

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imlygic 10⁶ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció

Imlygic 10⁸ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A talimogén laherpaprepvek legyengített 1-es típusú herpes simplex-vírus (HSV-1), amelyet 2 gén (az ICP34.5 és az ICP47) funkcionális deléciónálával és egy olyan génszakasz beépítésével állítottak elő, mely humán granulocita-macrophag kolóniastimuláló faktor szekvenciát (GM-CSF-et) kódol (lásd 5.1 pont).

A talimogén laherpaprepveket Vero sejt kultúrában, rekombináns DNS-technológiával állítják elő.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Imlygic 10⁶ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció

1 ml beadható Imlygic-et tartalmaz injekciós üvegenként, melynek névleges koncentrációja 1 × 10⁶ (1 millió) plakk-képző egység (PFU) milliliterenként.

Imlygic 10⁸ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció

1 ml beadható Imlygic-et tartalmaz injekciós üvegenként, melynek névleges koncentrációja 1 × 10⁸ (100 millió) plakk-képző egység (PFU) milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag

7,7 mg nátriumot és 20 mg szorbitot tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Imlygic 10⁶ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció

A fagyasztott készítmény kiolvasztás után tiszta vagy félig áttetsző folyadék.

Lehetnek benne fehér, látható, változatos alakú, vírust tartalmazó részecskék.

Imlygic 10⁸ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció

A fagyasztott készítmény kiolvasztás után félig áttetsző vagy opálos folyadék.

Lehetnek benne fehér, látható, változatos alakú, vírust tartalmazó részecskék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imlygic nem reszekálható melanómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, regionális vagy távoli áttétek esetén (IIIB, IIIC és IVM1a stádium), de csont-, agy-, tüdő- vagy egyéb zsigeri érintettség nélkül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A talimogén laherparepvek-kezelést a daganatellenes kezelések alkalmazásában jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Az Imlygic-kel kezelt betegeknek Beteg emlékeztető kártyát kell adni, és tájékoztatni kell őket a kezelés kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatót).

Adagolás

Az Imlygic egyszer használatos, 1 ml-es injekciós üvegekben kerül forgalomba, kétféle koncentrációban:

- 10^6 (1 millió) PFU/ml – csak az első dózishoz.
- 10^8 (100 millió) PFU/ml – az összes későbbi dózishoz.

Minden kezelési napon legfeljebb 4 ml térfogat adható be. Az ajánlott első dózis legfeljebb 4 ml Imlygic 10^6 (1 millió) PFU/ml koncentrációban. Az összes további dózis legfeljebb 4 ml Imlygic 10^8 (100 millió) PFU/ml koncentrációban.

Az ajánlott adagolási rend az 1. táblázatban látható.

1. táblázat – Ajánlott adagolási rend

Kezelés	Adagolási időköz	A maximális injektálható térfogat	A dózis koncentrációja	A kezelendő elváltozások sorrendjének meghatározása
Első	-	Legfeljebb 4 ml	10^6 (1 millió) PFU/ml	• Először a legnagyobb elváltozás(ok)ba injekciózzon. • A további elváltozásokat méret szerinti sorrendben injekciózza, amíg el nem éri a maximális beadható térfogatot.
Második	3 héttel az első kezelés után	Legfeljebb 4 ml	10^8 (100 millió) PFU/ml	• Először az új elváltozásokat injekciózza (ha van olyan elváltozás, mely az első kezelés óta alakult ki). • A további elváltozásokat méret szerinti sorrendben injekciózza, amíg el nem éri a maximális beadható térfogatot.

Kezelés	Adagolási időköz	A maximális injektálható térfogat	A dózis koncentrációja	A kezelendő elváltozások sorrendjének meghatározása
Minden későbbi kezelés (beleértve a kezelés újraindítását is)	2 héttel az előző kezelés után	Legfeljebb 4 ml	10 ⁸ (100 millió) PFU/ml	- Először az új elváltozásokat injektózza (ha van olyan elváltozás, mely az előző kezelés óta alakult ki). - A további elváltozásokat méret szerinti sorrendben injektózza, amíg el nem éri a maximális beadható térfogatot.

Az Imlygic-dózis (elváltozásonkénti) térfogatának meghatározása

Az egyes elváltozásokba injektálható térfogat az elváltozás nagyságától függ. Meghatározásában a 2. táblázat nyújt segítséget. Minden kezelési alkalommal legfeljebb 4 ml térfogat adható be.

2. táblázat – Az Imlygic beadandó térfogatának meghatározása az elváltozás nagysága alapján

Az elváltozás nagysága (legnagyobb kiterjedése)	Az Imlygic injekció térfogata
> 5 cm	legfeljebb 4 ml
> 2,5 cm – 5 cm	legfeljebb 2 ml
> 1,5 cm – 2,5 cm	legfeljebb 1 ml
> 0,5 cm – 1,5 cm	legfeljebb 0,5 ml
≤ 0,5 cm	legfeljebb 0,1 ml

Lehetséges, hogy a beteg a meglévő elváltozás(ok) növekedését vagy új elváltozás megjelenését észleli még a terápiás válasz elérése előtt. Az Imlygic-et legalább 6 hónapig kell alkalmazni mindaddig, amíg vannak injektálható elváltozások, kivéve, ha a kezelőorvos úgy ítéli meg, hogy a betegnek már nem származik előnye az Imlygic-kezelés folytatásából, vagy ha más kezelés válik szükségessé.

