

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Imlygic 10^6 plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje
Imlygic 10^8 plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Talimogen laherparepvek je oslavljen herpes simpleks virus tipa 1 (HSV-1), pridobljen s funkcijsko delecijo 2 genov (ICP34.5 in ICP47) in vstavitvijo kodne sekvence za človeški granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor (GM-CSF – *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) (glejte poglavje 5.1).

Talimogen laherparepvek je pridobljen v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Imlygic 10^6 plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 1 ml uporabne količine zdravila Imlygic z nominalno koncentracijo 1×10^6 (1 milijon) plakotvornih enot (PFU)/ml.

Imlygic 10^8 plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 1 ml uporabne količine zdravila Imlygic z nominalno koncentracijo 1×10^8 (100 milijonov) plakotvornih enot (PFU)/ml.

Pomožni snovi z znanim učinkom

En 4 ml odmerek vsebuje približno 30 mg (1,3 mmol) natrija in 80 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Imlygic 10^6 plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje

Po odtajanju iz zamrznjenega stanja je to bistra do polprosojna tekočina.

V tekočini so lahko vidni beli delci različnih oblik, ki vsebujejo viruse.

Imlygic 10^8 plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje

Po odtajanju iz zamrznjenega stanja je to polprosojna do motna tekočina.

V tekočini so lahko vidni beli delci različnih oblik, ki vsebujejo viruse.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imlygic je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim melanomom, ki imajo regionalne ali oddaljene zasevke (stopenj IIIB, IIIC in IVM1a) in nimajo kostne, možganske, pljučne ali druge visceralne bolezni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s talimogenom laherparepvekom mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje na področju zdravljenja raka.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Imlygic, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika in biti informirani o tveganjih zdravila Imlygic (glejte tudi navodilo za uporabo).

Odmerjanje

Zdravilo Imlygic je na voljo v 1 ml vialah za enkratno uporabo, ki vsebujejo eno od naštetih dveh koncentracij:

- 10^6 (1 milijon) PFU/ml – samo za začetni odmerek.
- 10^8 (100 milijonov) PFU/ml – za vse nadaljnje odmerke.

Celotna injicirana količina na vsakem terapevtskem obisku sme znašati največ 4 ml. Priporočeni začetni odmerek je do največ 4 ml zdravila Imlygic v koncentraciji 10^6 (1 milijon) PFU/ml. Za nadaljnje odmerke je treba uporabiti do 4 ml zdravila Imlygic s koncentracijo 10^8 (100 milijonov) PFU/ml.

Priporočena shema odmerjanja zdravila Imlygic je prikazana v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeni razpored odmerjanja zdravila Imlygic

Terapevtski obisk	Interval zdravljenja	Največja skupna injicirana količina	Koncentracija odmerkov	Razvrstitev sprememb, v katere je treba injicirati, po pomembnosti
Začetni	–	do 4 ml	10^6 (1 milijon) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Najprej injicirajte v največjo spremembo/največje spremembe.• Preostale spremembe razvrstite po pomembnosti glede na njihovo velikost, dokler ni dosežena največja količina za injiciranje.

Terapevtski obisk	Interval zdravljenja	Največja skupna injicirana količina	Koncentracija odmerkov	Razvrstitev sprememb, v katere je treba injicirati, po pomembnosti
Drugi	3 tedne po začetnem zdravljenju	do 4 ml	10^8 (100 milijonov) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Najprej injicirajte v morebitne nove spremembe (spremembe, ki so se morda pojavile od začetnega zdravljenja). Preostale spremembe razvrstite po pomembnosti glede na njihovo velikost, dokler ni dosežena največja količina za injiciranje.
Vsi nadaljnji terapevtski obiski (vključno s ponovno uvedbo)	2 tedna po predhodnem zdravljenju	do 4 ml	10^8 (100 milijonov) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Najprej injicirajte v morebitne nove spremembe (spremembe, ki so se morda pojavile od predhodnega zdravljenja). Preostale spremembe razvrstite po pomembnosti glede na njihovo velikost, dokler ni dosežena največja količina za injiciranje.

Določitev količine odmerka zdravila Imlygic (za posamezno spremembo)

Količina zdravila Imlygic za injiciranje v posamezno spremembo je odvisna od velikosti spremembe in jo je treba določiti v skladu s preglednico 2. Celotna količina za injiciranje za vsak terapevtski obisk sme biti do največ 4 ml.

Preglednica 2: Izbira količine zdravila Imlygic za injiciranje glede na velikost spremembe

Velikost spremembe (najdaljša razsežnost)	Količina zdravila Imlygic za injiciranje
> 5 cm	do 4 ml
> 2,5 cm do 5 cm	do 2 ml
> 1,5 cm do 2,5 cm	do 1 ml
> 0,5 cm do 1,5 cm	do 0,5 ml
≤ 0,5 cm	do 0,1 ml

Preden bolniki dosežejo odziv, se jim lahko obstoječe spremembe povečajo, ali se jim pojavijo nove spremembe. Dokler obstajajo spremembe, v katere je mogoče injicirati, je treba uporabo zdravila Imlygic nadaljevati vsaj 6 mesecev, razen če zdravnik presodi, da bolniku zdravljenje z zdravilom Imlygic ne koristi ali da je potrebno drugo zdravljenje.

Zdravljenje z zdravilom Imlygic se lahko znova začne, če se po bolnikovem popolnem odzivu pojavijo nove spremembe, zdravnik pa presodi, da bo bolniku zdravljenje koristilo.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Imlygic pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejša populacija

Bolnikom, starim ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.1).

Okvara jeter in ledvic

Kliničnih študij za ovrednotenje vpliva okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko talimogena laherparepveka niso izvedli, vendar bolnikom z okvaro jeter ali ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Način uporabe

Zdravilo Imlygic je treba injicirati intralezijsko v kožne, podkožne in/ali nodalne spremembe, ki so vidne, otipljive ali jih je mogoče odkriti ultrazvočno.

Če so zdravstveni delavci nenamerno izpostavljeni zdravilu Imlygic, glejte poglavji 4.4 in 6.6.

Zdravstveni delavci, ki so imunokompromitirani, ali noseče zdravstvene delavke ne smejo dajati zdravila Imlygic in ne smejo priti v neposreden stik z mesti injiciranja zdravila Imlygic ali s telesnimi tekočinami zdravljenih bolnikov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za pripravo in dajanje zdravila Imlygic bolnikom sledite spodnjim navodilom:

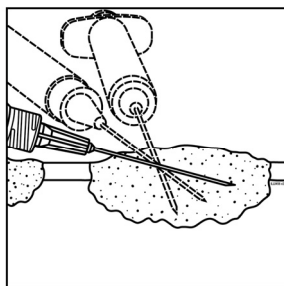
Pred injiciranjem

- Na sobni temperaturi odtajajte eno ali več vial zdravila Imlygic. Odtajano zdravilo Imlygic lahko shranite do uporabe (glejte poglavje 6.3).
- Z aseptičnim postopkom izvlecite zeleno količino zdravila Imlygic iz vial v brizgo. Priporočljive so igle od številke 22 do 26.
- Mesto injiciranja lahko omrtvičite z lokalnim anestetikom. Injektibilni anestetik lahko injicirate okrog periferije spremembe, ne smete pa ga injicirati neposredno vanjo.
- Spremembo in njeno okolico očistite z alkoholnim zloženecem in pustite, da se posuši.

Injiciranje

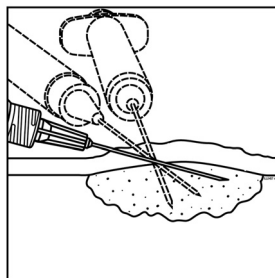
- Injicirajte zdravilo Imlygic intralezijsko v kožne, podkožne in/ali nodalne spremembe, ki so vidne, otipljive ali jih je mogoče odkriti ultrazvočno.
- Za vsako spremembo določite količino za injiciranje na podlagi zgornje preglednice 2.
- Uporabite eno samo mesto vboda in skozenj vzdolž več smeri vbrizgajte zdravilo Imlygic, kolikor daleč dovoljuje radialni doseg igle znotraj spremembe, da boste dosegli enakomerno in popolno disperzijo. Če je sprememba večja od radialnega dosega igle, lahko uporabite več mest vboda.

Kožne spremembe



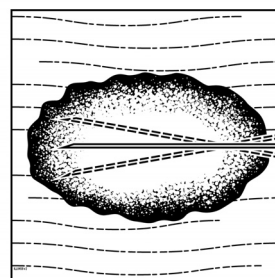
Slika 1:
Injiciranje v kožne spremembe

Podkožne spremembe



Slika 2:
Injiciranje v podkožne spremembe

Nodalne spremembe



Slika 3:
Injiciranje v nodalne spremembe

- Zdravilo Imlygic enakomerno in popolnoma porazdelite znotraj spremembe, tako da iglo potegnete nekoliko nazaj, ne da bi jo izvlekli iz spremembe. Preusmerite iglo tolikokrat, kot je treba, in medtem injicirajte preostanek odmerka zdravila Imlygic. Nadaljujte, dokler ni celotni odmerek porazdeljen enakomerno in popolnoma.
- Ko odstranjujete iglo, jo iz spremembe izvlecite počasi, da boste preprečili iztekanje zdravila Imlygic ali da bi to brizgnilo iz mesta vboda.
- Ponovite te korake še na drugih spremembah, v katere morate injicirati. Vsakič, ko iglo popolnoma izvlečete iz spremembe, in vsakič, ko injicirate v drugo spremembo, uporabite novo iglo.

Po injiciranju

- Na mesto injiciranja vsaj 30 sekund pritiskajte s sterilno gazo.
- Mesto injiciranja in okolico očistite z alkoholom, spremembo, v katero ste injicirali, pa pokrijte z vpojno blazinico in suhim okluzivnim povojem.

