážiť riziká a prínosy Imlygicu.

### Imunitne sprostredkované udalosti

V klinických štúdiách boli u pacientov liečených Imlygicom hlásené imunitne sprostredkované udalosti vrátane glomerulonefritídy, vaskulitídy, pneumonitídy, zhoršenej psoriázy a vitiliga.

Pred začatím liečby u pacientov, ktorí majú autoimúne ochorenie, alebo pred pokračovaním v liečbe u pacientov, u ktorých sa vyskytnú imunitne sprostredkované udalosti, treba zvážiť riziká a prínosy Imlygicu.

### Plazmocytóm v mieste podania injekcie

Po podaní Imlygicu v blízkosti miesta vpichu injekcie bol hlásený plazmocytóm. U pacientov s mnohopočetným myelómom alebo u pacientov, u ktorých sa počas liečby vyvinie plazmocytóm, treba zvážiť riziká a prínosy Imlygicu.

### Obštrukčné ochorenie dýchacích ciest

Po liečbe Imlygicom bolo hlásené obštrukčné ochorenie dýchacích ciest. Pri podávaní injekcie do lézií v tesnej blízkosti hlavných dýchacích ciest sa má postupovať opatrne.

### HSV-1 séronegatívni pacienti

Bolo hlásené, že u pacientov, ktorí boli na začiatku liečby HSV-1 séronegatívni, sa častejšie vyskytla horúčka, triaška a ochorenie podobného chrípke v porovnaní s pacientmi, ktorí boli na začiatku liečby HSV-1 séropozitívni, predovšetkým v období prvých 6 liečebných dávok (pozri časť 4.8).

### Všetci pacienti

Tento liek obsahuje 80 mg sorbitolu (E420) na 4 ml dávky. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Tento liek obsahuje približne 30 mg sodíka na 4 ml dávky, čo je ekvivalentné 1,5 % maximálnej dennej dávky 2 g sodíka na dospelého človeka odporúčanej Svetovou zdravotníckou organizáciou.

### Sledovanie Imlygicu

Na zlepšenie sledovania biologických liekov sa má názov a číslo šarže podávaného lieku jasne uviesť (alebo zaznamenať) v zdravotnej dokumentácii pacienta.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Imlygicom. Ak sa acyklovir a iné antivirotiká podávajú systémovo alebo lokálne priamo do miesta podania injekcie, môžu interferovať s účinnosťou Imlygicu. Pred podávaním acykloviru alebo iných antivirotik indikovaných na liečbu herpetickej infekcie zvážte riziká a prínosy liečby Imlygicom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy schopné otehotnieť/antikoncepcia

Ženy schopné otehotnieť treba upozorniť, aby na zabránenie otehotneniu počas liečby Imlygicom používali účinnú antikoncepčnú metódu.

Všetkých pacientov treba upozorniť, aby počas pohlavného styku používali latexový kondóm, a tým predišli možnému prenosu Imlygicu (pozri časť 4.4).

### Gravidita

Vhodné a dostatočne kontrolované štúdie s liečivom talimogén laherparepvek u tehotných žien sa neuskutočnili.

Ak má tehotná žena infekciu HSV-1 divokého typu (primárnu alebo reaktiváciu), existuje možnosť, že vírus prejde cez placentárnu bariéru, a aj riziko prenosu počas pôrodu v dôsledku uvoľňovania vírusu. Infekcie HSV-1 divokého typu sa spájajú so závažnými nežiaducimi účinkami vrátane multiorgánového zlyhania a úmrtia, ak plod alebo novorodenec dostane herpetickú infekciu vyvolanú



vírusom divokého typu. Hoci o infekciách liečivom talimogén laherparepvek u gravidných žien nie sú klinické údaje, ak by talimogén laherparepvek pôsobil rovnako, môže existovať riziko pre plod alebo novorodenca. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3). V rámci bezpečnostných opatrení je najlepšie vyhnúť sa užívaniu liečiva talimogén laherparepvek počas gravidity.

Môžu sa vyskytnúť transplacentárne metastázy malígneho melanómu. Pretože talimogén laherparepvek je navrhnutý tak, aby prenikol do nádorového tkaniva a replikoval sa v ňom, môže existovať riziko vystavenia plodu liečivu talimogén laherparepvek z nádorového tkaniva, ktoré prenikne cez placentu.

Ak sa Imlygic užíva počas gravidity alebo ak pri užívaní Imlygicu pacientka otehotnie, treba ju informovať o možnom riziku pre plod a/alebo novorodenca.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa talimogén laherparepvek vylučuje do materského mlieka. Rozhodnutie o tom, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť/prerušiť liečbu Imlygicom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Nevykonalí sa klinické štúdie na vyhodnotenie účinku liečiva talimogén laherparepvek na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Talimogén laherparepvek môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V dôsledku možných nežiaducich reakcií, ako sú závrat a stavy zmätenosti (pozri časť 4.8), pacientov treba upozorniť, aby boli obozretní pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov, pokiaľ si nie sú istí, že talimogén laherparepvek na nich nepôsobí nepriaznivo.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Imlygicu sa hodnotila v pivotnej štúdii, kde 292 pacientov dostalo najmenej jednu dávku Imlygicu (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície Imlygicu bol 23 týždňov (5,3 mesiaca). Dvadsaťšesť (26) pacientov bolo vystavených Imlygicu najmenej jeden rok.

U pacientov liečených Imlygicom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ( $\geq 25\%$ ) únava (50,3 %), triaška (48,6 %), horúčka (42,8 %), nevoľnosť (35,6 %), ochorenie podobné chrípke (30,5 %) a bolesť v mieste podania injekcie (27,7 %). Celkovo deväťdesiatosem percent (98 %) týchto hlásených nežiaducich reakcií bolo miernych alebo stredne závažných. Najčastejšou nežiaducou reakciou 3. alebo vyššieho stupňa bola celulitída (2,1 %) (pozri časť 4.4).

### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie boli stanovené na základe klinických skúšaní u pacientov s melanómom liečených Imlygicom v porovnaní s GM-CSF a skúseností po uvedení lieku na trh. Incidencia nežiaducich reakcií je zoradená podľa triedy systémových orgánov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní u pacientov s melanómom a skúseností po uvedení lieku na trh**

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Časté	Celulitída*, orálny herpes
Menej časté	Infekcia v mieste incízie
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Časté	Nádorová bolesť, infikovaný novotvar
Menej časté	Plazmocytóm v mieste podania injekcie*
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi časté	Periférny edém
Časté	Anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Časté	Imunitne sprostredkované udalosti†*
Menej časté	Precitlivenosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	Dehydratácia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Časté	Stavy zmätenosti, úzkosť, depresia, závrat, insomnia
<b>Poruchy oka</b>	
Menej časté	Herpetická keratitída
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Bolesť ucha
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté	Tachykardia
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	Hlboká žilová trombóza, hypertenzia, návaly tepla
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté	Kašeľ
Časté	Dyspnoe, orofaryngeálna bolesť, infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté	Obštrukčné ochorenie dýchacích ciest
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté	Vracanie, diareja, konstipácia, nauzea
Časté	Bolesť brucha, abdominálny diskomfort
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté	Vitiligo, vyrážka, dermatitída
Menej časté	Granulomatózna dermatitída
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté	Myalgia, artralgia, bolesť končatín
Časté	Bolesť chrbta, bolesť v slabinách
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté	Ochorenie podobné chrípke*, horúčka, triaška, únava, bolesť, reakcie v mieste podania injekcie§
Časté	Celkový pocit choroby, axilárna bolesť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté	Úbytok na hmotnosti
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	
Časté	Komplikácia rany, výtok z rany, pomliaždenina, procedurálna bolesť

§ Medzi reakcie v mieste podania injekcie patrí: veľmi častý výskyt bolesti v mieste podania injekcie, časté výskytu erytému, krvácania, opuchu, reakcie, zápalu, sekrécie, výtoku v mieste podania injekcie, menej častý výskyt tepla v mieste podania injekcie.

† Medzi imunitne sprostredkované udalosti patria: menej častý výskyt vaskulitídy, pneumonitídy, zhoršenej psoriázy a glomerulonefritídy.