Ha a teljes terápiás válasz után új elváltozások alakulnak ki, újra lehet kezdeni az Imlygic-kezelést, amennyiben a kezelőorvos megítélése szerint a kezelés előnyös a betegnek.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.1 pont).

Máj- és vesekárosodás

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat annak értékelésére, hogy a máj- vagy vesekárosodás milyen hatást fejt ki a talimogén laherparepvek farmakokinetikájára. Azonban nincs szükség dózismódosításra máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az Imlygic biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél még nem igazolták. A közvetlenül injekciózható, előrehaladott, nem központi idegrendszeri tumorokban szenvedő 7 és ≤ 21 év közötti gyermekekre, serdülőkre és fiatal felnőttekre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található.

Az alkalmazás módja

Az Imlygic a látható, tapintható vagy ultrahanggal felderíthető – bőrben vagy a bőr alatti szövetekben lévő – elváltozásokba és/vagy daganatos csomókba adandó intralaesionalis injekció formájában.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer géntechnológiával módosított organizmusokat tartalmaz. A talimogén laherparepvek injekció előkészítése és alkalmazása alatt személyi védőfelszerelést kell viselni (lásd 6.6 pont).

Károsodott immunrendszerű vagy terhes egészségügyi szakember nem adhat be Imlygic-et, és nem érintkezhet közvetlenül az injekció(k) beadási helyével vagy a kezelt betegek testnedveivel (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az alábbi utasítások szerint készítse el és adja be az Imlygic-et a betegnek:

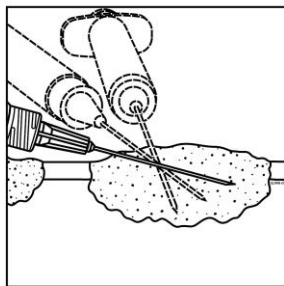
Az injekció beadása előtt

- Az Imlygic injekciós üveg(ek)et szobahőmérsékleten olvassza fel. A felolvasztott injekciós üvegek beadás előtt tárolhatók (lásd 6.3 pont). A felolvasztott injekciós üvegek kezeléséről lásd a 6.6 pontot.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű Imlygic-et az injekciós üvegből egy fecskendőbe aseptikus technikát alkalmazva. 22-26 G-s tű használata javasolt.
- Az injekció beadási helyén alkalmazható helyi érzéstelenítő szer. Injekciós érzéstelenítő adható az elváltozás széli régiója köré, azonban nem szabad közvetlenül az elváltozásba fecskendezni.
- Tisztítsa meg az elváltozást és a környező területet alkoholos törlőkendővel, majd hagyja megszáradni.

Injektálás

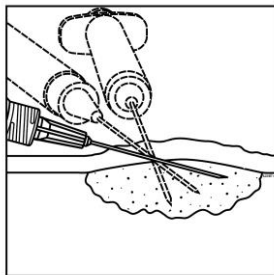
- Az Imlygic-et azokba a bőrben vagy bőr alatti szövetekben lévő elváltozásokba és/vagy daganatos csomókba adja be, melyek láthatók, tapinthatók vagy ultrahanggal felderíthetők.
- A fenti 2. táblázatban előírtak szerint határozza meg, melyik elváltozásba mekkora térfogatot kell fecskendezni.
- Egyetlen pontba szúrja be a tűt, de a fecskendő mozgásával több irányba injektálja az Imlygic-et, amennyire a tű sugárirányban elér, hogy egyenletesen és teljesen eloszlassa a készítményt az elváltozáson belül. Ha az elváltozás nagyobb, mint amekkora terület elérhető a tű sugárirányú mozgásával, akkor több beszűrési pont is választható.

Bőrelváltozás



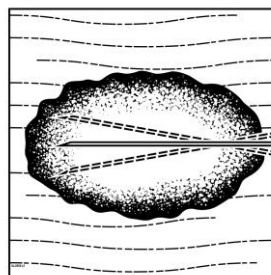
**1. ábra –
Az injekció beadása bőrön
lévő elváltozásba**

Bőr alatti elváltozás



**2. ábra –
Az injekció beadása a bőr
alatti szövetekben lévő
elváltozásba**

Daganatos csomó



**3. ábra –
Az injekció beadása daganatos
csomóba**

- Egyenletesen és teljesen oszlassa el az Imlygic-et az elváltozáson belül. Ezt úgy érheti el, hogy hátrahúzza a tűt, de nem húzza ki teljesen az elváltozásból, majd változtat a tű irányán annyiszor, ahányszor csak szükséges, amíg be nem adja az adag maradékát. Addig ismételje ezt a műveletet, amíg egyenletesen és teljes mértékben el nem oszlatta a dózist.
- Lassan húzza ki a tűt az elváltozásból, nehogy szivárogijon vagy kispricceljen az Imlygic a beadási ponton.
- Ismételje meg ezeket a lépéseket a további kezelendő elváltozásoknál is. Mindig cseréljen tűt, ha teljesen kihúzza a tűt egy elváltozásból és akkor is, amikor egy másik elváltozásba injektál.