Odlaganje

Vse materiale, ki pridejo v stik z zdravilom Imlygic (npr. vialo, brizgo, iglo, morebitno vato ali gazo), odlagajte v skladu z lokalnimi postopki v ustanovi (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Bolniki, ki imajo v anamnezi preobčutljivost na talimogen laherparepvek ali katero od njegovih pomožnih snovi.
- Bolniki, ki so zelo imunokompromitirani (npr. bolnikov s hudo prirojeno ali pridobljeno celično in/ali humoralno imunsko pomanjkljivostjo) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni

Podatki o učinkovitosti zdravila Imlygic v trenutni drugi ali nadaljnjih linijah zdravljenja so omejeni.

Imunokompromitirani bolniki

Zdravilo Imlygic pri imunokompromitiranih bolnikih ni raziskano. Podatki na živalih kažejo, da imajo lahko zelo imunokompromitirani bolniki večje tveganje za diseminirano herpetično okužbo in ne smejo prejemati zdravila Imlygic (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Diseminirana herpetična okužba se lahko pojavi tudi imunokompromitiranim bolnikom (npr. bolnikom s HIV/AIDS-om, levkemijo, limfomom, sindromom variabilne imunske pomanjkljivosti (CVID – *common variable immunodeficiency*) ali bolnikom, ki potrebujejo kronične velike odmerke steroidov ali drugih imunosupresivnih zdravil). Pred uporabo zdravila Imlygic pri takšnih bolnikih je treba razmisliti o tveganjih in koristih zdravljenja.

Nenamerna izpostavljenost zdravilu Imlygic

Nenamerna izpostavljenost lahko povzroči prenos zdravila Imlygic in herpetično okužbo. Zdravstveni delavci in osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom (npr. člani gospodinjstva, negovalci, spolni partnerji ali osebe, ki z njim delijo posteljo) se morajo izogibati neposrednemu stiku s spremembo, v katero je bilo injicirano zdravilo, in telesnim tekočinam zdravljenega bolnika med celotnim obdobjem zdravljenja in do 30 dni po zadnji uporabi zdravila (glejte poglavje 6.6). Med pripravo in dajanjem zdravila Imlygic so pri zdravstvenih delavcih poročali o nenamernih vbodih z iglo in o izbrizganju zdravila iz mesta vboda.

Osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom in so noseče ali imunokompromitirane, ne smejo menjati bolnikovih povojev ali čistiti njegovih mest injiciranja. Nosečnice, novorojenčki in imunokompromitirane osebe ne smejo biti izpostavljene potencialno kontaminiranim materialom.

Zdravstveni delavci morajo poskrbeti, da bodo bolniki lahko upoštevali zahtevo, da morajo biti mesta injiciranja prekrita z okluzivnim povojem (glejte poglavje 6.6). Bolnikom je treba tudi naročiti, naj se ne dotikajo mest injiciranja in naj jih ne praskajo, ker bi to lahko povzročilo nenameren prenos zdravila Imlygic na druge dele telesa ali na osebe, s katerimi so v tesnem stiku.

Ali se zdravilo Imlygic lahko prenaša s spolnim stikom, ni znano, znano pa je, da se s spolnim stikom lahko prenaša divji tip HSV-1. Bolnikom je treba naročiti, naj med spolnimi stiki uporabljajo kondome iz lateksa, da bi preprečili možen prenos zdravila Imlygic. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Imlygic uporabljajo učinkovito kontracepcijsko zaščito za preprečitev nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Negovalcem je treba naročiti, naj nosijo zaščitne rokavice, kadar pomagajo bolnikom pri nameščanju ali menjavi okluzivnih povojev, ter naj upoštevajo varnostne ukrepe za odstranjevanje uporabljenih povojev in materialov za čiščenje (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

V primeru nenamerne izpostavljenosti zdravilu Imlygic je treba izpostavljenim osebam naročiti, naj prizadeti predel temeljito očistijo z milom in vodo in/ali razkužilo. Če se jim pojavijo znaki ali simptomi herpetične okužbe, se morajo obrniti na zdravstvenega delavca. Talimogen laherparepvek je občutljiv na aciklovir. Ob pojavu suma na herpetične spremembe imajo bolniki, osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom, ali zdravstveni delavci možnost kontrolnega testiranja za natančnejšo opredelitev okužbe pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom.

Herpetična okužba pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imlygic

V kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imlygic, poročali o herpetičnih okužbah (vključno z labialnim herpesom in herpetičnim keratitisom). Simptomi lokalne ali sistemske okužbe, ki bi lahko bila povezana z zdravilom Imlygic, so predvidoma podobni simptomom, ki jih povzročajo okužbe z divjim tipom HSV-1.

Znano je, da imajo osebe z okužbo z divjim tipom HSV-1 vseživljenjsko tveganje za simptomatsko herpetično okužbo zaradi reaktivacije latentnega divjega tipa HSV-1. Upoštevati je treba možnost simptomatske herpetične okužbe zaradi morebitne reaktivacije zdravila Imlygic.

Bolnikom, ki se jim pojavi herpetična okužba, je treba naročiti, naj upoštevajo standardne higienske ukrepe za preprečitev prenosa virusa.

Talimogen laherparepvek je občutljiv na aciklovir. Pred uporabo aciklovirja ali drugih protivirusnih zdravil, indiciranih za obvladovanje herpetičnih okužb, je treba razmisliti o tveganjih in koristih zdravljenja z zdravilom Imlygic. Ta zdravila lahko ovirajo učinkovitost zdravila Imlygic, če so uporabljena sistemsko ali lokalno neposredno na mestu injiciranja.

Celulitis na mestu injiciranja

Po zdravljenju z zdravilom Imlygic se lahko pojavita nekroza ali ulceracija tumorskega tkiva. Poročali so o celulitisu in sistemski bakterijski okužbi. Priporočljivi so skrbna oskrba ran in ukrepi za preprečevanje okužbe, zlasti če nekroza tkiva povzroči odprte rane.

Slabše celjenje na mestu injiciranja

V kliničnih študijah so poročali o slabšem celjenju na mestu injiciranja. Zdravilo Imlygic lahko poveča tveganje za slabše celjenje pri bolnikih z osnovnimi dejavniki tveganja (npr. s predhodnim obsevanjem mesta injiciranja ali s spremembami v slabo prekrvljenih predelih).

Če se pojavi trdovratna okužba ali zakasnjeno celjenje, je pred nadaljevanjem zdravljenja treba razmisliti o tveganjih in koristih zdravila Imlygic.

Imunsko pogojeni učinki

V kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imlygic, poročali o imunsko pogojenih učinkih, vključno z glomerulonefritsom, vaskulitisom, pnevmonitisom, poslabšanjem psoriaze in vitiligom.

Pred uvedbo zdravljenja bolnikom, ki imajo osnovno avtoimunsko bolezen, in pred nadaljevanjem zdravljenja bolnikov, ki se jim pojavijo imunsko pogojeni učinki, je treba razmisliti o tveganjih in koristih zdravila Imlygic.

Plazmacitom na mestu injiciranja

Po uporabi zdravila Imlygic so poročali o plazmacitomu v bližini mesta injiciranja. Pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom in bolnikih, ki se jim plazmacitom pojavi med zdravljenjem, je treba razmisliti o tveganjih in koristih zdravila Imlygic.

Obstruktivna motnja dihalnih poti

Po zdravljenju z zdravilom Imlygic so poročali o obstruktivni motnji dihalnih poti. Potrebna je previdnost pri injiciranju v spremembe, ki so blizu večjih dihalnih poti.

HSV-1 seronegativni bolniki

Poročali so, da so imeli izhodiščno HSV-1 seronegativni bolniki večjo incidenco zvišane telesne temperature, mrzlice in gripi podobne bolezni kot bolniki, ki so bili izhodiščno HSV-1 seropozitivni. To se je še posebej pokazalo v obdobju prvih 6 zdravljenj (glejte poglavje 4.8).

Vsi bolniki

To zdravilo vsebuje 80 mg sorbitola (E420) na 4 ml odmerek. Treba je upoštevati aditivni učinek sočasnega dajanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in prehranskega vnosa sorbitola (ali fruktoze).

To zdravilo vsebuje približno 30 mg natrija na 4 ml odmerek, kar ustreza 1,5 % dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO.

Sledljivost zdravila Imlygic

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovi dokumentaciji jasno zabeležiti (ali navesti) ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Imlygic niso izvedli. Aciklovir in druga protivirusna zdravila lahko ovirajo učinkovitost zdravila Imlygic, če so uporabljena sistemsko ali topikalno neposredno na mestu injiciranja. Pred uporabo aciklovirja ali drugih protivirusnih zdravil, indiciranih za obvladovanje herpetičnih okužb, razmislite o tveganjih in koristih zdravljenja z zdravilom Imlygic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Imlygic uporabljajo učinkovito kontracepcijsko zaščito za preprečitev nosečnosti.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med spolnimi stiki uporabljajo kondome iz lateksa, da bi preprečili možen prenos zdravila Imlygic (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Pri nosečnicah niso izvedli ustreznih in dobro kontroliranih študij s talimogenom laherparepvekom.

Če ima nosečnica okužbo z divjim tipom HSV-1 (primarno ali reaktivirano), obstaja možnost prehoda virusa skozi placentno bariero; zaradi izločanja novih virusov po njihovem razmnoževanju obstaja tudi možnost prenosa med porodom. Okužbe z divjim tipom HSV-1 so spremljali resni neželeni učinki, vključno z odpovedjo več organov in smrtjo, v primeru okužbe ploda ali novorojenčka z divjim tipom herpetične okužbe. Ker kliničnih podatkov o okužbah s talimogenom laherparepvekom pri nosečnicah do zdaj ni, bi lahko obstajalo tveganje za plod ali novorojenčke, če bi talimogen laherparepvek deloval enako. V študijah na živalih niso opazili učinkov na embriofetalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi talimogena laherparepveka bolje izogibati.

Pojavijo se lahko transplacentalni zasevki malignega melanoma. Ker je talimogen laherparepvek zasnovan tako, da vstopi v tumorsko tkivo in se v njem razmnožuje, bi lahko obstajalo tveganje za izpostavljenost ploda talimogenu laherparepveku iz tumorskega tkiva, ki je prešlo skozi placento.

Če je zdravilo Imlygic uporabljeno med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Imlygic, jo je treba seznaniti z možno ogroženostjo ploda in/ali novorojenčka.