\* Pozri opis vybraných nežiaducich reakcií

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Imunitne sprostredkované udalosti*

Imunitne sprostredkované udalosti hlásené v pivotnej klinickej štúdií zahŕňali prípad zhoršenej psoriázy u pacienta s predchádzajúcou anamnézou psoriázy, jeden prípad pneumonitídy u pacienta s predchádzajúcou anamnézou autoimúnneho ochorenia, jeden prípad vaskulitídy a dva prípady glomerulonefritídy, z ktorých jeden sa prejavil akútnym zlyhaním obličiek.

### *Plazmocytóm*

V klinických skúšaníach bol pozorovaný jeden prípad plazmocytómu v mieste podania injekcie u pacienta, u ktorého sa zistil mnohopočetný myelóm.

### *Celulitída*

V pivotnom klinickom skúšaní (štúdia 005/05) boli zaznamenané prípady celulitídy, pričom niektoré sa považovali za závažné nežiaduce udalosti. Žiadne však nevedli k trvalému ukončeniu liečby Imlygicom. Odporúča sa dôkladná starostlivosť o ranu a preventívne opatrenia proti infekcii, najmä ak nekróza tkaniva prejde do otvorených rán.

### *Príznaky podobné chrípke*

U 90 % pacientov liečených Imlygicom sa vyskytli príznaky podobné chrípke. Horúčka, triaška a ochorenie podobné chrípke, ktoré sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Imlygicom, zvyčajne dozneli v priebehu 72 hodín. Tieto udalosti boli hlásené častejšie v období prvých 6 liečebných dávok, predovšetkým u pacientov, ktorí boli na začiatku liečby HSV-1 negatívni.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním Imlygicom. V klinických skúšaníach boli podávané dávky až do objemu 4 ml v koncentrácii  $10^8$  PFU/ml každé 2 týždne bez preukázania toxicity limitujúcej dávku. Maximálna dávka Imlygicu, ktorú možno bezpečne podať, nebola stanovená. V prípade podozrenia na predávkovanie alebo náhodné intravenózne podanie treba pacienta liečiť symptomaticky, napr. acyklovirom alebo inými antivirotikami (pozri časť 4.4), a v prípade potreby začať s podpornou liečbou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká a imunomodulátory, ATC kód: L01XX51.

#### Mechanizmus účinku

Talimogén laherparepvek je liek na onkolytickú imunoterapiu, ktorý je získaný z HSV-1. Talimogén laherparepvek bol modifikovaný tak, aby sa replikoval vnútri nádorov a produkoval imunostimulačný proteín ľudský GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov). Talimogén laherparepvek spôsobuje odumretie nádorových buniek a uvoľnenie antigénov pochádzajúcich z nádoru. Dá sa predpokladať, že spolu s GM-CSF bude podporovať systémovú protinádorovú imunitnú

odpoveď a odpoveď efektorových T-lymfocytov. Myši, ktoré mali kompletnú regresiu svojich primárnych nádorov po liečbe, boli rezistentné na následné obnovenie liečby nádoru.

Medzi modifikácie liečiva talimogén laherparepvek z HSV-1 patrí delécia ICP34.5 a ICP47. Hoci protivírusové imunitné odpovede bránia normálne bunky po infekcii liečivom talimogén laherparepvek, ukázalo sa, že nádory sú vnímavé na poškodenie a odumretie buniek ICP34.5-deficientnými HSV-1 vírusmi vrátane liečiva talimogén laherparepvek. Delécia ICP47 zabraňuje negatívnej (tlmiacej) regulácii antigén prezentujúcich molekúl a zvyšuje expresiu génu HSV US11, čím stupňuje vírusovú replikáciu v nádorových bunkách.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Štúdia 005/05*

Účinnosť a bezpečnosť monoterapie Imlygicom v porovnaní so subkutánne podávaným GM-CSF sa hodnotili v medzinárodnej, otvorenej a randomizovanej klinickej štúdií fázy 3 s pacientmi s melanómom štádia IIIB, IIIC a IV, ktorý sa považoval za chirurgicky neresekovateľný. Predchádzajúca systémová liečba melanómu bola povolená, ale nevyžadovala sa. Pacienti s aktívnymi metastázami v mozgu, kostnými metastázami, rozsiahlym viscerálnym ochorením, primárnym očným alebo slizničným melanómom, preukázanou imunosupresiou alebo podstupujúci liečbu systémovým antiherpetikom boli zo štúdie vylúčení.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na užívanie buď Imlygicu, alebo GM-CSF (N = 436; 295 s Imlygicom, 141 s GM-CSF). Imlygic bol 1. deň podaný vo forme intraléziovej injekcie v začiatkovej koncentrácii  $10^6$  (1 milión) PFU/ml, za ktorou nasledovala koncentrácia  $10^8$  (100 miliónov) PFU/ml 21. deň a potom každé 2 týždne v dávke až 4 ml. GM-CSF bol podávaný subkutánne v dávke  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$  každý deň po dobu 14 dní, potom nasledovala 14-dňová prestávka v opakovaných intervaloch.

S cieľom umožniť výskyt oneskorených imunitne sprostredkovaných protinádorových účinkov boli pacienti liečení najmenej 6 mesiacov alebo kým už nemali žiadne lézie na podanie injekcie. Počas tohto obdobia liečba pokračovala napriek zväčšeniu existujúcej lézie (lézií) a/alebo vzniku novej lézie (lézií), kým sa u pacienta nevyvinula neprijateľná toxicita alebo sa skúšajúci lekár nedomnieval, že je v najlepšom záujme pacienta ukončiť liečbu melanómu alebo dostávať inú. Po 6 mesiacoch liečby mali pacienti v terapii pokračovať do klinicky významnej progresie ochorenia (t. j. progresie ochorenia spojenej so zhoršením výkonnostného stavu a/alebo potrebou alternatívnej liečby podľa názoru skúšajúceho lekára). Pacienti, u ktorých nastala odpoveď po 12 mesiacoch liečby, mohli pokračovať v liečbe až ďalších 6 mesiacov. Priemerné (SD) trvanie liečby celej populácie s liečebným zámerom (ITT, intent-to-treat) bolo 15,76 týždňa (15,79) v ramene s GM-CSF a 26,83 týždňa (18,39) v ramene s Imlygicom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera trvalej odpovede (DRR) [definovaná ako percentuálny podiel pacientov s úplnou odpoveďou (CR) alebo čiastočnou odpoveďou (PR) udržaná nepretržite najmenej 6 mesiacov] na základe zaslepeného centrálného posudku. Medzi sekundárne koncové ukazovatele patrili celkové prežívanie (OS), celková miera odpovede (ORR) [PR+CR], čas do odpovede, trvanie odpovede a čas do zlyhania liečby (čas od randomizácie po prvú epizódu klinicky relevantnej progresie ochorenia, keď sa po progresii nedosiahne odpoveď, alebo po úmrtie).

Priemerný vek bol 63 (rozpätie: 22 až 94) rokov; 26,5 % účastníkov bolo vo veku vyše 65 rokov a 23,3 % účastníkov vo veku vyše 74 rokov. Väčšina pacientov, 98 %, boli belosi. Pacienti mužského pohlavia tvorili 57 % populácie klinickej štúdie a 70 % pacientov malo východiskový výkonnostný stav 0 podľa ECOG. Zo zaradených pacientov malo 22 % ochorenie štádia IV M1c a 53 % pacientov okrem chirurgického zákroku, adjuvantnej terapie alebo ožarovania absolvovalo predchádzajúcu liečbu melanómu, ako je chemoterapia a imunoterapia cytokínmi. Celkovo 58 % všetkých pacientov zaradených do štúdie bolo na začiatku liečby séropozitívnych na HSV-1 divokého typu a 32,6 % bolo séronegatívnych; sérologický stav HSV-1 zvyšných 9,4 % nie je známy.

Rozdiel v DDR medzi Imlygicom a GM-CSF bol v populácii ITT štatisticky významný (pozri tabuľku 4) v prospech Imlygicu.