Az injekció beadása után

- Steril gézzel nyomja az injekció beadási helyét legalább 30 másodpercig.
- Törölje le az injekció helyét és a környező területet alkohollal, majd fedje be a kezelt elváltozást nedvszívó sebfedő párnával és száraz okkluzív kötéssel.

4.3 Ellenjavallatok

- Betegek, akiknek anamnézisében talimogén laherparepvekkal vagy annak bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység szerepel.
- Betegek, akiknek immunrendszere súlyosan károsodott (például súlyos, veleszületett vagy szerzett celluláris és/vagy humorális immunhiányban szenvednek) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Korábban kezelt betegek

Az Imlygic jelenlegi második vagy későbbi terápiás vonalban történő alkalmazásának hatásosságára vonatkozó adatok korlátozottak.

Disszeminált herpeszfertőzés

Az Imlygic-kel kezelt betegeknél disszeminált herpeszfertőzésről számoltak be, beleértve a disszeminált herpeszfertőzés súlyos eseteit is (lásd 4.8. pont).

Az Imlygic-et immunkompromittált betegeknél nem vizsgálták. Epidemiológiai adatok alapján az immunkompromittált betegeknél (például HIV-fertőzött/AIDS-es, leukaemiás, lymphomás, közönséges variábilis immundeficienciában szenvedő betegeknél, illetve olyanoknál, akiknél nagy

dózisú szteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek tartós alkalmazására van szükség) fokozott lehet a disszeminált herpeszfertőzés kockázata. A kezelés kockázatait és előnyeit fontolóra kell venni, mielőtt Imlygic-et adnak immunkompromittált betegeknek.

Az állatkísérletekből származó adatok alapján a súlyosan károsodott immunrendszerű betegeknek fokozott lehet a kiterjedt herpeszfertőzés kockázata, ezért ilyen beteget nem szabad Imlygic-kel kezelni (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Véletlenszerű Imlygic expozíció

A véletlen expozíció az Imlygic átviteléhez és herpeszfertőzéshez vezethet. Az egészségügyi szakemberek és a beteggel szoros kapcsolatban lévő személyek (pl. a vele egy háztartásban élők, a gondozók, a nemi partnerek, illetve azok, akikkel egy ágyban alszik) ne érintkezzenek közvetlenül a befecskendezett elváltozásokkal vagy a kezelt beteg testnedveivel a teljes kezelési időszakban és az utolsó injekció beadása után még 30 napig (lásd 6.6 pont). Véletlen tűszúrást és emberre fröccsenést jelentettek egészségügyi szakembereknél az előkészítés és beadás során.

Terhes vagy károsodott immunrendszerű személy nem cserélheti ki a beteg kötését, és nem tisztíthatja meg az injekció beadási helyét. Terhes nők, újszülöttek és károsodott immunrendszerű személyek nem érintkezhetnek potenciálisan szennyezett anyagokkal.

Az egészségügyi szakembereknek meg kell győződnie arról, hogy a beteg képes betartani az injekciók helyén alkalmazandó fedőkötésre vonatkozó előírásokat (lásd 6.6 pont). Tájékoztatni kell a beteget, hogy ne érjen hozzá az injekciók beadási helyéhez, és ne vakarja azt, mert így véletlenül átviheti az Imlygic-et más testrészekre vagy átadhatja a vele szoros kapcsolatban lévő személyeknek.

Nem ismert, hogy az Imlygic átvihető-e nemi érintkezés útján, az azonban ismeretes, hogy a vad típusú HSV-1 igen. Tájékoztatni kell a beteget, hogy a nemi együttlétek alkalmával használjon gumióvszert az Imlygic esetleges átvitelének megelőzése érdekében. Fel kell hívni a fogamzóképes korban lévő nők figyelmét arra, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert a kezelés időszakában a terhesség megelőzése érdekében (lásd 4.6 pont).

A gondozókat tájékoztatni kell, hogy viseljenek védőkesztyűt, amikor segítenek a betegnek felhelyezni vagy cserélni a fedőkötést, és figyeljenek a használt kötszerek és tisztítóanyagok elhelyezésére vonatkozó biztonsági óvintézkedésekre (lásd 6.6 pont).

Véletlenszerű Imlygic expozíció esetén kövesse a 6.6 pont utasításait. Ha herpeszfertőzés jelei vagy tünetei jelentkeznek, az érintetteknek fel kell keresnie kezelőorvosát. Herpeses elváltozás gyanúja esetén a betegek, a szoros kapcsolatban lévő személyek vagy az egészségügyi szakemberek kérhetnek kontrollvizsgálatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjától a fertőzés további jellemzőinek megállapítása érdekében.