Dojenje

Ni znano, ali se talimogen laherparepvek izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z zdravilom Imlygic, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih študij za oceno vplivov talimogena laherparepveka na plodnost niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Talimogen laherparepvek ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zaradi možnih neželenih učinkov, npr. omotice in stanja zmedenosti (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati previdnost pri upravljanju vozil in strojev, dokler se ne prepričajo, da talimogen laherparepvek nanje nima neugodnega vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost zdravila Imlygic so ocenili v ključni študiji, v kateri je 292 bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek zdravila Imlygic (glejte poglavje 5.1). Mediana trajanja izpostavljenosti zdravilu Imlygic je bila 23 tednov (5,3 meseca). Šestindvajset (26) bolnikov je bilo zdravilo Imlygic izpostavljenih vsaj eno leto.

Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Imlygic, so najpogosteje ($\geq 25\%$) poročali o neželenih učinkih utrujenost (50,3 %), mrzlica (48,6 %), zvišana telesna temperatura (42,8 %), navzea (35,6 %), gripi podobna bolezen (30,5 %) in bolečina na mestu injiciranja (27,7 %). Skupno je bilo osemindvetdeset odstotkov (98 %) teh poročanih neželenih učinkov blagih ali zmernih. Najpogostejši neželeni učinek 3. ali višje stopnje je bil celulitis (2,1 %) (glejte poglavje 4.4).

Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Neželene učinke so ugotovili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z melanomom, zdravljenih z zdravilom Imlygic, v primerjavi z GM-CSF, ter v obdobju trženja zdravila. Incidenca neželenih učinkov je prikazana po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z melanomom in iz obdobja trženja zdravila

Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	celulitis*, oralni herpes
Občasni	okužba na mestu vboda
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	
Pogosti	tumorska bolečina, okužba novotvorbe
Občasni	plazmacitom na mestu injiciranja*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	periferni edemi
Pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	imunsko pogojeni učinki ^{†*}
Občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	dehidracija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	stanje zmedenosti, anksioznost, depresija, omotica, nespečnost
Očesne bolezni	
Občasni	herpetični keratitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	bolečine v ušesu
Srčne bolezni	
Pogosti	tahikardija
Žilne bolezni	
Pogosti	globoka venska tromboza, hipertenzija, zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	kašelj
Pogosti	dispneja, orofaringealna bolečina, okužba zgornjih dihal
Občasni	obstruktivna motnja dihalnih poti

Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	bruhanje, driska, zaprtost, navzea
Pogosti	bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	vitaligo, izpuščaj, dermatitis
Občasni	granulomatozni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mialgija, artralgijska bolečina, bolečine v okončini
Pogosti	bolečine v hrbtu, bolečine v dimljah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	gripi podobna bolezen*, zvišana telesna temperatura, mrzlica, utrujenost, bolečina, reakcije na mestu injiciranja [§]
Pogosti	splošno slabo počutje, bolečine v pazduhi
Preiskave	
Pogosti	zmanjšanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti postopkov	
Pogosti	zapleti na rani, sekrecija iz rane, kontuzija, bolečina, povezana s postopkom

[§] Učinki na mestu injiciranja vključujejo: zelo pogost izraz bolečina na mestu injiciranja, pogosti izrazi eritem na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, sekrecijski izcedek, izcedek na mestu injiciranja, občasen izraz toplota na mestu injiciranja.

[†] Imunsko pogojeni učinki vključujejo: občasne izraze vaskulitisa, pnevmonitisa, poslabšanje psoriaze in glomerulonefritisa.

* Glejte opis izbranih neželenih učinkov

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunsko pogojeni učinki

Med imunsko pogojenimi učinki, poročanimi v ključni klinični študiji, so bili primeri poslabšanja psoriaze pri bolniku z anamnezo psoriaze, en primer pnevmonitisa pri bolniku z anamnezo avtoimunske bolezni, en primer vaskulitisa in dva primera glomerulonefritisa, od katerih se je eden izrazil z akutno ledvično odpovedjo.

Plazmacitom

V kliničnih preskušanjih so opazili en primer plazmacitoma na mestu injiciranja pri bolniku, za katerega se je izkazalo, da ima diseminirani plazmacitom.

Celulitis

V ključnem kliničnem preskušanju (študija 005/05) so zabeležili pojave celulitisa, od teh so nekatere obravnavali kot resne neželene dogodke. Vendar noben ni vodil do trajnega prenehanja zdravljenja z zdravilom Imlygic. Priporočljivi so skrbna oskrba ran in ukrepi za preprečevanje okužbe, zlasti če nekroza tkiva povzroči odprte rane.

Gripi podobni simptomi

90 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Imlygic, je imelo gripi podobne simptome. Zvišana telesna temperatura, mrzlica, in gripi podobna bolezen, ki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Imlygic, so na splošno minili v 72 urah. O teh dogodkih so pogosteje poročali v obdobju prvih 6 zdravljenj, zlasti pri bolnikih, ki so bili izhodiščno HSV-1 negativni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Imlygic ni. V kliničnih preskušanjih so uporabljali odmerke do 4 ml v koncentraciji 10^8 PFU/ml vsaka 2 tedna brez znakov toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji odmerek zdravila Imlygic, ki ga je mogoče varno uporabiti, ni ugotovljen. V primeru suma na preveliko odmerjanje ali nenamerne intravenske uporabe je treba bolnika zdraviti simptomatsko, npr. z aciklovirjem ali drugimi protivirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.4) ter uporabiti podporne ukrepe, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, oznaka ATC: L01XX51.

Mehanizem delovanja

Talimogen laherparepvek je onkolitičen imunoterapevtik, izpeljan iz HSV-1. Talimogen laherparepvek je spremenjen tako, da se razmnožuje v tumorjih in izdeluje imunostimulacijsko beljakovino, človeški GM-CSF. Talimogen laherparepvek povzroči smrt tumorskih celic in sproščanje tumorskih antigenov. Domnevno naj bi skupaj z GM-CSF spodbudil sistemski protitumorski imunski odziv in odziv efektorskih celic T. Miši, ki so po zdravljenju dosegle popolno regresijo primarnih tumorjev, so bile odporne proti poznejši ponovni tumorski provokaciji.

Spremembi v talimogenu laherparepveku v primerjavi s HSV-1 obsegata delecijo ICP34.5 in ICP47. Medtem ko protivirusni imunski odzivi po okužbi s talimogenom laherparepvekom branijo normalne celice, so tumorji dokazano občutljivi za poškodbo in celično smrt zaradi virusov HSV-1 brez ICP34.5, vključno s talimogenom laherparepvekom. Delecija ICP47 prepreči zmanjšanje števila molekul, ki predstavljajo antigen, in poveča izražanje gena HSV US11, s čimer okrepi razmnoževanje virusa v tumorskih celicah.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija 005/05

Varnost in učinkovitost monoterapije z zdravilom Imlygic v primerjavi s subkutano uporabljenim GM-CSF so ocenili v mednarodni, odprti, randomizirani klinični študiji 3. faze pri bolnikih z melanomom stopenj IIIB, IIIC in IV, ki je bil ocenjen kot inoperabilen. Predhodno sistemsko zdravljenje melanoma je bilo dovoljeno, ni pa bilo zahtevano. V študijo niso bili vključeni bolniki z aktivnimi zasevki v možganih, kostnimi zasevki, obširno visceralno boleznijo, primarnim očesnim ali sluzničnim melanomom, znaki imunosupresije ali bolniki, ki so prejeli sistemsko zdravljenje z antiherpetičnimi zdravili.

Bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje bodisi zdravila Imlygic bodisi GM-CSF ($n = 436$; 295 zdravilo Imlygic, 141 GM-CSF). Zdravilo Imlygic so dajali z intralezijsko injekcijo z začetno koncentracijo 10^6 (1 milijon) PFU/ml 1. dan in nato s koncentracijo 10^8 (100 milijonov) PFU/ml 21. dan ter potem na 2 tedna v odmerku do 4 ml. GM-CSF so dajali subkutano v odmerku $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ vsak dan 14 dni, ki jim je sledilo 14-dnevno obdobje premora, v ponavljajočih se intervalih.

Da bi omogočili pojav zakasnenih imunsko pogojenih protitumorskih učinkov, so bolnike zdravili vsaj 6 mesecev, ali dokler niso več imeli nobene spremembe, v katero bi bilo mogoče injicirati. Med

tem obdobjem so zdravljenje nadaljevali kljub povečanju velikosti obstoječih sprememb in/ali pojavu novih sprememb, razen če se je pri bolniku pojavila nevzdržna toksičnost ali je raziskovalec menil, da je bilo v najboljšem interesu bolnika, da se zdravljenje ustavi ali da se mu da drugo zdravljenje za melanom. Po 6 mesecih zdravljenja so pri bolnikih nadaljevali z zdravljenjem do klinično pomembnega napredovanja bolezni (to je napredovanja bolezni, povezane z zmanjšanjem stanja zmogljivosti, in/ali če je bilo po mnenju raziskovalca potrebno drugo zdravljenje). Bolniki, ki so v 12 mesecih dosegli odziv, so lahko zdravljenje nadaljevali do dodatnih 6 mesecev. Povprečno trajanje zdravljenja (standardni odklon) v populaciji z-namenom-zdravljenja je bilo v skupini z GM-CSF 15,76 tedna (15,79) in v skupini z zdravilom Imlygic 26,83 tedna (18,39). Primarni opazovani dogodek je bil delež trajnega odziva (DRR – *durable response rate*) [opredeljen kot odstotek bolnikov s popolnim odzivom (CR – *complete response*) ali delnim odzivom (PR – *partial response*), ki se je neprekinjeno ohranil vsaj 6 mesecev] po oceni slepljenega centralnega pregleda. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki so bili celokupno preživetje (OS – *overall survival*), celotni delež odziva (ORR – *overall response rate*) [PR + CR], čas do odziva, trajanje odziva in čas do neuspeha zdravljenja (čas od randomizacije do prvega klinično pomembnega napredovanja bolezni, ko po napredovanju bolezni ni bilo doseženega odziva, ali do smrti).