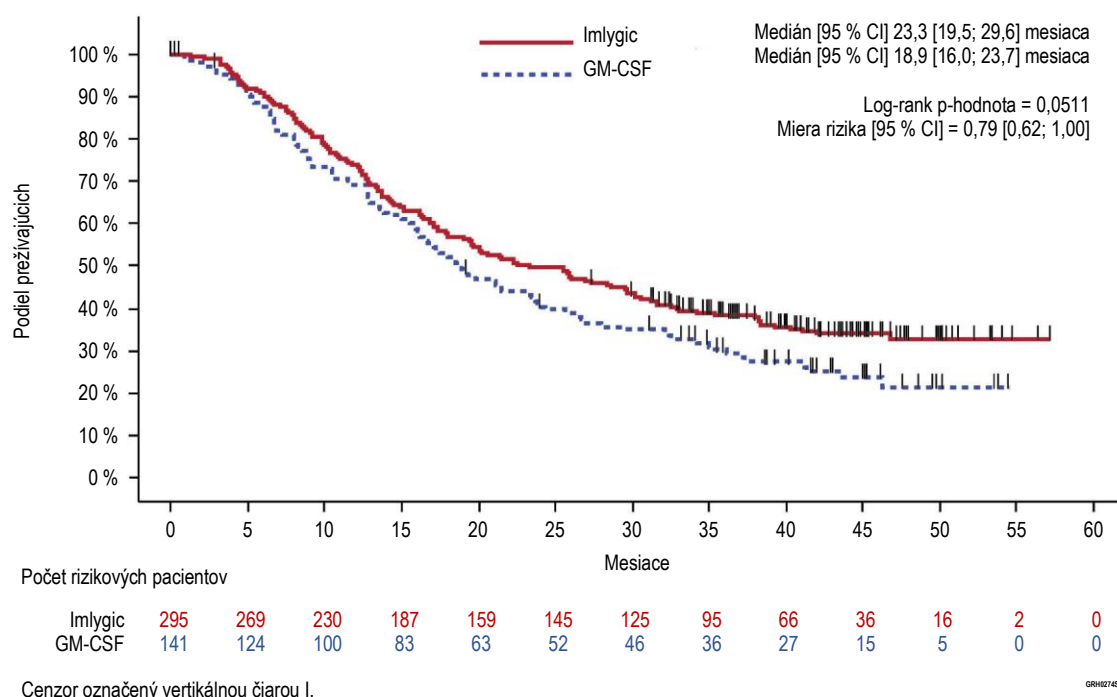
**Tabuľka 4. Súhrn výsledkov za populáciu ITT z Imlygic štúdie 005/05**

	<b>Koncový ukazovateľ štúdie</b>	<b>Imlygic N = 295</b>	<b>GM-CSF N = 141</b>
Miera trvalej odpovede	Primárny	16,3 % (n = 48) (95 % CI: 12,1; 20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % CI: 0,0; 4,5)
		Pomer pravdepodobností 8,9; (95 % CI: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Celková miera odpovede (% CR, % PR)	Sekundárny	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)
Celkové prežívanie	Sekundárny	Medián 23,3 (95% CI: 19,5; 29,6) mesiaca	Medián 18,9 (95 % CI: 16,0; 23,7) mesiaca
		HR: 0,79; (95 % CI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Trvanie odpovede (prebiehajúca odpoveď pri poslednom hodnotení nádoru)	Sekundárny	Nedosaiahnutý (Rozsah: > 0,0 až > 16,8 mesiaca)	Medián 2,8 mesiaca (Rozsah: 1,2 až > 14,9 mesiaca)
		HR: 0,46; (95 % CI: 0,35; 0,60)	
Čas do odpovede (medián)	Sekundárny	4,1 mesiaca	3,7 mesiaca
Čas do zlyhania liečby (medián)	Sekundárny	8,2 mesiaca (95 % CI: 6,5; 9,9)	2,9 mesiaca (95 % CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95 % CI: 0,32; 0,54)	

Medzi respondérmi liečenými Imlygicom 56 (72 %) odpovedí stále prebiehalo v čase primárnej analýzy. Z týchto respondérov u 42 (54 %) nastalo  $\geq 25$  % zväčšenie celkovej veľkosti existujúcej lézie (lézií) a/alebo sa vyvinula nová lézia (lézie) predtým, ako napokon dosiahli odpoveď.

V analýze na vyhodnotenie systémového účinku Imlygicu 27 zo 79 pacientov (34,2 %) malo  $\geq 50$  % celkové zmenšenie neviscerálnych lézií, do ktorých nebola podaná injekcia Imlygicu, a 8 zo 71 pacientov (11,3 %) malo  $\geq 50$  % celkové zmenšenie viscerálnych lézií, do ktorých nebola podaná injekcia Imlygicu.

**Obrázok 4. Kaplanov-Meierov graf – celkové prežívanie (ITT populácia)**



Medzi staršími (vo veku  $\geq 65$  rokov) a mladšími dospelými pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

#### Výskumné podskupiny

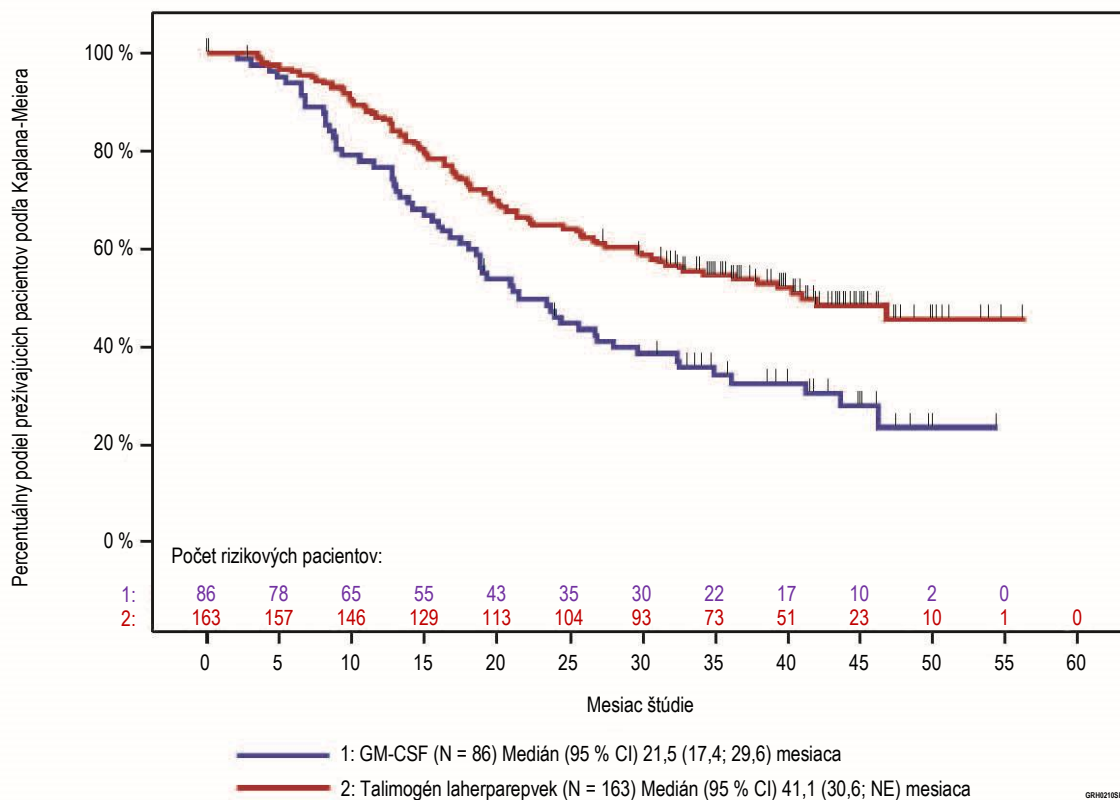
Vykonal sa aj exploratórne analýzy podskupín pre DRR a celkové prežívanie podľa štádia ochorenia (pozri obrázok 5 a tabuľku 5). Hoci cieľom pivotnej štúdie nebolo hodnotiť účinnosť v týchto jednotlivých podskupinách, väčší prínos z liečby Imlygicom mali pacienti bez viscerálneho ochorenia ako pacienti s pokročilejším ochorením.