Herpeszfertőzés az Imlygic-kel kezelt betegeknel

Herpeszfertőzésekről (beleértve, de nem kizárólagosan ajakherpeszről és herpeses keratitisről), valamint disszeminált herpeszfertőzés súlyos eseteiről számoltak be az Imlygic-kel kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont). Az Imlygic-kel feltehetően összefüggő lokális vagy szisztémás fertőzés várhatóan hasonló tünetekkel jár, mint a vad típusú HSV-1-fertőzés.

A vad típusú HSV-1-gyel fertőzött egyéneknél egész életük során fennáll annak a kockázata, hogy tünetekkel járó herpeszfertőzés alakul ki a látens vad típusú HSV-1 reaktiválódása miatt. Figyelembe kell venni, hogy az Imlygic esetleges reaktiválódása miatt is kialakulhat tünetekkel járó herpeszfertőzés.

A herpeszfertőzés esetén azt kell tanácsolni a betegnek, hogy tartsa be a szokásos higiéniai előírásokat a vírus átvitelének megakadályozása érdekében.

A talimogén laherparepvek érzékeny az aciklovirra. Aciklovir vagy a herpeszfertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek alkalmazása előtt fontolóra kell venni az Imlygic-kezelés kockázatait és előnyeit. Ezek a hatóanyagok szisztémásan vagy helyileg, közvetlenül az injekció beadási helyén alkalmazva ronthatják a kezelés hatásosságát.

A herpesz-gyanús elváltozásokról szóló információk a Beteg emlékeztető kártyában található.

Az injekció helyén fellépő cellulitis

Az Imlygic-kezelést követően a daganatszövet nekrozisa vagy kifelélyesedése fordulhat elő. Cellulitis és szisztémás bakteriális fertőzés kialakulásáról számoltak be. A sebeket gondosan el kell látni, és meg kell tenni a fertőzés megelőzéséhez szükséges óvintézkedéseket, különösen, ha szövetelhalás miatt nyílt sebek alakulnak ki.

Sebgyógyulási zavar az injekció beadásának helyén

A klinikai vizsgálatokban az injekció beadási helyének gyógyulási zavaráról számoltak be. Az Imlygic fokozhatja a sebgyógyulási zavar kockázatát azoknál a betegeknél, akiknél a háttérben kockázati tényezők állnak fenn (például korábban besugározták az injekció beadási helyét, vagy az elváltozások gyengén vaszkularizált helyen találhatók).

Fontolóra kell venni az Imlygic kockázatait és előnyeit a kezelés folytatása előtt, ha elhúzódó fertőzés vagy lassú sebgyógyulás észlelhető.

Immunmediált események

A klinikai vizsgálatokban immunmediált események, köztük glomerulonephritis, vasculitis, pneumonitis, súlyosbodó psoriasis és vitiligo kialakulásáról számoltak be az Imlygic-kel kezelt betegeknél.

Fontolóra kell venni az Imlygic kockázatait és előnyeit a kezelés megkezdése előtt, ha a betegnek autoimmun betegsége van, illetve a kezelés folytatása előtt azoknál, akiknél immunmediált események jelentkeznek.

Plasmocytoma az injekció beadási helyén

Az Imlygic alkalmazása után plasmocytoma kialakulásáról számoltak be az injekció helyének közelében. Fontolóra kell venni az Imlygic kockázatait és előnyeit a myeloma multiplexes betegeknél és azoknál, akiknél a kezelés során plasmocytoma alakul ki.

Obstruktív légúti betegség

Az Imlygic-kezelést követően obstruktív légúti betegség előfordulásáról számoltak be. Elővigyázatosság szükséges, amikor a fő légutakhoz közeli elváltozásokba adja be a készítményt.

HSV-1 szeronegatív betegek

A kiinduláskor HSV-1 szeronegatív betegeknél gyakrabban számoltak be láz, hidegrázás és influenzaszerű megbetegedés kialakulásáról – különösen az első 6 kezelés időszakában –, mint azoknál, akik a kezelés elkezdésekor HSV-1 szeropozitívak voltak (lásd 4.8 pont).

A máj bevérvése transcutan intrahepaticus alkalmazási mód esetén

Az Imlygic nem javallt transcutan intrahepaticus alkalmazási mód esetén. Klinikai vizsgálatokban beszámoltak kórházi ellátást igénylő és halált okozó májbevérvéses esetekről olyan betegeknél, akik transcutan intrahepaticus injekcióban kaptak Imlygic-et.

Valamennyi beteg

Ez a gyógyszer 20 mg szorbitot tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

Ez a gyógyszer 7,7 mg nátriumot tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,4%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az Imlygic-kel. Az aciklovir és más vírusellenes szerek szisztémásan vagy helyileg, közvetlenül az injekció beadási helyén alkalmazva ronthatják a kezelés hatásosságát. Az aciklovir vagy a herpeszfertőzés kezelésére szolgáló egyéb vírusellenes szer alkalmazása előtt mérlegelni kell az Imlygic-kezelés kockázatait és előnyeit.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás

Fel kell hívni a fogamzóképes korban lévő nők figyelmét arra, hogy a terhesség megelőzése érdekében a kezelés alatt alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert.