Povprečna starost je bila 63 (razpon: 22 do 94) let; 26,5 % bolnikov je bilo starejših od 65 let in 23,3 % je bilo starejših od 74 let. Večina bolnikov (98 %) je bila belcev. Moški so sestavljali 57 % populacije v študiji in 70 % bolnikov je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti 0 po ECOG. Od zajetih bolnikov jih je 22 % imelo bolezen v stadiju IV M1c; 53 % bolnikov je predhodno že prejelo zdravljenje za melanom, kot je kemoterapija in imunoterapija s citokini, poleg kirurškega posega, adjuvantnega zdravljenja ali obsevanja. Skupno 58 % vseh bolnikov, vključenih v študijo, je bilo izhodiščno seropozitivnih za divji tip HSV-1 in 32,6 % jih je bilo seronegativnih; serološki status HSV-1 pri preostalih 9,4 % ni bil znan.

Razlika v DRR med zdravilom Imlygic in GM-CSF v populaciji z-namenom-zdravljenja je bila statistično značilna (glejte preglednico 4) v korist zdravila Imlygic.

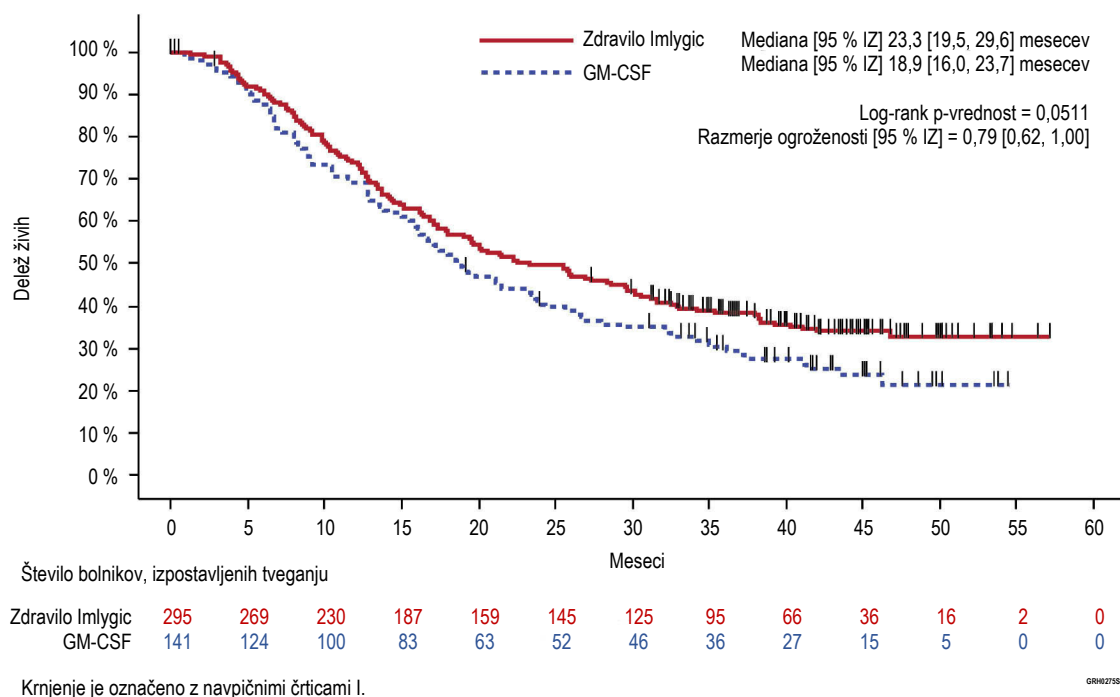
Preglednica 4: Povzetek rezultatov za populacijo z-namenom-zdravljenja v študiji 005/05 zdravila Imlygic

	Opazovani dogodek v študiji	Zdravilo Imlygic n = 295	GM-CSF n = 141
Delež trajnega odziva	Primarni	16,3 % (n = 48) (95 % IZ: 12,1, 20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % IZ: 0,0, 4,5)
		Razmerje obetov 8,9; (95 % IZ: 2,7, 29,2) p < 0,0001	
Celokupni delež odziva (% CR, % PR)	Sekundarni	26,4 % (n = 78) (95 % IZ: 21,4 %, 31,5 %) (10,8 % CR, 15,6 % PR)	5,7 % (n = 8) (95 % IZ: 1,9 %, 9,5 %) (0,7 % CR, 5 % PR)
Celokupno preživetje	Sekundarni	Mediana 23,3 (95 % IZ: 19,5, 29,6) mesecev	Mediana 18,9 (95 % IZ: 16,0, 23,7) mesecev
		HR: 0,79; (95 % IZ: 0,62, 1,00) p = 0,051	
Trajanje odziva (trajajoč odziv ob zadnji oceni tumorja)	Sekundarni	Ni dosežen (Razpon: > 0,0 do > 16,8 mesecev)	Mediana 2,8 meseca (Razpon: od 1,2 do > 14,9 mesecev)
		HR: 0,46; (95 % IZ: 0,35, 0,60)	
Čas do odziva (mediana)	Sekundarni	4,1 mesecev	3,7 mesecev
Čas do neuspeha zdravljenja (mediana)	Sekundarni	8,2 mesecev (95 % IZ: 6,5, 9,9)	2,9 meseca (95 % IZ: 2,8, 4,0)
		HR: 0,42; (95 % IZ: 0,32, 0,54)	

Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Imlygic, ki so se odzvali na zdravljenje, jih je 56 (72 %) imelo še trajajoč odziv v času primarne analize. Od bolnikov, ki so se odzvali, se je pri 42 (54 %) pojavilo ≥ 25 % povečanje skupne velikosti obstoječe spremembe/obstojećih sprememb in/ali se jim je pojavila nova sprememba/nove spremembe, preden so končno dosegli odziv.

V analizi za oceno sistemske aktivnosti zdravila Imlygic je imelo 27 od 79 bolnikov (34,2 %) ≥ 50 % celotno zmanjšanje nevisceralnih sprememb, v katere ni bilo vbrizgano zdravilo Imlygic, 8 od 71 bolnikov (11,3 %) pa je imelo ≥ 50 % celotno zmanjšanje visceralnih sprememb, v katere ni bilo vbrizgano zdravilo Imlygic.

Slika 4: Kaplan-Meier prikazi celokupnega preživetja (populacija z-namenom-zdravljenja)



V celoti niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let) in mlajšimi odraslimi bolniki.

Eksplorativne podskupine

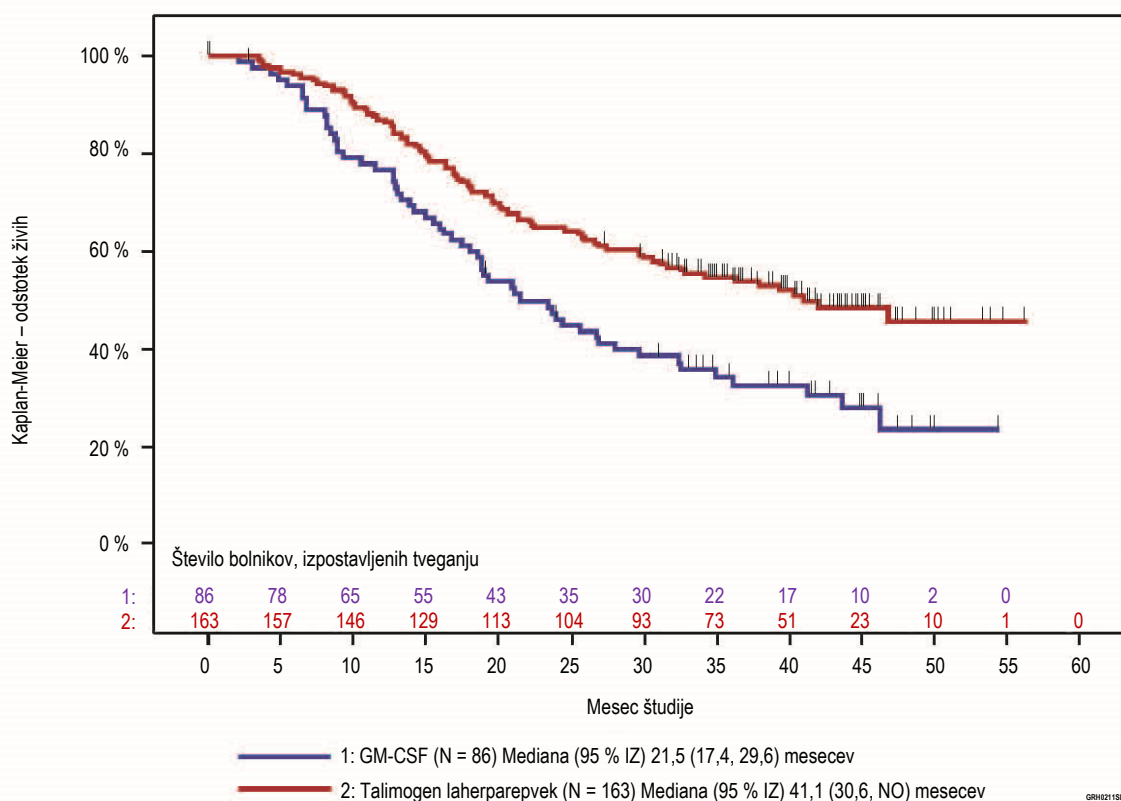
Narejene so bile tudi analize eksplorativnih podskupin glede DRR in celokupnega preživetja glede na stadij bolezni (glejte sliko 5 in preglednico 5). Ključna študija sicer ni imela moči za ovrednotenje učinkovitosti po teh posameznih podskupinah, vendar so imeli bolniki brez visceralne bolezni od zdravljenja z zdravilom Imlygic večjo korist kot bolniki z bolj napredovalo boleznijo.

Preglednica 5: Povzetek rezultatov analize eksplorativnih podskupin iz študije 005/05 zdravila Imlygic

	DRR, (%)		ORR, (%)		Celokupno preživetje (razmerje ogroženosti)
	Zdravilo Imlygic	GM-CSF	Zdravilo Imlygic	GM-CSF	Zdravilo Imlygic v primerjavi z GM-CSF
Stadij [§] IIB/IIC/stadij IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95 % IZ: 0,40, 0,80);
Stadij [§] IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (95 % IZ: 0,75, 1,52);

[§] 6. izdaja klasifikacije stadijev Ameriškega združenja za rak (AJCC - American Joint Committee on Cancer).