**Tabuľka 5. Súhrn výsledkov exploratórnej analýzy podskupín z Imlygic štúdie 005/05**

	DRR (%)		ORR (%)		OS (pomer rizík)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic vs GM-CSF
Štádium <sup>§</sup> IIIB/IIIC/ IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57; (95% CI: 0,40; 0,80);
Štádium <sup>§</sup> IVM1B/IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07; (95% CI: 0,75; 1,52);

<sup>§</sup> Kategorizácia podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer, AJCC), 6. vydanie.

**Obrázok 5. Kaplanov-Meierov odhad celkového prežívania podľa ramena randomizovanej liečby pre ochorenie štádia IIIB/IIIC/IVM1a (exploratórna analýza podskupín)**



Cenzor označený vertikálnou čiarou |  
 NE = nehodnotiteľné

Vzhľadom na exploratórnu povahu analýzy a na základe súčasných dôkazov sa nepotvrdilo, že sa Imlygic spája s účinkom na celkové prežívanie.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad povinnosti predložiť výsledky štúdií s Imlygicom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s melanómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Talimogén laherparepvek je geneticky modifikovaný a replikačno kompetentný HSV-1 vírus. V dôsledku toho sa jeho farmakokinetika a biodistribúcia riadia miestom podania intraléziovej injekcie, nádorovo selektívnou replikáciou a uvoľnením z nádorového tkaniva.

### Absorpcia

Bunkové vychytávanie liečiva talimogén laherparepvek nastáva prostredníctvom receptorov HSV-1 na nádorových a nenádorových bunkách po podaní lokálnej injekcie do nádorov. Keďže talimogén laherparepvek sa podáva injekčne a replikuje sa intratumorálne, biologická dostupnosť a systémová koncentrácia liečiva talimogén laherparepvek nepredikujú účinnosť liečiva, a preto neboli hodnotené.

### Metabolizmus/eliminácia

Talimogén laherparepvek sa odstraňuje pomocou zvyčajných obranných mechanizmov hostiteľa (ako je napr. autofágia, adaptívne imunitné odpovede). Talimogén laherparepvek sa odbúrava

katabolickými cestami pre endogénne proteíny a DNA. Tak ako pri iných infekciách HSV-1 divokého typu, aj latentný rezervoár DNA liečiva talimogén laherparepvek môže pretrvávať v tele nervových buniek inervujúcich miesta podania injekcie; v dôsledku toho výskyt latentnej infekcie liečivom talimogén laherparepvek nemožno vylúčiť.

#### Biodistribúcia (v organizme) a vylučovanie vírusu (exkrécia/sekrécia)

DNA liečiva talimogén laherparepvek bola kvantifikovaná na základe vysoko citlivej a špecifickej analýzy kvantitatívna polymerázová reťazová reakcia (quantitative Polymerase Chain Reaction, qPCR), čo nemusí korelovať s rizikom infekčnosti vírusu. Talimogén laherparepvek bol kvantifikovaný aj vo vzorkách získaných od vybraných pacientov v klinických štúdiách s použitím analýz infekčnosti vírusu v miestach podania injekcie a v niektorých prípadoch možných herpetických lézií.

#### *Klinická biodistribúcia, eliminácia a vylučovanie*

V štúdií s melanómom sa skúma biodistribúcia a vylučovanie intraléziou podaného liečiva talimogén laherparepvek. Predbežné výsledky od 30 pacientov ukazujú, že DNA liečiva talimogén laherparepvek bola v štúdií zistená v premenlivých a nízkych koncentráciách v krvi u 90 % pacientov a v moči u 20 % pacientov. Podiel pacientov s preukázateľnou DNA liečiva talimogén laherparepvek v krvi a moči bol najvyšší počas druhého cyklu. DNA liečiva talimogén laherparepvek bola zistená vo vzorkách z injikovaných lézií približne u 90 % pacientov. Iba 14 % pacientov však malo pozitívny test na infekčný vírus podľa analýzy 50 % infekčnej dávky pre tkanivové kultúry (50% Tissue Culture Infectious Dose, TCID<sub>50</sub>), všetci v priebehu 8 dní od podania lieku. Sedemnást' percent vzoriek z povrchu oklúzneho obväzu malo pozitívny výsledok testu na DNA liečiva talimogén laherparepvek, ale ani jedna nebola pozitívna na prítomnosť infekčného vírusu. Spomedzi vzoriek ústnej sliznice iba 1 vzorka mala zistiteľnú DNA liečiva talimogén laherparepvek počas štúdie, ale táto vzorka nebola pozitívna na prítomnosť infekčného vírusu.

#### Farmakokinetika v osobitných populáciách

V osobitných populáciách sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s liečivom talimogén laherparepvek.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V dávkach až  $4 \times 10^8$  PFU/kg alebo  $10^7$  PFU/dávka (60-násobne vyšších, ako je najvyššia navrhovaná klinická dávka) boli jednorazové alebo opakované dávky liečiva talimogén laherparepvek podané s.c., i.v. alebo intratumorálnou injekciou imunokompetentným myšiam, potkanom a psom dobre tolerované. Nepozorovala sa neuropatológia ani nežiaduce neurologické účinky. V *in vivo* štúdií s intracerebrálnym injekčným podaním bol talimogén laherparepvek 10 000-násobne menej virulentný v porovnaní s dávkou HSV-1 divokého typu, ktorá viedla k 50 % úhynu myši v čase.

Talimogén laherparepvek bol injekčne podaný do rôznych nádorových xenoštepov v dávkach až  $2 \times 10^8$  PFU/kg (30-násobne vyšších, ako je navrhovaná klinická dávka) imunodeficientným myšiam (nahým (nude mice) a SCID). Letálna systémová vírusová infekcia sa pozorovala až pri 20 % nahých myši (primárne s funkčným deficitom T-lymfocytov) a pri 100 % myši SCID (bez T aj B lymfocytov).

V štúdiách sa fatálna diseminovaná vírusová infekcia pozorovala v 14 % nahých myši po liečbe s liečivom talimogén laherparepvek v dávkach 10- až 100-násobne vyšších ako dávky, ktoré viedli k 100 % letalite s HSV-1 divokého typu.

#### Mutagenita

V dlhodobých štúdiách na zvieratách ani v štúdiách u ľudí sa genotoxický potenciál liečiva talimogén laherparepvek nehodnotil. Pretože HSV-1 divokého typu sa neintegruje do genómu hostiteľa, riziko inzerčnej mutagenézy liečivom talimogén laherparepvek je zanedbateľné.



## Karcinogenita

V dlhodobých štúdiách na zvieratách ani v štúdiách u ľudí sa karcinogénny potenciál liečiva talimogén laherparepvek nehodnotil. Dostupné údaje pre talimogén laherparepvek a HSV-1 divokého typu však nesvedčia o karcinogénnom riziku u ľudí.

## Reprodukčná a vývojová toxicita

Po liečbe dospelých myší v dávkach až  $4 \times 10^8$  PFU/kg (na základe PFU/kg 60-násobne vyšších v porovnaní s maximálnou klinickou dávkou) sa nepozoroval vplyv na samčie alebo samičie reprodukčné tkanivá. Pri podávaní liečiva talimogén laherparepvek gravidným myšiam počas organogenézy v dávkach až  $4 \times 10^8$  (400 miliónov) PFU/kg (na základe PFU/kg 60-násobne vyšších v porovnaní s maximálnou klinickou dávkou) sa nepozorovali žiadne účinky na embryonálny/fetálny vývoj. Vo fetálnej krvi sa zistili zanedbateľné množstvá ( $< 0,001$  % hladín v materskej krvi) DNA liečiva talimogén laherparepvek.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
chlorid sodný  
myoinozitol  
sorbitol (E420)  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov.