Minden beteg figyelmét fel kell hívni, hogy az Imlygic esetleges átvitelének megelőzése érdekében nemi érintkezéskor használjon gumióvszert (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A talimogén laherparepvekkel nem végeztek megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat, melyekbe terhes nőket vontak be.

Ha terhes nőnél vad típusú HSV-1 fertőzés alakul ki (akár elsődlegesen, akár a vírus reaktiválódása útján), lehetséges, hogy a vírus áthatol a placentán, illetve a vírus szóródása miatt a szüléskor is fennáll a transzmisszió kockázata. A vad típusú HSV-1 fertőzés súlyos mellékhatásokkal járhat, például sokszervi elégtelenséggel és halálozással, ha a magzat vagy újszülött kapja el a vad típusú herpeszfertőzést. Jelenleg nincsenek adataink arról, hogy terhes nőknél fertőzést okozott volna a talimogén laherparepvek, azonban ha ugyanolyan módon fejtené ki a hatását, mint a vad típusú HSV-1, akkor fennállna a magzatot vagy újszülöttet érintő kockázat. Az állatkísérletek során nem tapasztaltak embrionális vagy magzati fejlődésre gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont). A talimogén laherparepvek terhesség alatti alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő.

Előfordulhat, hogy a malignus melanoma transplacentaris áttétet képez. A talimogén laherparepvek bejut a daganatsejtekbe és ott replikálódik, ezért fennáll a magzati talimogén laherparepvek-expozíció kockázata, ha daganatsejtek jutnak át a placentán.

Ha az Imlygic-et terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a gyógyszeres kezelés ideje alatt esik teherbe, tájékoztatni kell a beteget a magzatot és/vagy az újszülöttet fenyegető lehetséges károsodásról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a talimogén laherparepvek kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az Imlygic alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat annak értékelésére, hogy a talimogén laherparepvek milyen hatást fejt ki a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A talimogén laherparepvek kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az olyan mellékhatások, mint a szédülés vagy zavart állapot (lásd 4.8 pont) kialakulásának lehetősége miatt meg kell kérni a betegeket arra, hogy óvatosan vezessenek gépjárművet, illetve kezeljenek gépeket mindaddig, amíg meg nem bizonyosodtak arról, hogy a talimogén laherparep nem befolyásolja hátrányosan ebbéli képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Imlygic biztonságosságát a pivotális vizsgálatban értékelték, ahol 292 beteg kapott legalább 1 dózist az Imlygic-ből (lásd 5.1 pont). Az Imlygic expozíció mediánja 23 hét (5,3 hónap) volt. Huszonhat (26) betegnél legalább egy évig alkalmaztak Imlygic-et.

Az Imlygic-kel kezelt betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 25\%$) a fáradtság (50,3%), a hidegrázás (48,6%), a láz (42,8%), a hányinger (35,6%), az influenzaszerű betegség (30,5%), valamint fájdalom az injekció beadási helyén (27,7%) voltak. Összességében a jelentett mellékhatások 98%-a enyhe vagy közepes súlyosságú volt. A leggyakoribb 3. vagy magasabb súlyosságú fokozatú mellékhatás a cellulitis volt (2,1%) (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások megállapítása a melanomás betegeknél alkalmazott Imlygic-kezelés során, a GM-CSF-fel összehasonlítva, valamint a forgalomba hozatal követő tapasztalatok alapján történt. A mellékhatások előfordulása szervrendszerek és gyakoriság szerint rendszerezve kerültek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák definíciói: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat – A melanomás betegek klinikai vizsgálataiban és a forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Gyakori	Cellulitis*, Herpeszfertőzések**
Nem gyakori	Fertőzés a beszúrás helyén
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori	Daganatos fájdalom, fertőzött neoplazma
Nem gyakori	Plasmocytoma az injekció beadási helyén*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Perifériás oedema
Gyakori	Anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Immunmediált események†*
Nem gyakori	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Dehydratio
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Gyakori	Zavart állapot, szorongás, depresszió, szédülés, álmatlanság

Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	Herpeszes keratitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	Fülfájás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Tachycardia
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Mélyvénás thrombosis, hypertonia, kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Köhögés
Gyakori	Nehézleégzés, oropharyngealis fájdalom, felső légúti fertőzés
Nem gyakori	Obstruktív légúti betegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányás, hasmenés, székrekedés, hányinger
Gyakori	Hasi fájdalom, hasi diszkomfortérzés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Vitiligo, kiütés, dermatitis
Nem gyakori	Granulomatosis dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Myalgia, arthralgia, végtagfájdalom
Gyakori	Hátfájás, lágyéki fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Influenzaszerű megbetegedés*, láz, hidegrázás, fáradtság, fájdalom, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók [§]
Gyakori	Rossz közérzet, hónalji fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Testtömegcsökkenés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori	Sebvel kapcsolatos szövődmények, sebváladékozás, contusio, az eljárással kapcsolatos fájdalom

[§] Az injekció helyén fellépő reakciók közé a következők tartoznak: nagyon gyakori az injekció helyén jelentkező fájdalom, gyakori az erythema, vérzés, duzzanat, injekció helyén fellépő reakció, gyulladás, szekréció, váladékozás; és nem gyakori az injekció beadási helyén érzékelt melegség.