Slika 5: Kaplan-Meierjeva ocena celokupnega preživetja po randomizirani terapevtski skupini in stadiju bolezni IIB/IIC/ stadiju IVM1a (analiza eksplorativnih podskupin)



Krnjenje je označeno z navpičnimi črticami |
 NO = ni ocenljivo

Zaradi raziskovalnega značaja analiz in na podlagi trenutnih dokazov ni bilo ugotovljeno, da je zdravilo Imlygic povezano z učinkom na celokupno preživetje.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imlygic za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri melanomu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Talimogen laherparepvek je gensko spremenjen in za razmnoževanje sposoben virus HSV-1. Zato sta njegova farmakokinetika in bioporazdelitev odvisna od mesta intralezijskega injiciranja, tumorsko selektivnega razmnoževanja in sproščanja iz tumorskega tkiva.

Absorpcija

Po lokalnem injiciranju v tumorje poteka celični privzem talimogena laherparepveka preko receptorjev HSV-1 na tumorskih in netumorskih celicah. Ker se talimogen laherparepvek injicira in razmnožuje v tumorju, biološka uporabnost in sistemska koncentracija talimogena laherparepveka ne napovedujeta aktivnosti učinkovine in ju zato niso ovrednotili.

Presnova/izločanje

Talimogen laherparepvek se odstrani s splošnimi obrambnimi mehanizmi gostitelja (npr. z avtofagijo, adaptivnim imunskim odzivom) in se razgradi po značilnih endogenih kataboličnih poteh beljakovin in DNA. Tako kot velja za druge okužbe z divjim tipom HSV-1, lahko ostane DNA talimogena laherparepveka latentno prisotna v telesih nevronske celice, ki oživčujejo mesta injiciranja, zato pojava latentne okužbe s talimogenom laherparepvekom ni mogoče izključiti.

Biološka porazdelitev (v telesu) in izločanje virusa (ekskrecija/sekrecija)

DNA talimogena laherparepveka so kvantificirali z visokoobčutljivim in specifičnim preizkusom kvantitativne polimerazne verižne reakcije (qPCR - *quantitative Polymerase Chain Reaction*), ki morda ne korelira s tveganjem infektivnosti virusa. Prav tako so talimogen laherparepvek kvantificirali v izbranih vzorcih bolnikov v kliničnih študijah z uporabo preizkusov virusne infektivnosti na mestih injiciranja in v nekaterih primerih možnih herpetičnih sprememb.

Klinični biološka porazdelitev, eliminacija in izločanje

Biološko porazdelitev in izločanje intralezijsko uporabljenega talimogena laherparepveka so proučevali v klinični študiji, v kateri so merili raven DNA talimogena laherparepveka v krvi, v urinu, na mestu injiciranja, v zunanosti okluzivnih povojev, v ustni sluznici, v anogenitalnem predelu in na spremembah, pri katerih obstaja sum na herpetični izvor. Šestdeset bolnikov z melanomom je prejelo intralezijsko injekcijo zdravila Imlygic v enakem odmerku in po enakem razporedu kot v klinični študiji 005/05 (glejte poglavje 5.1). Med zdravljenjem so odvzeli vzorce okluzivnih povojev. Vzorce krvi in urina so odvzeli med zdravljenjem in do 30 dni po koncu zdravljenja. Vzorce mesta injiciranja in ustne sluznice ter anogenitalnega predela so odvzeli med zdravljenjem in do 60 dni po koncu zdravljenja. Ob pojavu suma na herpetične spremembe pri bolniku so vedno odvzeli vzorce sprememb, pri katerih je obstajal sum na herpetični izvor. Če je bilo preizkušanje qPCR za DNA talimogena laherparepveka pozitivno, so opravili preizkus TCID₅₀ (*TCID₅₀ – 50% Tissue Culture Infectious Dose*), da bi izmerili infektivnost virusa. Podatki 60 zdravljenih bolnikov kažejo, da je bila DNA talimogena laherparepveka med študijo prisotna na vseh mestih (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Bolniki z zaznavno DNA med zdravljenjem

Telesna tekočina/mesto	Bolniki z zaznavno DNA med zdravljenjem (n = 60)
Kri	59 (98 %)
Urin	19 (32 %)
Mesto injiciranja	60 (100 %)
Zunanost okluzivnega povoja	48 (80 %)
Ustna sluznica	8 (13 %)
Anogenitalni predel	5 (19 %) ^a

^a Pri anogenitalnem predelu so za DNA zdravila Imlygic preiskali 26 bolnikov.

Delež vzorcev in bolnikov z DNA talimogena laherparepveka je bil za kri, mesto injiciranja in okluzivne povoje največji v 2. ciklu zdravljenja, za ustno sluznico v 1. ciklu zdravljenja in za anogenitalni predel v 1. in 2. ciklu zdravljenja. Med bolniki z zaznavno DNA talimogena laherparepveka v krvi, urinu, ustni sluznici in anogenitalnem predelu 30 dni po koncu zdravljenja noben vzorec ni imel zaznavne DNA talimogena laherparepveka. Pri bolnikih z zaznavno DNA v spremembah, v katere je bilo injicirano zdravilo, 60 dni po koncu zdravljenja noben vzorec ni imel zaznavne DNA talimogena laherparepveka.

Skupno so 3 od 19 bolnikov s spremembami, pri katerih obstaja sum na herpetični izvor, imeli prisotno DNA talimogena laherparepveka kadar koli v času študije. Virusno aktivnost so merili v vzorcih, ki so bili pozitivni na DNA talimogena laherparepveka, z mesta injiciranja, okluzivnih povojev, ustne sluznice, anogenitalnega predela in sprememb, pri katerih obstaja sum na herpetični izvor. V vzorcih okluzivnih povojev, ustne sluznice, anogenitalnega predela in sprememb, pri katerih obstaja sum na herpetični izvor, niso odkrili virusne aktivnosti. Infektivni virus talimogena laherparepveka so pri 7 (11 %) bolnikih odkrili na mestu injiciranja pri več časovnih točkah v študiji; po 2. ciklusu ali koncu zdravljenja noben vzorec ni bil pozitiven za infektivnost virusa.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Študij farmakokinetike z uporabo talimogena laherparepveka v posebnih populacijah niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V odmerkih do 4×10^8 PFU/kg ali 10^7 PFU/odmerek (60-krat več od največjega predlaganega kliničnega odmerka) v enkratnih ali ponavljajočih odmerkih talimogena laherparepveka, uporabljenega subkutano, intravensko ali v intratumorskih injekcijah so imunokompetentne miši, podgane in psi zdravilo dobro prenašali. Nevropatoloških sprememb ali neželenih nevroloških učinkov niso opazili. V *in vivo* študiji intracerebralnega injiciranja je bil talimogen laherparepvek 10.000-krat manj nevirulenten kot odmerek divjega tipa HSV-1, ki pri miših v 50 % povzroči smrt.

Talimogen laherparepvek so v odmerkih do 2×10^8 PFU/kg (30-krat več od največjega predlaganega kliničnega odmerka) injicirali v različne tumorske ksenotransplantate pri miših z imunsko pomanjkljivostjo (golih in SCID). Sistemske virusne okužbe s smrtnim izidom so opazili pri do 20 % golih miši (primarno pomanjkanje delovanja limfocitov T) in pri 100 % miši SCID (ki so tako brez limfocitov T kot limfocitov B).

V študijah so smrtne diseminirane virusne okužbe opazili pri 14 % golih miši po zdravljenju s talimogenom laherparepvekom v odmerkih, od 10- do 100-krat večjih od odmerkov, ki povzročijo 100 % smrtnost z divjim tipom HSV-1.

Mutagenost

Genotoksičnosti talimogena laherparepveka niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih ali pri človeku. Divji tip HSV-1 se ne integrira v genom gostitelja, zato je tveganje za insercijsko mutagenost s talimogenom laherparepvekom zanemarljivo.

Kancerogenost

Kancerogenosti talimogena laherparepveka niso ocenili v dolgoročnih študijah na živalih ali pri človeku, vendar pa dostopni podatki za talimogen laherparepvek in divji tip HSV-1 ne kažejo kancerogenega tveganja pri človeku.

Reproduktivna in razvojna toksičnost

Po uporabi odmerkov do 4×10^8 PFU/kg (to je na podlagi PFU/kg 60-krat več od največjega kliničnega odmerka) pri odraslih miših niso ugotovili vpliva na reproduktivna tkiva samcev ali samic. Po uporabi talimogena laherparepveka pri brejih miših v obdobju organogeneze v odmerkih do 4×10^8 (400 milijonov) PFU/kg (to je na podlagi PFU/kg 60-krat več od največjega kliničnega odmerka) niso ugotovili učinkov na embriofetalni razvoj. V krvi plodov so našli zanemarljivo količino ($< 0,001$ % koncentracije v materini krvi) DNA talimogena laherparepveka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
mioinozitol
sorbitol (E420)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Odtajanje vial zdravila Imlygic

- Pred uporabo zamrznjene viala zdravila Imlygic odtajajte na sobni temperaturi (od 20 do 25 °C), dokler zdravilo Imlygic ni tekoče (približno 30 minut). Rahlo vrtite. **NE STRESAJTE.**
- Viala je treba odtajati in do uporabe shranjevati v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odtajanju

- Po odtajanju zdravilo Imlygic uporabite čim prej, kot je to praktično mogoče.
- Odtajano zdravilo Imlygic je stabilno, kadar ga shranjujete pri temperaturi od 2°C do 25°C, zaščiteno pred svetlobo v originalni viali, v injekcijski brizgi, ali v originalni viali in nato v injekcijski brizgi. Ne prekoračite časov shranjevanja, opisanih v preglednici 7 in preglednici 8.
- Če shranjujete odtajano zdravilo Imlygic v originalni viali in nato v injekcijski brizgi:
 - med časom shranjevanja do uporabe je treba vzdrževati enako temperaturno območje.
 - čas shranjevanja v injekcijski brizgi pri sobni temperaturi do 25°C ne sme preseči 2 ur za 10^6 (1 milijon) PFU/ml in 4 ur za 10^8 (100 milijonov) PFU/ml (glejte preglednico 7).
 - najdaljši kumulativni čas shranjevanja (čas shranjevanja v viali in čas shranjevanja v injekcijski brizgi) ne sme preseči časov, navedenih v preglednici 8.