#### Rozmrazovanie injekčných liekoviek s Imlygicom

- Pred použitím rozmrazujte injekčné liekovky s Imlygicom pri izbovej teplote ( $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), kým nie je Imlygic tekutý (približne 30 minút). Jemne krúžte. NETRASTE.
- Injekčné liekovky sa majú rozmrazovať a uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

#### Po rozmrazení

- Po rozmrazení podajte Imlygic hneď, ako je to prakticky možné.
- Rozmrazený Imlygic je stabilný, keď sa uchováva pri izbovej teplote  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  chránený pred svetlom v pôvodnej injekčnej liekovke, v injekčnej striekačke alebo v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke. Neprekročte doby uchovávania uvedené v tabuľke 6 a v tabuľke 7.
- Ak sa rozmrazený Imlygic uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke:
  - po celý čas uchovávania až do podania sa má udržiavať rovnaké teplotné rozpätie.

- doba uchovávania v injekčnej striekačke pri teplote okolia do 25 °C nemôže prekročiť 2 hodiny pre 10<sup>6</sup> (1 milión) PFU/ml a 4 hodiny pre 10<sup>8</sup> (100 miliónov) PFU/ml (pozri tabuľku 6).
- maximálna kumulatívna doba uchovávania (doba uchovávania v injekčnej liekovke plus doba uchovávania v injekčnej striekačke) nemôže prekročiť trvanie uvedené v tabuľke 7.
- Imlygic sa po rozmrazení nesmie znovu zmrazovať. Zlikvidujte všetok rozmrazený Imlygic v injekčnej liekovke alebo injekčnej striekačke uchovávaný dlhšie, ako sú doby presne stanovené ďalej.

**Tabuľka 6. Maximálna doba uchovávania pre rozmrazený Imlygic v injekčnej striekačke**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milión) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miliónov) PFU/ml</b>
<b>2 °C až 8 °C</b>	8 hodín	8 hodín
<b>do 25 °C</b>	2 hodiny	4 hodiny

**Tabuľka 7. Maximálna kumulatívna doba uchovávania (doba uchovávania v injekčnej liekovke plus doba uchovávania v injekčnej striekačke) pre rozmrazený Imlygic**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milión) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miliónov) PFU/ml</b>
<b>2 °C až 8 °C</b>	24 hodín	1 týždeň (7 dní)
<b>do 25 °C</b>	12 hodín	24 hodín

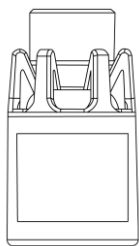
#### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte zmrazené (−90 °C až −70 °C).  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

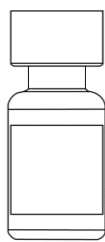
Imlygic sa dodáva ako jeden ml roztoku bez konzervačných látok v jednorazovej injekčnej liekovke (cykloolefinový polymér) so zátkou (chlórbutylkaučuk) a tesnením (hliník) s odklápacím viečkom (polypropylén) v dvoch rôznych baleniach:

Obrázok 6. Jednorazová injekčná liekovka trvalo vložená do priehľadného kopolyesterového plastového puzdra



ALEBO

Obrázok 7. Jednorazová injekčná liekovka bez priehľadného plastového puzdra



Viečko injekčnej liekovky je farebne označené:  $10^6$  (1 milión) PFU/ml je svetlozelené a  $10^8$  (100 miliónov) PFU/ml je tmavomodrej farby.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dodržiavajte národné ústavné smernice týkajúce sa zaobchádzania a podávania, osobných ochranných prostriedkov, náhodného rozliatia a likvidácie odpadu.

- Pri príprave a podávaní Imlygicu používajte ochranný alebo laboratórny plášť, bezpečnostné okuliare alebo ochranný štít na tvár a rukavice. Pred podávaním zakryte všetky odkryté rany. Vyhybajte sa kontaktu s kožou, očami alebo sliznicami.
- Po podaní si vymeňte rukavice pred aplikovaním oklúzných obväzov na injikované lézie. Povrch oklúzneho obväzu utrite liehovým tampónom. Odporúča sa mať miesta podania injekcie podľa možnosti stále obviazané vzduchotesnými a vodotesnými obväzmi. Na minimalizovanie rizika prenosu vírusu majú mať pacienti svoje miesto podania injekcie zakryté aspoň 8 dní od poslednej liečby alebo dlhšie, ak miesto podania injekcie mokvá alebo presakuje. Pacientov poučte, aby si obväz dávali podľa pokynov zdravotníckeho pracovníka a aby si spadnutý obväz vymenili za nový.
- Všetok materiál, ktorý prišiel do kontaktu s Imlygicom (napr. injekčná liekovka, injekčná striekačka, ihla, tampón alebo gáza), zlikvidujte v súlade s národnými ústavnými postupmi.

### Náhodné vystavenie

- V prípade náhodného vystavenia Imlygicu pri práci (napr. vniknutie do očí alebo na sliznicu) počas prípravy a podávania, oplachujte miesto čistou vodou najmenej 15 minút. V prípade vystavenia poškodenej koži alebo pichnutia ihlou postihnutú oblasť dôkladne umyte mydlom a vodou a/alebo dezinfekčným prostriedkom.
- Rozliaty Imlygic očistite virucídnym prípravkom a absorpčnými materiálmi.
- Pacientov treba poučiť, aby použité obväzy a čistiace materiály vložili do plastového vreca a dobre ho uzavreli, pretože môžu byť kontaminované, a vrece vyhodili do domového odpadu.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s ústavnými smernicami pre geneticky modifikované organizmy, prípadne pre biologicky nebezpečný odpad.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2015

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.  
34 Commerce Way  
Woburn  
Massachusetts  
01801  
Spojené Štáty Americké

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgicko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Imlygicu na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí s národnou kompetentnou autoritou dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu s kontrolovanou distribúciou vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Vzdelávací program je zameraný na informovanie o dôležitých rizikách súvisiacich s Imlygicom:

- Herpetická infekcia vyskytujúca sa na celom tele (diseminovaná herpetická infekcia) u jednotlivcov s oslabeným imunitným systémom (ktorí majú akúkoľvek vrodenú alebo získanú bunkovú a/alebo humorálnu imunodeficienciu, t. j. HIV/AIDS, leukémiu, lymfóm, bežnú variabilnú imunodeficienciu, alebo jednotlivci, ktorí potrebujú vysokodávkové steroidy alebo iné imunosupresíva)
- Náhodné vystavenie zdravotníckych pracovníkov (ZP) Imlygicu
- Rozšírenie Imlygicu na blízke osoby alebo poskytovateľov zdravotnej starostlivosti po priamom kontakte s injikovanými léziami alebo telesnými tekutinami
- Symptomatická herpetická infekcia v dôsledku latentnosti a reaktivácie Imlygicu alebo vírusu herpesu (HSV-1 divokého typu) u pacientov
- Pacienti s oslabeným imunitným systémom (pacienti so zníženou imunitou) liečení Imlygicom a so súbežnou infekciou
- Kombinácia s inými liečbami, ako je chemoterapia alebo imunosupresíva
- Gravidné a dojčiace ženy

MAH zabezpečí v každom členskom štáte, kde sa Imlygic uvádza na trh, aby všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá predpisovanie, príprava a používanie Imlygicu, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíku alebo ho dostali:

- Edukačný materiál pre lekárov
- Informačný balíček pre pacientov

**Edukačný materiál pre lekárov** má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Informačnú kartu pacienta

• **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** bude obsahovať nasledujúce základné prvky:

- Informácie o riziku herpetickej infekcie u pacientov liečených Imlygicom
- Informácie o riziku diseminovanej herpetickej infekcie u jednotlivcov s oslabeným imunitným systémom liečených Imlygicom
- Odporúčania týkajúce sa náhodného vystavenia ZP Imlygicu:
- Pri príprave alebo podávaní Imlygicu vždy používať ochranný/laboratórny plášť, bezpečnostné okuliare a rukavice;
- Vyhybať sa kontaktu s kožou, očami, sliznicami a priamemu kontaktu bez rukavíc s injikovanými léziami alebo telesnými tekutinami liečených pacientov;
- Pokyny pre prvú pomoc po náhodnom vystavení;
- Imlygic nesmú pripravovať ani podávať zdravotnícki pracovníci s oslabeným imunitným systémom a gravidné zdravotnícke pracovníčky.
- Odporúčania týkajúce sa náhodného prenosu Imlygicu z pacienta na blízke osoby alebo ZP:
- Poučenie o tom, ako sa správať po podaní/náhodnom prenose a o tom, ako a ako často treba vymieňať obväzy a kto obväzy nemá vymieňať;
- Pokyny na minimalizovanie rizika vystavenia blízkych osôb krvi a telesným tekutinám počas celého trvania liečby Imlygicom a 30 dní po poslednom podaní Imlygicu. Treba sa vyhybať nasledujúcim činnostiam:
  - Pohlavný styk bez latexového kondómu
  - Bozkávanie, ak jeden alebo druhý účastník bozkávania má otvorené ranky v ústach

- Spoločné používanie príboru, riadu a nádob na pitie
    - Spoločné používanie injekčných ihliel, holiacich žiletiek a zubných kefiek;
  - Adekvátne likvidácia odpadu a dekontaminácia, dodržiavanie odporúčaní na likvidáciu biologicky nebezpečného odpadu.
  - Informácie o používaní Imlygicu v gravidite
  - Pokyny o tom, ako riešiť možné nežiaduce udalosti, vrátane uvedenia čísla šarže pri hlásení možných nežiaducich účinkov lieku
- **Informačná karta pacienta** má obsahovať nasledujúce základné informácie:
    - Upozornenie pre ZP, ktorí liečia pacienta, kedykoľvek vrátane naliehavých situácií, že pacient užíva Imlygic
    - Kontaktné údaje osoby predpisujúcej Imlygic
    - Údaje o začiatku liečby Imlygicom, číslo šarže, dátum podania, výrobca lieku a držiteľ rozhodnutia o registrácii
    - Informácie o herpetických léziách
  - Informačný balíček pacienta má obsahovať:
    - Písomnú informáciu pre používateľa
    - Príručku pre pacienta/opatrovateľa a blízke osoby
  - **Príručka pre pacienta/opatrovateľa a blízke osoby** má obsahovať nasledujúce základné informácie:
    - Opis dôležitých rizík súvisiacich s používaním Imlygicu;
    - Poučenie o tom, ako sa správať po podaní a o tom, ako a ako často treba vymieňať obväzy a kto obväzy nemá vymieňať.
    - Informácie o prejavoch a príznakoch rizika herpetickej infekcie;
    - Informácie o používaní Imlygicu v gravidite;
    - Odporúčania týkajúce sa náhodného prenosu Imlygicu z pacienta na blízke osoby alebo ZP:
    - Pokyny na minimalizovanie rizika vystavenia blízkych osôb krvi a telesným tekutinám počas celého trvania liečby Imlygicom a 30 dní po poslednom podaní Imlygicu. Treba sa vyhýbať nasledujúcim činnostiam:
      - Pohlavný styk bez latexového kondómu
      - Bozkávanie, ak jeden alebo druhý účastník bozkávania má otvorené ranky v ústach
      - Spoločné používanie príboru, riadu a nádob na pitie
      - Spoločné používanie injekčných ihliel, holiacich žiletiek a zubných kefiek;
    - Adekvátne likvidácia odpadu a dekontaminácia, dodržiavanie odporúčaní na likvidáciu biologicky nebezpečného odpadu.
    - Poučenie o tom, ako sa správať po náhodnom prenose.

Program kontrolovanej distribúcie sa zameriava na riadenie dodávateľského reťazca lieku s cieľom zabezpečiť, aby sa dodržiavali požiadavky na uchovávanie v chlade a kontrolovala sa distribúcia Imlygicu na kvalifikované pracoviská a až k pacientom.

MAH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde sa Imlygic uvádza na trh, bol systém zameraný na kontrolovanú distribúciu Imlygicu a prekračujúci hranicu kontroly zaistenú bežnými opatreniami na minimalizovanie rizík. Pred vydaním lieku treba splniť nasledujúce požiadavky:

- ZP s príslušnou odbornou prípravou a skúsenosťami s cieľom minimalizovať riziko výskytu špecifických nežiaducich reakcií na liek u pacientov, ZP a blízkych osôb pacientov;
- Kvalifikovaní ZP a pomocný personál, čo sa týka bezpečného a zodpovedajúceho uchovávania Imlygicu, zaobchádzania s ním a jeho podávania, a klinické sledovanie pacientov liečených Imlygicom;
- Pacientom treba poskytovať podrobné informácie o bezpečnosti a poučiť ich, aby tieto informácie oznámili svojim rodinným príslušníkom a opatrovateľom;
- Kvalifikovaní ZP budú zaznamenávať informácie o čísle šarže všetkých injekcií do zdravotnej dokumentácie pacienta a do informačnej karty pacienta a pri hlásení nežiaducich reakcií na liek budú uvádzať číslo šarže.



- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Opis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží predbežné výsledky štúdie 20120325 (multicentrického otvoreného skúšania fázy 2 s jedným liečebným ramenom zameraného na vyhodnotenie korelácie medzi objektívnou mierou odpovede a denzitou CD8+ T-lymfocytov v nádore na začiatku liečby u pacientov s neresekovaným melanómom štádia IIIB až IVM1c liečených liečivom talimogén laherparepvek)	31. december 2018
Predloží predbežné výsledky štúdie 20110266 (multicentrického, randomizovaného, otvoreného skúšania fázy 2 posudzujúceho účinnosť a bezpečnosť neoadjuvantnej liečby liečivom talimogén laherparepvek s chirurgickým zákrokom oproti samému chirurgickému zákroku pri resekovateľnom melanóme štádia IIIB až IVM1a)	31. december 2019
Poskytne predbežné výsledky z hľadiska účinnosti zo štúdie 20110265 fázy III (multicentrické skúšanie, ktoré vyhodnocuje kombináciu liečiva talimogén laherparepvek s pembrolizumabom)	30. jún 2019

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Imlygic 10<sup>6</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok  
talimogén laherparepvek

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml 1 x 10<sup>6</sup> (1 milión) plakotvorných jednotiek (PFU) liečiva  
talimogén laherparepvek.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný,  
myoinozitol, sorbitol (E420), voda na injekciu.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intraléziové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte a prepravujúte zmrazené pri teplote -90 °C až -70 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.  
Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s ústavnými smernicami pre geneticky modifikované organizmy alebo biologicky nebezpečný odpad.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1064/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Imlygic 10<sup>6</sup> PFU/ml injekcia  
talimogén laherparepvek  
Na intraléziové použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Imlygic 10<sup>8</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok  
talimogén laherparepvek

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml 1 x 10<sup>8</sup> (100 miliónov) plakotvorných jednotiek (PFU) liečiva talimogén laherparepvek.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, myoinozitol, sorbitol (E420), voda na injekciu.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intraléziové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte zmrazené pri teplote -90 °C až -70 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.  
Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s ústavnými smernicami pre geneticky modifikované organizmy alebo biologicky nebezpečný odpad.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1064/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Imlygic 10<sup>8</sup> PFU/ml injekcia  
talimogén laherparepvek  
Na intraléziové použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Imlygic 10<sup>6</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok Imlygic 10<sup>8</sup> plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok talimogén laherparepvek

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Imlygic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť pred liečbou Imlygicom a počas nej
3. Ako používať Imlygic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imlygic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Imlygic a na čo sa používa

Imlygic sa používa na liečbu dospelých pacientov s určitým druhom kožného nádorového ochorenia nazývaného melanóm, ktorý sa rozšíril v koži alebo do lymfatických uzlín, keď chirurgická liečba nie je možná.

Liečivom Imlygicu je talimogén laherparepvek. Je to oslabená forma vírusu herpes simplex typu 1 (HSV-1), ktorý sa často nazýva vírus oparu. S cieľom získať Imlygic z HSV-1 sa tento vírus zmenil tak, že v nádoroch sa rozmnožuje oveľa účinnejšie ako v normálnych bunkách. Vedie to k zániku infikovaných nádorových buniek. Imlygic účinkuje aj tak, že vášmu imunitnému systému pomáha rozoznávať a ničiť nádory v celom vašom tele.