[†] Immunmediált esemény például: a nem gyakori vasculitis, pneumonitis, súlyosbodó psoriasis és glomerulonephritis.

* Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

** Herpeszfertőzések (beleértve, de nem kizárólagosan: szájüregi herpeszfertőzés).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Immunmediált események

A pivotális klinikai vizsgálatban a következő immunmediált eseményekről számoltak be: egy esetben súlyosbodott a psoriasis egy olyan betegnél, akinek kórelőzményében már szerepelt ez a betegség, egy esetben pneumonitis alakult ki olyan betegnél, akinek a kórtörténetében szerepelt autoimmun betegség, egy esetben vasculitis, két esetben pedig glomerulonephritis alakult ki, és az egyik ilyen esetben akut veseelégtelenség alakult ki.

Plasmocytoma

A klinikai vizsgálatokban egy esetben figyeltek meg plasmocytomát az injekció beadási helyén egy olyan betegnél, akiről kiderült, hogy myeloma multiplexben szenved.

Cellulitis

A pivotális klinikai vizsgálatban (005/05-ös vizsgálat) cellulitis kialakulásával járó eseményeket jegyeztek fel, melyek közül néhányat súlyos nemkívánatos eseménynek tekintettek. Mindazonáltal

egyik sem vezetett az Imlygic-kezelés végleges abbahagyásához. A sebeket gondosan el kell látni, és meg kell tenni a fertőzés megelőzéséhez szükséges óvintézkedéseket, különösen, ha szövetelhalás miatt nyílt sebek alakulnak ki.

Influenzaszerű tünetek

Az Imlygic-kel kezelt betegek kilencven százaléka (90%) tapasztalt influenzaszerű tüneteket. Láz, hidegrázás és influenzaszerű betegség bármikor kialakulhat a kezelés során, azonban rendszerint 72 órán belül rendeződik. Ezekről az eseményekről gyakrabban számoltak be az első 6 kezelés időszakában, különösen azoknál a betegeknél, akik a kiinduláskor HSV-1 negatívak voltak.

Gyermekek és serdülők

Tizenöt, közvetlenül injekciózható, előrehaladott, nem központi idegrendszeri tumorokban szenvedő 7 és ≤ 21 év közötti gyermek, serdülő és fiatal felnőtt beteg körében (lásd 5.1 pont) végeztek egy I. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatot (20110261 sz. vizsgálat). A biztonságossági adatok megfeleltek az alapbetegségnek és a talimogén laherparepvek felnőttekben ismert biztonságossági profiljának.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Imlygic túlادagolására vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat. Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 4 ml-es dózisokat alkalmaztak 10^8 PFU/ml koncentrációban minden 2. héten, és eközben nem észleltek dóziskorlátozó toxicitást. Nem állapították meg a biztonságosan alkalmazható maximális dózist. Túlادagolás gyanúja vagy nem szándékos intravénás alkalmazás esetén tüneti kezelést kell alkalmazni, pl. aciklovirrel vagy más antivirális szerrel (lásd 4.4 pont), és szükség szerint támogató kezelést kell adni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes sejt- és génterápia, ATC-kód: L01XL02.

Hatásmechanizmus

A talimogén laherparepvek oncolyticus immunterápia, a HSV-1 módosításával jött létre. A talimogén laherparepvek a daganatokban replikálódik, és immunstimuláló fehérjét: humán GM-CSF-et termel. Elpusztítja a daganatsejteket és daganat eredetű antigének felszabadulását váltja ki. Ez – a feltételezések szerint – a GM-CSF-fel együtt szisztémás daganatellenes immunválaszt és effektor T-sejtes választ vált ki. Egereknél az elsődleges daganat teljes regressziója után az állatok rezisztenssé váltak a daganatok későbbi kialakítását célzó kísérletekre.