- Ko je zdravilo Imlygic odtajano, se ga ne sme ponovno zamrzniti. Zavreči je treba odtajano zdravilo Imlygic v viali ali v injekcijski brizgi, ki je bilo shranjeno dlje od spodaj navedenih časov.

Preglednica 7: Najdaljši čas shranjevanja za odtajano zdravilo Imlygic v injekcijski brizgi

	10 ⁶ (1 milijon) PFU/ml	10 ⁸ (100 milijonov) PFU/ml
2°C do 8°C	8 ur	8 ur
do 25°C	2 uri	4 ure

Preglednica 8: Najdaljši kumulativni čas shranjevanja (čas shranjevanja v viali in čas shranjevanja v injekcijski brizgi) za odtajano zdravilo Imlygic

	10 ⁶ (1 milijon) PFU/ml	10 ⁸ (100 milijonov) PFU/ml
2°C do 8°C	24 ur	1 teden (7 dni)
do 25°C	12 ur	24 ur

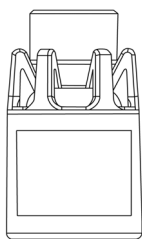
6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno (-90 °C do -70 °C).
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Imlygic je na voljo kot 1 ml raztopine brez konzervansov v viali za enkratno uporabo (ciklična olefinska polimerna plastična smola) z zamaškom (klorobutilni elastomer), zaporo (aluminij) in snemno zaporko (polipropilen) V dveh različnih pakiranjih:

Slika 6: Viala za enkratno uporabo, ki je trajno vstavljena v prozorni kopoliesterski plastični cilinder



ALI

Slika 7: Viala za enkratno uporabo brez prozornega plastičnega cilindra



Pokrovček viale je barvno kodiran: 10⁶ (1 milijon) PFU/ml je svetlo zelen in 10⁸ (100 milijonov) PFU/ml je kraljevsko moder.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevajte lokalne smernice ustanove za ravnanje z zdravilom in njegovo dajanje, osebno zaščitno opremo, nenamerna razlitja in odstranjevanje odpadkov.

- Med pripravo in dajanjem zdravila Imlygic nosite zaščitno obleko ali laboratorijsko haljo, zaščitna očala ali ščitnik za obraz in rokavice. Pred dajanjem zdravila pokrijte morebitne izpostavljene rane. Izogibajte se stiku s kožo, očmi in sluznicami.
- Po injiciranju zdravila zamenjajte rokavice, preden namestite okluzivni povoj na spremembo, v katere ste injicirali. Zunanost okluzivnega povoja obrišite z alkoholnim zlozencem. Če je mogoče, je priporočljivo, da so mesta injiciranja ves čas pokrita z neprodušnim in nepremočljivim povojem. Da bi se zmanjšalo tveganje za prenos virusa, naj imajo bolniki mesto injiciranja pokrito vsaj 8 dni po zadnjem zdravljenju ali dlje, če je na mestu injiciranja opazno izcejanje ali mezenje. Bolnikom naročite, da namestijo povoj tako, kot jim je pokazal zdravstveni delavec, in da morajo povoj zamenjati, če odpade.
- Vse materiale, ki pridejo v stik z zdravilom Imlygic (npr. vialo, brizgo, iglo, morebitno vato ali gazo), odlagajte v skladu z lokalnimi postopki v ustanovi.

Nenamerna izpostavljenost

- V primeru nenamerne poklicne izpostavljenosti zdravilu Imlygic (npr. zaradi oškropitve oči ali sluznic) med pripravo ali dajanjem zdravila vsaj 15 minut izpirajte s čisto vodo. V primeru izpostavljenosti na poškodovani koži ali z vbodom igle predel temeljito očistite z milom in vodo in/ali razkužilom.
- V primeru razlitja zdravila Imlygic uporabite virucidno sredstvo in vpojne materiale.
- Bolnikom naročite, naj uporabljene povoje in materiale za čiščenje dajo v zapečateni plastični vrečko, ker so lahko kontaminirani, in vrečko vržejo v gospodinjske odpadke.

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme. Neparabljeno zdravilo je treba zavreči v skladu s smernicami ustanove za genetsko spremenjene organizme ali biološko nevarne odpadke, kot je primerno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. december 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI,
ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Združene Države Amerike

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila IMLYGIC na trg v vsaki državi članici, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnih gradiv in programu nadzorovane distribucije, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki gradiv in programa.

Izobraževalno gradivo je namenjeno informiranju o pomembnih tveganjih, povezanih z zdravilom IMLYGIC:

- Herpetična okužba, ki se pojavi po celotnem telesu (diseminirana herpetična okužba) pri imunokompromitiranih posameznikih (tistih s kakršno koli kongenitalno ali pridobljeno celično in/ali humoralno imunsko pomanjkljivostjo, npr. HIV/AIDS-om, levkemijo, limfomom, sindromom variabilne imunske pomanjkljivosti, ali tistih, ki potrebujejo velike odmerke steroidov ali drugih imunosupresivnih zdravil).
- Nenamerne izpostavljenosti zdravstvenih delavcev zdravilu IMLYGIC.
- Prenos zdravila IMLYGIC na osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom, ali zdravstvene delavce po neposrednem stiku s spremembo, v katero je bilo injicirano zdravilo, in telesnim tekočinam zdravljenega bolnika.
- Simptomatska herpetična okužba zaradi latence in reaktivacije zdravila IMLYGIC ali herpesa (divjega tipa HSV-1) pri bolnikih.
- Bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (imunokompromitirani bolniki), ki so zdravljeni z zdravilom IMLYGIC, in imajo sočasno okužbo.
- Kombinacija z drugimi zdravljenji, kot sta kemoterapija ali imunosupresivna zdravila.
- Noseče in doječe ženske.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo IMLYGIC trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali in uporabljali zdravilo IMLYGIC, imeli dostop/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Paket informacij za bolnike

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce
- Opozorilno kartico za bolnika
- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati sledeče ključne podatke:
 - Informacije o tveganju za herpetično okužbo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMLYGIC.
 - Informacije o tveganju za diseminirano herpetično okužbo pri imunokompromitiranih posameznikih, zdravljenih z zdravilom IMLYGIC.
 - Priporočilo zdravstvenim delavcem glede nenamerne izpostavljenosti zdravilu IMLYGIC.
 - Da med pripravo in dajanjem zdravila Imlygic ves čas nosijo zaščitno obleko/laboratorijsko haljo, zaščitna očala in rokavice.
 - Da se izogibajo stiku s kožo, očmi, sluznicami in neposrednemu stiku brez rokavic s spremembami, v katere je bilo injicirano zdravilo, ali telesnimi tekočinami zdravljenih bolnikov.
 - Navodila za prvo pomoč v primeru nenamerne izpostavljenosti.
 - Imunokompromitirani zdravstveni delavci in noseče zdravstvene delavke ne smejo pripravljati in dajati zdravila IMLYGIC.
 - Priporočilo glede nenamerne prenosa zdravila IMLYGIC z bolnika na osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom, ali zdravstvene delavce.

- Navodilo, kako ravnati po dajanju/nenamernem prenosu ter na kakšen način in kako pogosto je treba zamenjati povoj in kdo povoja ne sme zamenjati.
 - Navodila za osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom glede zmanjšanja tveganja za izpostavljenost krvi in telesnim tekočinam bolnika, za čas trajanja zdravljenja z zdravilom IMLYGIC in še 30 dni po zadnjem dajanju zdravila IMLYGIC. Izogibati se je treba sledečim aktivnostim:
 - spolnim stikom brez uporabe kondoma iz lateksa,
 - poljubljanju, če ima kateri od partnerjev odprto rano v ustih,
 - skupni uporabi jedilnega pribora, posode in skodelic/kozarcev za pitje,
 - skupni uporabi injekcijskih igel, britvic in zobnih ščetk,
 - Primerno odlaganje odpadkov in dekontaminacija v skladu s smernicami za odlaganje biološko nevarnih odpadkov.
 - Informacije o uporabi zdravila IMLYGIC med nosečnostjo.
 - Navodila, kako obravnavati možne neželene učinke, vključno z navedbo številke serije zdravila pri poročanju neželenih učinkov zdravila.
- **Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati sledeča ključna sporočila:**
 - Opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, vključno z urgentnimi primeri, da bolnik uporablja zdravilo IMLYGIC.
 - Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo IMLYGIC.
 - Podrobnosti o datumu začetka zdravljenja z zdravilom IMLYGIC, številki serije, datumom dajanja, izdelovalcu zdravila in imetniku dovoljenja za promet z zdravilom IMLYGIC.
 - Informacije o herpetičnih spremembah.
 - **Paket informacij za bolnike mora vsebovati:**
 - Navodilo za uporabo.
 - Vodnik za bolnika/skrbnika in osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom.
 - **Vodnik za bolnika/skrbnika in osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom mora vsebovati sledeča ključna sporočila:**
 - Opis pomembnih tveganj, povezanih z uporabo zdravila IMLYGIC.
 - Navodila kako ravnati po dajanju zdravila ter na kakšen način in kako pogosto je treba zamenjati povoj in kdo povoja ne sme zamenjati.
 - Informacije o znakih in simptomih tveganja za herpetično okužbo;
 - Informacije o uporabi zdravila IMLYGIC med nosečnostjo;
 - Priporočilo glede nenamernega prenosa zdravila IMLYGIC z bolnika na osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom, ali zdravstvene delavce;
 - Navodila za osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom glede zmanjšanja tveganja za izpostavljenost krvi in telesnim tekočinam bolnika, za čas trajanja zdravljenja z zdravilom IMLYGIC in še 30 dni po zadnjem dajanju zdravila IMLYGIC. Izogibati se je treba sledečim aktivnostim:
 - spolnim stikom brez uporabe kondoma iz lateksa,
 - poljubljanju, če ima kateri od partnerjev odprto rano v ustih,
 - skupni uporabi jedilnega pribora, posode in skodelic/kozarcev za pitje,
 - skupni uporabi injekcijskih igel, britvic in zobnih ščetk.
 - Primerno odlaganje odpadkov in dekontaminacija v skladu s smernicami za odlaganje biološko nevarnih odpadkov.
 - Navodila, kako ravnati v primeru nenamernega prenosa.