#### 2. Čo potrebujete vedieť pred liečbou Imlygicom a počas nej

##### Imlygic nedostanete:

- ak ste alergický na talimogén laherparepvek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vám váš lekár povedal, že máte ťažko oslabený imunitný systém.

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Imlygic, obráťte sa na svojho lekára.

## Pacienti s oslabeným imunitným systémom

U pacientov s oslabeným imunitným systémom sa môže vyskytnúť život ohrozujúca herpetická infekcia. Označte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali oslabený imunitný systém, ak máte HIV/AIDS, nádorové ochorenie krvi alebo kostnej drene alebo ak užívate steroidy alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém.

## Náhodné rozšírenie Imlygicu na vás a na iné osoby

Imlygic sa môže rozšíriť na ďalšie časti vášho tela alebo na iné osoby priamym kontaktom s vašimi telesnými tekutinami alebo s miestami podania injekcie.

Na to, aby ste predišli rozšíreniu Imlygicu na iné oblasti vášho tela alebo na vaše blízke osoby (medzi blízke osoby patria členovia domácnosti, opatrovatelia, sexuálni partneri alebo osoba, s ktorou spíte na spoločnej posteli), musíte urobiť nasledujúce opatrenia:

- Počas liečby Imlygicom a až 30 dní po podaní vašej poslednej dávky sa vyhýbajte priamemu kontaktu medzi vašimi miestami podania injekcie alebo telesnými tekutinami (napr. krv a moč) a blízkymi osobami (napr. pri pohlavnom styku používajte latexové kondómy, vyhýbajte sa bozkávaniu blízkych osôb, ak jeden z vás má otvorené ranky v ústach).
- Vyhýbajte sa dotýkaniu alebo škriabaniu miest podania injekcie.
- Miesta podania injekcie majte stále obviazané vzduchotesnými a vodotesnými obväzmi. Obväz si dávajte podľa pokynov vášho lekára. Ak sa obväz uvoľní alebo spadne, okamžite ho nahraďte čistým obväzom.
- Všetky použité obvazy a čistiace materiály vložte do plastového vreca, dobre ho uzavrite a vyhoďte do domového odpadu.

Svojim blízkym osobám by ste mali povedať, aby:

- sa vyhýbali priamemu kontaktu s vašimi telesnými tekutinami alebo miestami podania injekcie.
- pri výmene vášho obväzu použili rukavice.

Ak sú vaše blízke osoby náhodne vystavené Imlygicu, postihnutú oblasť na svojom tele by si mali umyť mydlom a vodou a/alebo dezinfekčným prostriedkom. Ak sa u nich rozvinú prejavy a príznaky herpetickej infekcie, mali by ste ich požiadať, aby sa obrátili na svojho lekára. Ak existuje podozrenie na herpetické lézie (pľuzgiere alebo opary), pacienti alebo blízke osoby majú možnosť podstúpiť kontrolné testovanie poskytované držiteľom rozhodnutia o registrácii na účely ďalšej charakterizácie infekcie. Poradte sa so svojím lekárom.

## Blízke osoby, ktoré sú tehotné alebo majú oslabený imunitný systém, a novorodenci

Zabezpečte, aby sa vaše blízke osoby, ktoré sú tehotné alebo majú oslabený imunitný systém, nedotkli miesta podania injekcie, použitých obväzov a čistiacich materiálov. Použité obvazy a čistiace materiály nechovávajú v blízkosti novorodencov.

## Herpetická infekcia

Počas liečby Imlygicom alebo po nej sa môže vyskytnúť opar alebo závažnejšia herpetická infekcia. Prejavy a príznaky súvisiace s liečbou Imlygicom môžu byť rovnaké ako pri herpetických infekciách a patrí medzi ne bolesť, pálenie alebo mravčenie v mieste pľuzgiera, ktorý sa objavil v okolí úst alebo genitálií, prípadne na prstoch alebo ušiach, bolesť očí, citlivosť na svetlo, výtok z očí alebo rozmazané videnie, slabosť rúk alebo nôh, nadmerná spavosť (ospalosť) a duševná zmätenosť. Ak máte tieto prejavy, musíte dodržiavať štandardné hygienické postupy, aby ste zabránili prenosu vírusu na iné osoby. Ak existuje podozrenie na herpetické lézie (pľuzgiere alebo opary), pacienti alebo blízke osoby majú možnosť podstúpiť kontrolné testovanie poskytované držiteľom rozhodnutia o registrácii na účely ďalšej charakterizácie infekcie. Poradte sa so svojím lekárom.

## Infekcia a zdĺhavé hojenie v mieste podania injekcie Imlygicu

Imlygic môže v mieste podania injekcie spôsobiť infekciu. Medzi prejavy a príznaky infekcie patrí bolesť, sčervenanie, teplo, opuch, výtok alebo rana (vred), horúčka a triaška. Miesto podania injekcie sa môže hojiť dlhšie ako zvyčajne. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, oznámte to svojmu lekárovi.

## Autoimúnne reakcie

Imlygic môže vyvolať autoimúnne reakcie (neprimerane silná reakcia imunitného systému tela). U niektorých osôb užívajúcich Imlygic sa vyvinul zápal v obličkách (glomerulonefritída), zúženie alebo upchatie krvných ciev (vaskulitída), zápal pľúc (pneumonitída), zvýšené olupovanie pokožky (psoriáza) a flaky na koži bez kožného farbiva (vitiligo). Ak máte v anamnéze (chorobopise) autoimúnne ochorenie, informujte svojho lekára.

## Plazmocytóm

Imlygic môže spôsobiť, že v mieste podania injekcie alebo v jeho blízkosti sa zhromaždia nádorové biele krvinky (plazmocytóm). Ak máte v anamnéze nádorové ochorenie krvi vrátane mnohopočetného myelómu, informujte svojho lekára.

## Ťažkosti s dýchaním

Ak máte nádor v krku, váš lekár vás môže varovať, že počas liečby Imlygicom sa u vás môže vyskytnúť zovretie dýchacích ciest.

## Pacienti bez predchádzajúcej herpetickej infekcie

Ak ste v minulosti ešte nemali herpeticú infekciu, možno v období prvých 6 liečebných dávok Imlygicu pravdepodobnejšie dostanete horúčku, triašku a ochorenia podobné chrípke.

## **Deti a dospelávajúci**

Imlygic sa neodporúča u detí a dospelávajúcich, pretože účinky Imlygicu u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

## **Iné lieky a Imlygic**

Ak teraz užívate, v poslednom čase ste užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky ako acyklovir na liečbu alebo prevenciu herpetickej infekcie, povedzte to svojmu lekárovi. Acyklovir a iné antivírusové lieky môžu znížiť účinok Imlygicu.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Poradte sa so svojím lekárom, ak:

- si myslíte, že ste tehotná
- alebo ak plánujete otehotnieť.

Váš lekár rozhodne, či je Imlygic pre vás vhodný.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek. Imlygic môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú užívať účinnú antikoncepciu, aby predišli otehotneniu počas liečby Imlygicom. Poradte sa so svojím lekárom o vhodných metódach antikoncepcie.

Nie je známe, či sa Imlygic vylučuje do materského mlieka. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, či dojčíte, alebo plánujete dojčiť. Pomôže vám potom rozhodnúť sa, či máte prestať dojčiť

alebo prestať používať Imlygic, pričom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos Imlygicu pre vás.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas liečby Imlygicom sa u vás môžu vyskytnúť príznaky ako závrat alebo zmätenosť. Môže to zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov však buďte obozretní, pokiaľ si nie ste istý, že Imlygic na vás nepôsobí nepriaznivo.

### **Imlygic obsahuje sodík a sorbitol**

Tento liek obsahuje približne 30 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej 4 ml dávke. To je ekvivalentné 1,5 % odporúčanej maximálnej dennej dávky sodíka v strave na dospelého človeka.

Tento liek obsahuje 80 mg sorbitolu v každej 4 ml dávke.