A HSV-1 talimogén laherparepvekké történő módosítása magába foglalja az ICP34.5 és az ICP47 delécióját. A vírusok elleni immunválasz megvédi az egészséges sejteket a talimogén laherparepvek-fertőzéstől, azonban a daganatok érzékenyeknek bizonyultak az ICP34.5-tel nem rendelkező HSV-1-vírusok, így a talimogén laherparepvek által okozott károsodásra és sejtpusztulásra. Az ICP47 deléciójával megelőzhető az antigénprezentációért felelős molekulák downregulációja, és fokozódik a HSV US11-gén expressziója, ezáltal fokozódik a vírus replikációja a daganatsejtekben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

005/05-ös vizsgálat

Az Imlygic monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, nemzetközi, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban hasonlították össze a szubkután alkalmazott GM-CSF-fel. A vizsgálatban IIIB, IIIC és IV. stádiumú, nem reszekálható melanómában szenvedő betegek vettek részt. A melanoma elleni korábbi szisztémás kezelés megengedett volt, de nem volt a részvétel feltétele. Nem vehettek részt a vizsgálatban olyan betegek, akiknél aktív agyi áttétek, csontáttétek, kiterjedt zsigeri betegség, elsődleges szem- vagy nyálkahártya-melanoma vagy nyilvánvaló immunszuppresszív állapot állt fenn, illetve akik herpesz elleni szisztémás kezelést kaptak.

2:1 arányban randomizálták a betegeket a két kezelési csoportba: Imlygic vagy GM-CSF (N = 436; 295 fő Imlygic-et, 141 fő GM-CSF-et kapott). Az Imlygic-et intralaesionalis injekció formájában, 10^6 (1 millió) PFU/ml kiindulási koncentrációban adták az 1. napon, majd 10^8 (100 millió) PFU/ml koncentrációban a 21. napon és utána minden 2. héten, legfeljebb 4 ml térfogatban. A GM-CSF-et szubkután, napi $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ adagban adták 14 napig, amelyet 14 nap kezelési szünet követett. A továbbiakban ezt az adagolási rendet ismételték.

Annak érdekében, hogy kialakulhassanak a késleltetett immunmediált daganatellenes hatások, a betegeket legalább 6 hónapig kezelték, illetve addig, amíg már nem volt injektálható elváltozásuk. Ebben az időszakban a kezelést folytatni kellett akkor is, ha a meglévő elváltozás(ok) mérete növekedett és/vagy új elváltozások alakultak ki, kivéve, ha a betegnél nem tolerálható toxicitás alakult ki vagy a vizsgáló úgy gondolta, hogy a kezelés leállítása vagy a melanoma más módon történő kezelése volt leginkább a beteg érdeke. 6 havi kezelést követően, a betegeknél a klinikailag releváns progresszióig folytatták a kezelést (azaz amikor a betegség progressziója együtt járt a teljesítmény státusz csökkenésével és/vagy a vizsgáló véleménye szerint másik kezelés volt szükséges). Azok a betegek, akiknél 12 hónap kezelés után terápiás válasz jelentkezett, még legfeljebb 6 hónapig folytathatták a kezelést. A kezelés hosszának átlaga (SD) a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban 15,76 hét (15,79) volt a GM-CSF-csoportban, illetve 26,83 hét (18,39) az Imlygic-csoportban. Az elsődleges végpont a tartós válaszarány (durable response rate, DRR) volt (meghatározása: azon betegek százalékos aránya, akiknél teljes válasz [complete response, CR] vagy részleges válasz [partial response, PR] alakult ki és maradt fenn folyamatosan, legalább 6 hónapig), amelyet a kezelési kódokat nem ismerő központi felülvizsgálat során határoztak meg. A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés (overall survival, OS), a teljes válaszarány (overall response rate, ORR = PR+CR), a válasz kialakulásáig eltelt idő, a válasz időtartama és a kezelés kudarcáig eltelt idő (ez alatt a véletlen besorolástól a betegség első, klinikailag releváns progressziójáig eltelt idő, miután már nem érhető el terápiás válasz, vagy a beteg haláláig eltelt idő értendő).

Az átlagéletkor 63 év volt (tartomány: 22–94); a résztvevők 26,5%-a volt 65 évesnél idősebb, és 23,3%-a volt 74 évesnél idősebb. A betegek többsége, 98%-a fehér bőrű volt. A vizsgálati populáció 57%-át tették ki a férfiak, és a betegek 70%-ának kiindulási ECOG-teljesítmény státusza 0 volt. A bevont betegek 22%-ánál IV. stádiumú M1c-betegséget diagnosztizáltak, 53%-uk kapott korábban melanoma elleni kezelést, úgymint kemoterápiát vagy citokin-alapú immunterápiát a műtét, adjuváns kezelésen, vagy sugárkezelésen kívül. Összességében, a vizsgálatba beválasztott összes beteg 58%-a volt szeropozitív a vad típusú HSV-1-re a kiinduláskor és 32,6%-uk volt szeronegatív; a fennmaradó 9,4% HSV-1 szerológiai státusza nem volt ismert.

Az Imlygic és a GM-CSF közötti különbség a DRR-ben statisztikailag szignifikáns volt az ITT populációban (lásd 4. táblázat) az Imlygic javára.