Program nadzorovane distribucije je namenjen obvladovanju dobavne verige zdravila, da se zagotovi upoštevanje zahtev glede shranjevanja na hladnem, in se nadzoruje distribucijo zdravila IMLYGIC do kvalificiranih centrov in do bolnikov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo IMLYGIC trži, vzpostavljen sistem nadzorovane distribucije zdravila IMLYGIC, ki presega

raven nadzora, ki je zagotovljena z rednimi ukrepi za zmanjševanje tveganj. Preden se zdravilo izda, morajo biti izpolnjene sledeče zahteve:

- Zdravstveni delavci morajo biti ustrezno usposobljeni in izkušeni, da bi zmanjšali tveganje za pojav določenih neželenih reakcij zdravila pri bolnikih, zdravstvenih delavcih in osebah, ki so v tesnem stiku z bolnikom.
 - Zdravstveni delavci in podporno osebje morajo biti usposobljeni v zvezi z varnim in ustreznim shranjevanjem, ravnanjem in dajanjem zdravila IMLYGIC ter nadaljnjim kliničnim spremljanjem bolnikov, zdravljenih z zdravilom IMLYGIC.
 - Bolnikom je treba zagotoviti določene varnostne informacije in jim povedati, kako pomembno je, da te informacije delijo z družino in skrbniki.
 - Zdravstveni delavci morajo biti poučeni, da zabeležijo številko serije zdravila v bolnikovo dokumentacijo in na opozorilno kartico za bolnika za vse injekcije zdravila in da navedejo številko serije pri poročanju o neželenih učinkov zdravila.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Predložiti preliminarne rezultate iz študije 20110266 (multicentrične, randomizirane, odprte študije faze II za oceno učinkovitosti in varnosti neoadjuvantnega zdravljenja s talimogenom laherparepvekom skupaj s kirurškim posegom v primerjavi s samim kirurškim posegom pri bolnikih z operabilnim melanomom stopenj IIIB do IVM1a).	31. december 2019
Predložiti preliminarne rezultate učinkovitosti iz dela študije 20110265 faze III (multicentrične študije, ki ocenjuje kombinacijo talimogena laherparepveka s pembrolizumabom).	30. junij 2019

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Imlygic 10⁶ plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje
talimogen laherparepvek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 ml 1 x 10⁶ (1 milijon) plakotvornih enot (PFU) talimogena laherparepveka.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, mioinozitol, sorbitol (E420), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intralezijska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi od -90 °C do -70 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme.
Neporabljeno zdravilo je treba zavreči v skladu s smernicami ustanove za genetsko spremenjene organizme ali biološko nevarne odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1064/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imlygic 10⁶ PFU/ml injekcija
talimogen laherparepvek
intralezijska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Imlygic 10⁸ plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje
talimogen laherparepvek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 ml 1 x 10⁸ (100 milijon) plakotvornih enot (PFU) talimogena laherparepveka.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, mioinozitol, sorbitol (E420), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intralezijska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi od -90 °C do -70 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme.
Neporabljeno zdravilo je treba zavreči v skladu s smernicami ustanove za genetsko spremenjene organizme ali biološko nevarne odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1064/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imlygic 10⁸ PFU/ml injekcija
talimogen laherparepvek
intralezijska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Imlygic 10⁶ plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje Imlygic 10⁸ plakotvornih enot (PFU)/ml raztopina za injiciranje talimogen laherparepvek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem (zdravnikom ali medicinsko sestro).
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Imlygic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti pred in med zdravljenjem z zdravilom Imlygic
3. Kako se daje zdravilo Imlygic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imlygic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Imlygic in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Imlygic uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov s posebno vrsto kožnega raka, imenovanega melanom, ki se je razširil v kožo ali bezgavke, kadar operacija ni mogoča.

Učinkovina v zdravilu Imlygic je talimogen laherparepvek. To je oslABLJENA oblika virusa herpes simpleks tipa 1 (HSV-1), ki ga imenujejo tudi labialni herpes (herpes na ustnicah). Da so iz virusa HSV-1 pridobili zdravilo Imlygic, so virus spremenili tako, da se učinkoviteje razmnožuje v tumorjih kot v normalnih celicah. To povzroči uničenje okuženih tumorskih celic. Zdravilo Imlygic poleg tega deluje tudi tako, da pomaga imunskemu sistemu prepoznati in uničiti tumorje po vsem telesu.

2. Kaj morate vedeti pred in med zdravljenjem z zdravilom Imlygic

Zdravila Imlygic ne boste dobili:

- če ste alergični na talimogen laherparepvek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če vam je zdravstveni delavec povedal, da imate močno oslabeled imunski sistem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden začnete dobivati zdravilo Imlygic, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Bolniki z oslabeлим imunskim sistemom

Bolnikom z oslabeлим imunskim sistemom se lahko pojavi smrtno nevarna okužba s herpesom. Obvestite zdravstvenega delavca, če imate ali ste kdaj imeli oslabljen imunski sistem, če imate HIV/AIDS, krvnega raka ali raka kostnega mozga, ali če jemljete steroide ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem.

Nenamerno prenašanje zdravila Imlygic nase in na druge

Zdravilo Imlygic se lahko prenese na druge dele telesa ali na druge osebe z neposrednim stikom z vašimi telesnimi tekočinami ali mesti injiciranja.

Upoštevajte sledeče, da boste preprečili prenos zdravila Imlygic na druge dele telesa in na osebe, s katerimi ste v tesnem stiku (med osebe, s katerimi ste v tesnem stiku, spadajo člani vašega gospodinjstva, negovalci, spolni partnerji ali osebe, s katerimi delite posteljo):

- Med zdravljenjem z zdravilom Imlygic in do 30 dni po zadnjem odmerku se izogibajte neposrednim stikom med mesti injiciranja ali telesnimi tekočinami (npr. krvjo in urinom) in osebami, s katerimi ste v tesnem stiku (npr. pri spolnih odnosih uporabljajte kondome iz lateksa; z osebami, s katerimi ste v tesnem stiku, se ne poljublajte, če ima kateri od vaju odprto ranico v ustih).
- Izogibajte se dotikanju in praskanju mest injiciranja.
- Mesta injiciranja naj bodo ves čas pokrita z neprodušnim in nepremočljivim povojem. Povoje namestite, kot vam naroči zdravstveni delavec. Če povoj postane ohlapen ali odpade, ga takoj zamenjajte s čistim povojem.
- Ves porabljeni material za obvezovanje in čiščenje dajte v zapečateno plastično vrečko in ga zavržite v gospodinjske odpadke.

Osebam, s katerimi ste v tesnem stiku, naročite, naj:

- se izognejo neposrednemu stiku z vašimi telesnimi tekočinami in mesti injiciranja.
- nosijo rokavice, medtem ko vam menjajo povoje.

Če osebe, s katerimi ste v tesnem stiku, po nesreči pridejo v stik z zdravilom Imlygic, morajo prizadeti predel telesa očistiti z milom in vodo in/ali razkužilom. Če se jim pojavijo znaki ali simptomi okužbe s herpesom, se morajo obrniti na svojega zdravstvenega delavca. Ob sumu na herpetične spremembe (mehurje ali rane) imate bolniki ali osebe, s katerimi ste v tesnem stiku, možnost kontrolnega testiranja za natančnejšo opredelitev okužbe pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Prosimo, posvetujte se z zdravstvenim delavcem.

Osebe, ki so z vami v tesnem stiku in so noseče ali imajo oslabljen imunski sistem, in novorojenčki

Poskrbite, da se osebe, ki so z vami v tesnem stiku in so noseče ali imajo oslabljen imunski sistem, ne bodo dotikale vaših mest injiciranja, uporabljenih povojev in materiala za čiščenje. Povoje in material za čiščenje shranjujte proč od novorojenčkov.

Okužba s herpesom

Med zdravljenjem z zdravilom Imlygic ali po njem se lahko pojavijo herpesi na ustnicah ali resnejše okužbe s herpesom. Med zdravljenjem z zdravilom Imlygic se lahko pojavijo enaki znaki in simptomi kot med okužbami s herpesom in vključujejo bolečine, pekoč občutek ali mravljinčenje v mehurčku okrog ust ali spolovil, na prstih ali ušesih, bolečina v očeh, občutljivost za svetlobo, izcedek iz oči ali zamegljen vid, šibkost rok ali nog, izredna zaspanost in duševna zmedenost. Če imate te znake, upoštevajte običajne higienske ukrepe, da boste preprečili prenos virusa na druge. Ob sumu na herpetične spremembe (mehurje ali rane) imate bolniki ali osebe, s katerimi ste v tesnem stiku, možnost kontrolnega testiranja za natančnejšo opredelitev okužbe pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Prosimo, posvetujte se z zdravstvenim delavcem.

Okužba in zakasnjeno celjenje na mestu injiciranja zdravila Imlygic

Zdravilo Imlygic lahko povzroči okužbo na mestu injiciranja. Med znaki in simptomi okužbe so bolečina, pordelost, toplota, oteklost, izcedek ali razjeda (ulkus), vročina in mrzlica. Celjenje na mestu injiciranja lahko traja dlje kot je običajno. Zdravstvenemu delavcu morate povedati, če opazite katerega od teh simptomov.

Avtoimunske reakcije

Zdravilo Imlygic lahko povzroči avtoimunske reakcije (prekomeren odziv telesnega imunskega sistema). Pri nekaterih osebah, zdravljenih z zdravilom Imlygic, se je med zdravljenjem razvilo vnetje ledvic (glomerulonefritis), zožitev ali zapora žil (vaskulitis), vnetje pljuč (pnevmonitis), poslabšanje luščenja kože (luskavice) in predeli kože brez barve (vitiligo). Obvestite zdravstvenega delavca, če ste kdaj imeli kakšno avtoimunsko bolezen.