## **3. Ako používať Imlygic**

Imlygic sa podáva v zdravotníckom zariadení pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Začiatková odporúčaná dávka je až 4 ml Imlygicu v koncentrácii  $10^6$  (1 milión) PFU/ml. Nasledujúce dávky budú až do objemu 4 ml Imlygicu v koncentrácii  $10^8$  (100 miliónov) PFU/ml.

Váš lekár vám podá Imlygic priamo do vášho nádoru (nádorov) ihlou injekčnej striekačky. Vaša druhá injekcia bude podaná 3 týždne po prvej injekcii. Potom budete dostávať injekcie každé 2 týždne dovtedy, kým budete mať nádor (nádory).

Váš lekár rozhodne, do ktorého nádoru (nádorov) treba podať injekciu, pričom nemusí podať injekciu do každého nádoru. Počas vašej liečby Imlygicom sa váš existujúci nádor (nádory) môže zväčšiť a môže sa objaviť nový nádor (nádory).

Môžete očakávať, že Imlygicom budete liečený najmenej 6 mesiacov alebo dlhšie.

### **Ak vynecháte dávku Imlygicu**

Je pre vás dôležité, aby ste dodržiavali všetky dohodnuté termíny na podanie Imlygicu. Ak nejaký dohodnutý termín vynecháte, spýtajte sa svojho lekára, kedy naplánuje vašu ďalšiu dávku.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

U pacientov, ktorí dostávali Imlygic, sa často pozorovala infekcia spôsobená baktériami (celulitída) v mieste podania injekcie. Udržiavanie rán v čistote a obviazané môže pomôcť pri predchádzaní týmto druhom infekciám.

U pacientov liečených Imlygicom sa veľmi často pozorovali ochorenia podobné chrípke, horúčka a triaška. Tieto príznaky zvyčajne zmizli v priebehu prvých 72 hodín po liečbe.

U pacientov dostávajúcich Imlygic boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Opuch rúk a nôh (periférny edém)
- Bolesť hlavy
- Kašeľ
- Vracanie, hnačka, zápcha, nevoľnosť

- Bolesť svalov (myalgia), bolestivé/opuchnuté kĺby (artralgia), bolesť končatín
- Ochorenie podobné chrípke, horúčka (pyrexia), triaška, únava, bolesť
- Bolesť, sčervenanie, krvácanie, opuch, zápal, sekrécia, výtok a teplo v mieste podania injekcie

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Infekcia spôsobená baktériami (celulitída), opar pery (orálny herpes)
- Nádorová bolesť, infikovaný nádor
- Nízky počet červených krviniek (anémia)
- Vedľajšie účinky súvisiace s imunitným systémom, ako je zúženie alebo upchatie krvných ciev (vaskulitída), zápal pľúc (pneumonitída), zvýšené olupovanie buniek pokožky (zhoršená psoriáza) a zápal obličiek (glomerulonefritída)
- Dehydratácia (nedostatok tekutín v organizme)
- Zmätenosť, úzkosť, depresia, závrat, ťažkosti so spánkom (insomnia)
- Bolesť v uchu, hrdle, bruchu, slabínach, chrbte a pod pazuchou
- Zrýchlená srdcová činnosť v pokoji (tachykardia)
- Krvná zrazenina v hlbokoj žile (hlboká žilová trombóza), vysoký krvný tlak (hypertenzia), sčervenanie tváre (návaly horúčavy)
- Dýchavičnosť (dyspnoe), infekcia horných dýchacích ciest
- Abdominálny diskomfort (neprijemný pocit v bruchu)
- Flaky na koži bez kožného farbiva (vitiligo), vyrážka, zápal pokožky (dermatitída)
- Celková nevoľnosť
- Úbytok na hmotnosti
- Komplikácia rany, mokvanie, podliatina (kontúzia), bolesť po zákroku

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Infekcia v mieste vpichu
- Nádorové biele krvinky v mieste podania injekcie alebo v jeho blízkosti (plazmocytóm).
- Infekcia očí spôsobená herpesom (herpetická keratitída)
- Zúžené dýchacie cesty (obštrukčné ochorenie dýchacích ciest)
- Alergická reakcia (precitlivenosť)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho zdravotníckeho pracovníka. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Imlygic**

Imlygic budú uchovávať zdravotnícki pracovníci vo vašom zdravotníckom zariadení.

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú a prepravujú zmrazené pri teplote  $-90\text{ °C}$  až  $-70\text{ °C}$ .

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Imlygic obsahuje

- Liečivo je talimogén laherparepvek.  
Každá injekčná liekovka obsahuje 1 extrahovateľný ml roztoku v nominálnej koncentrácii  $1 \times 10^6$  (1 milión) plakotvorných jednotiek (PFU)/ml alebo  $1 \times 10^8$  (100 miliónov) PFU/ml.
- Ďalšie zložky sú dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, myoinozitol, sorbitol (E420), voda na injekciu (pozri časť 2).

### Ako vyzerá Imlygic a obsah balenia

Imlygic je číra až polopriehľadná ( $10^6$  PFU/ml) alebo polopriehľadná až nepriehľadná tekutina ( $10^8$  PFU/ml). Dodáva sa vo forme 1 ml roztoku bez konzervačných látok v jednorazovej injekčnej liekovke (živica z cykloolefinového polymérového plastu) so zátkou (chlórbutylkaučuk) a tesnením (hliník) s odklápacím viečkom (polypropylén).

Viečko injekčnej liekovky je farebne označené: pri  $10^6$  (1 milión) PFU/ml je svetlozelené a pri  $10^8$  (100 miliónov) PFU/ml je tmavomodrej farby.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

### Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

#### Rozmrazovanie injekčných liekoviek s Imlygicom

- Pred použitím rozmrazujte injekčné liekovky s Imlygicom pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C), kým nie je Imlygic tekutý (približne 30 minút). Jemne krúžte. NETRASTE.
- Injekčné liekovky sa majú rozmrazovať a uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

#### Po rozmrazení

- Po rozmrazení podajte Imlygic hneď, ako je to prakticky možné.
- Rozmrazený Imlygic je stabilný, keď sa uchováva pri izbovej teplote 2 °C až 25 °C chránený pred svetlom v pôvodnej injekčnej liekovke, v injekčnej striekačke alebo v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke. Neprekročte doby uchovávania uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2.
- Ak sa rozmrazený Imlygic uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke:
  - po celý čas uchovávania až do podania sa má udržiavať rovnaké teplotné rozpätie.
  - doba uchovávania v injekčnej striekačke pri teplote okolia do 25 °C nemôže prekročiť 2 hodiny pre 10<sup>6</sup> (1 milión) PFU/ml a 4 hodiny pre 10<sup>8</sup> (100 miliónov) PFU/ml (pozri tabuľku 1).
  - maximálna kumulatívna doba uchovávania (doba uchovávania v injekčnej liekovke plus doba uchovávania v injekčnej striekačke) nemôže prekročiť trvanie uvedené v tabuľke 2.
- Imlygic sa po rozmrazení nesmie znovu zmrazovať. Zlikvidujte všetok rozmrazený Imlygic v injekčnej liekovke alebo injekčnej striekačke uchovávaný dlhšie, ako sú doby presne stanovené ďalej.

**Tabuľka 1. Maximálna doba uchovávania pre rozmrazený Imlygic v injekčnej striekačke**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milión) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miliónov) PFU/ml</b>
<b>2 °C až 8 °C</b>	8 hodín	8 hodín
<b>do 25 °C</b>	2 hodiny	4 hodiny

**Tabuľka 2. Maximálna kumulatívna doba uchovávania (doba uchovávania v injekčnej liekovke plus doba uchovávania v injekčnej striekačke) pre rozmrazený Imlygic**

	<b>10<sup>6</sup> (1 milión) PFU/ml</b>	<b>10<sup>8</sup> (100 miliónov) PFU/ml</b>
<b>2 °C až 8 °C</b>	24 hodín	1 týždeň (7 dní)
<b>do 25 °C</b>	12 hodín	24 hodín

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s ústavnými smernicami pre geneticky modifikované organizmy, prípadne pre biologicky nebezpečný odpad.