Plazmacitom

Zdravilo Imlygic lahko povzroči kopičenje rakavih belih krvnih celic na mestu injiciranja ali ob njem (plazmacitom). Obvestite zdravstvenega delavca, če ste kdaj imeli krvnega raka, vključno z diseminiranim plazmacitomom.

Težko dihanje

Če imate tumor v vratu, vas bo zdravstveni delavec morda opozoril, da se vam lahko med zdravljenjem z zdravilom Imlygic pojavi stisnjenje (kompresija) dihalnih poti.

Bolniki brez predhodne okužbe s herpesom

Če nikdar v preteklosti niste imeli okužbe s herpesom, je verjetneje, da se vam bodo v obdobju prvih 6 zdravljenj z zdravilom Imlygic pojavile zvišana telesna temperatura, mrzlica in gripi podobna bolezen.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Imlygic ni priporočljivo za otroke in mladostnike, ker njegovi učinki pri osebah, mlajših od 18 let, niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Imlygic

Obvestite zdravstvenega delavca, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, kot je aciklovir, za zdravljenje ali preprečevanje okužb s herpesom. Aciklovir in druga protivirusna zdravila lahko zmanjšajo učinke zdravila Imlygic.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravstvenim delavcem:

- če menite, da bi lahko bili noseči,
- ali če načrtujete zanositev.

Zdravstveni delavec bo presodil, ali je zdravilo Imlygic primerno za vas.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravstvenim delavcem, preden dobite to zdravilo. Zdravilo Imlygic lahko škoduje nerojenemu otroku.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, da preprečijo zanositev med zdravljenjem z zdravilom Imlygic. Z zdravstvenim delavcem se posvetujte o primernih načinih kontracepcije.

Ni znano, ali se zdravilo Imlygic izloča v materino mleko. Pomembno je, da zdravstvenemu delavcu poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Pomagali vam bodo pri odločitvi, ali naj nehate dojiti ali naj nehate uporabljati zdravilo Imlygic, tako da bodo upoštevali koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Imlygic za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom Imlygic se vam lahko pojavijo simptomi, kot sta omotica ali zmedenost. To lahko poslabša vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Bodite previdni pri upravljanju vozil in strojev, dokler niste prepričani, da zdravilo Imlygic na vas ne vpliva neugodno.

Zdravilo Imlygic vsebuje natrij in sorbitol

To zdravilo vsebuje približno 30 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v vsakem 4 ml odmerku. To ustreza 1,5 % največjega priporočenega dnevnega prehranskega vnosa soli za odraslega.

To zdravilo vsebuje 80 mg sorbitola v vsakem 4 ml odmerku.

3. Kako se daje zdravilo Imlygic

Zdravilo Imlygic boste dobili v zdravstveni ustanovi in pod nadzorstvom zdravstvenega delavca. Začetni priporočeni odmerek je do 4 ml zdravila Imlygic v koncentraciji 10^6 (1 milijon) PFU/ml. Nadaljnji odmerki bodo do 4 ml zdravila Imlygic s koncentracijo 10^8 (100 milijonov) PFU/ml.

Zdravstveni delavec vam bo zdravilo Imlygic injiciral neposredno v tumor(je) z iglo in brizgo. Drugo injekcijo boste dobili 3 tedne po prvi injekciji. Pozneje boste dobivali injekcije vsaka 2 tedna, dokler boste imeli tumor(je).

Zdravstveni delavec bo presodil, v kateri tumor je treba injicirati zdravilo in ga morda ne bo injiciral v vsak tumor. Med zdravljenjem z zdravilom Imlygic se vam lahko obstoječi tumor(ji) poveča(jo) in pojavi(jo) se lahko nov(i) tumor(ji).

Pričakovati morate, da bo zdravljenje z zdravilom Imlygic trajalo vsaj 6 mesecev ali več.

Če ste izpustili odmerek zdravila Imlygic

Pomembno je, da pridete na vse preglede za injiciranje zdravila Imlygic. Če pregled izpustite, prosite zdravstvenega delavca za nov datum za naslednji odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Imlygic, so pogosto opazili bakterijsko okužbo (celulitis) na mestu injiciranja. Ohranjanje ran čistih in pokritih pomaga preprečiti takšne okužbe.

Zelo pogosto so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imlygic, opazili gripi podobne bolezni, zvišano telesno temperaturo in mrzlico. Ti simptomi po navadi izginejo v prvih 72 urah po zdravljenju.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imlygic, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- otekanje tkiva (periferni edemi),
- glavobol,
- kašelj,

- bruhanje, driska, zaprtost, siljenje na bruhanje,
- mišične bolečine (mialgija), boleči/otekli sklepi (artralgija), bolečine v okončini,
- gripi podobna bolezen, zvišana telesna temperatura (pireksija), mrzlica, utrujenost, bolečina,
- bolečina, pordelost, krvavitve, oteklost, vnetje, izloček, izcedek in toplota na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- bakterijska okužba (celulitis), labialni herpes (herpes na ustnicah),
- tumorska bolečina, okužen tumor,
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija),
- neželeni učinki, ki so povezani z imunskim sistemom, kot so zožitev ali zamašitev žil (vaskulitis), vnetje pljuč (pneumonitis), poslabšanje luščenja kože (poslabšanje luskavice), vnetje ledvic (glomerulonefritis),
- dehidracija,
- zmedenost, tesnoba, potrtost, omotica, težave s spanjem (nespečnost),
- bolečine v ušesu, žrelu, trebuhu, dimljah, hrbtu in pod pazduho,
- hitrejše bitje srca v mirovanju (tahikardija),
- krvni strdek v globoki veni (globoka venska tromboza), visok krvni tlak (hipertenzija), pordelost obraza (zardevanje),
- težko dihanje (dispneja), okužba zgornjih dihal,
- nelagodje v trebuhu,
- predeli kože brez barve (vitiligo), izpuščaj, vnetje kože (dermatitis),
- splošno slabo počutje,
- hujšanje,
- zapleti na rani, izloček, podplutba (kontuzija), bolečine po postopku.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- okužba na mestu vboda,
- rakave bele krvne celice na mestu injiciranja ali blizu njega (plazmacitom),
- okužba očesa s herpesom (herpetični keratitis),
- stisnjenje dihalnih poti (obstruktivna bolezen dihalnih poti),
- alergijska reakcija (preobčutljivost).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Imlygic

Zdravilo Imlygic bodo shranjevali zdravstveni delavci v vaši zdravstveni ustanovi.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi od -90 °C do -70 °C.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Imlygic

- Učinkovina je talimogen laherparepvek.
Iz ene vial je mogoče izvleči 1 mililiter raztopine z nominalno koncentracijo 1×10^6 (1 milijon) plakotvornih enot (PFU)/ml ali 1×10^8 (100 milijonov) PFU/ml.
- Druge sestavine so dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, mioinozitol, sorbitol (E420), voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Imlygic in vsebina pakiranja

Zdravilo Imlygic je bistra do polprosojna (10^6 PFU/ml) ali polprosojna do motna (10^8 PFU/ml) tekočina. Na voljo je kot 1 ml raztopine brez konzervansov v viali za enkratno uporabo (ciklična olefinska polimerna plastična smola) z zamaškom (klorobutilni elastomer), zaporo (aluminij) in snemno zaporko (polipropilen).

Pokrovček vial je barvno kodiran: 10^6 PFU/ml je svetlo zelen in 10^8 PFU/ml je kraljevsko moder.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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 Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odtajanje vial zdravila Imlygic

- Pred uporabo zamrznjene vial zdravila Imlygic odtajajte na sobni temperaturi (20°C do 25°C), dokler zdravilo Imlygic ni tekoče (približno 30 minut). Rahlo vrtite. NE STRESAJTE.
- Vial je treba odtajati in do uporabe shranjevati v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odtajanju

- Po odtajanju zdravilo Imlygic uporabite čim prej, kot je to praktično mogoče.
- Odtajano zdravilo Imlygic je stabilno, kadar ga shranjujete pri temperaturi od 2°C do 25°C, zaščiteno pred svetlobo v originalni viali, v injekcijski brizgi, ali v originalni viali in nato v injekcijski brizgi. Ne prekoračite časov shranjevanja, opisanih v preglednici 1 in preglednici 2.
- Če shranjujete odtajano zdravilo Imlygic v originalni viali in nato v injekcijski brizgi:
 - med časom shranjevanja do uporabe je treba vzdrževati enako temperaturno območje.
 - čas shranjevanja v injekcijski brizgi pri sobni temperaturi do 25°C ne sme preseči 2 ur za 10⁶ (1 milijon) PFU/ml in 4 ur za 10⁸ (100 milijonov) PFU/ml (glejte preglednico 1).
 - najdaljši kumulativni čas shranjevanja (čas shranjevanja v viali in čas shranjevanja v injekcijski brizgi) ne sme preseči časov, navedenih v preglednici 2.
- Ko je zdravilo Imlygic odtajano, se ga ne sme ponovno zamrzniti. Zavreči je treba odtajano zdravilo Imlygic v viali ali v injekcijski brizgi, ki je bilo shranjeno dlje od spodaj navedenih časov.

Preglednica 1: Najdaljši čas shranjevanja za odtajano zdravilo Imlygic v injekcijski brizgi

	10⁶ (1 milijon) PFU/ml	10⁸ (100 milijonov) PFU/ml
2°C do 8°C	8 ur	8 ur
do 25°C	2 uri	4 ure

Preglednica 2: Najdaljši kumulativni čas shranjevanja (čas shranjevanja v viali in čas shranjevanja v injekcijski brizgi) za odtajano zdravilo Imlygic

	10⁶ (1 milijon) PFU/ml	10⁸ (100 milijonov) PFU/ml
2°C do 8°C	24 ur	1 teden (7 dni)
do 25°C	12 ur	24 ur

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme. Neuporabljeno zdravilo je treba zavreči v skladu s smernicami ustanove za genetsko spremenjene organizme ali biološko nevarne odpadke, kot je primerno.