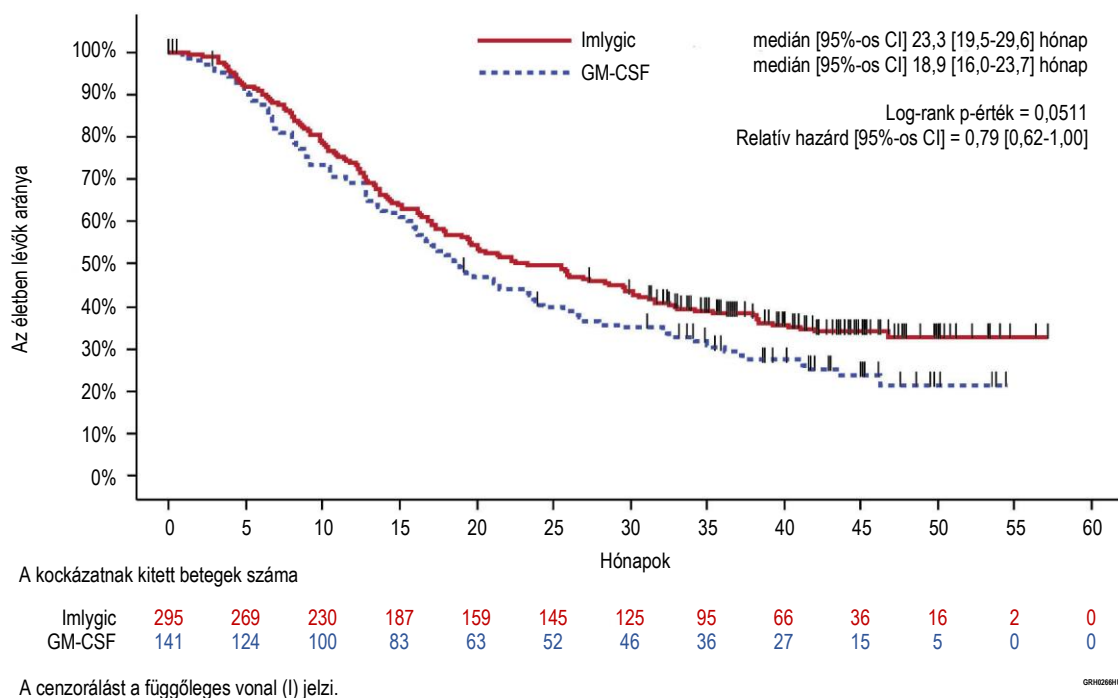
4. táblázat – Az ITT populáció eredményeinek összefoglalása az Imlygic 005/05-ös vizsgálatából

	Vizsgálati végpont	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
A tartós válasz aránya	Elsődleges	16,3% (n = 48) (95%-os CI: 12,1–20,5)	2,1% (n = 3) (95%-os CI: 0,0–4,5)
		Esélyhányados 8,9 (95%-os CI: 2,7–29,2) $p < 0,0001$	
Teljes válaszarány (% CR, % PR)	Másodlagos	26,4% (n = 78) (95%-os CI: 21,4%–31,5%) (10,8% CR, 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95%-os CI: 1,9%–9,5%) (0,7% CR, 5% PR)
Teljes túlélés	Másodlagos	Medián 23,3 (95%-os CI: 19,5–29,6) hónap	Medián 18,9 (95%-os CI: 16,0–23,7) hónap
		HR: 0,79 (95%-os CI: 0,62–1,00) $p = 0,051$	
A válasz időtartama (az utolsó daganatértékeléskor még tart a válasz)	Másodlagos	Nem érték el (Tartomány: > 0,0–> 16,8 hónap)	Medián 2,8 hónap (Tartomány: > 1,2–> 14,9 hónap)
		HR: 0,46; (95%-os CI: 0,35–0,60)	
A válaszig eltelő idő (medián)	Másodlagos	4,1 hónap	3,7 hónap
A kezelés kudarcáig eltelő idő (medián)	Másodlagos	8,2 hónap (95%-os CI: 6,5–9,9)	2,9 hónap (95%-os CI: 2,8–4,0)
		HR: 0,42; (95%-os CI: 0,32–0,54)	

Az Imlygic-kel kezelt és terápiás választ adó betegek közül 56 főnél (72%) az elsődleges elemzés időpontjában még fennállt a válasz. A terápiás választ adók közül 42 fő (54%) a meglévő elváltozás(ok) $\geq 25\%$ -os növekedését tapasztalta és/vagy új elváltozás(ok) alakultak ki, mielőtt elérték a terápiás választ.

Egy elemzésben, melyben az Imlygic szisztémás aktivitását értékelték, 79 beteg közül 27 főnél (34,2%) zsugorodtak összesen $\geq 50\%$ -kal azok a nem zsigeri elváltozások, amelyekbe nem fecskendeztek Imlygic-et, és 71-ből 8 betegnél (11,3%) csökkentek összesen $\geq 50\%$ -kal azok a zsigeri elváltozások, amelyekbe nem fecskendeztek Imlygic-et.

4. ábra – A teljes túlélés Kaplan–Meier görbéje (ITT populáció)



A biztonságosság és hatásosság tekintetében összességében nem figyeltek meg különbséget az idősebb (legalább 65 éves) betegek és a fiatalabb felnőtt betegek között.

Feltáró jellegű alcsoportok

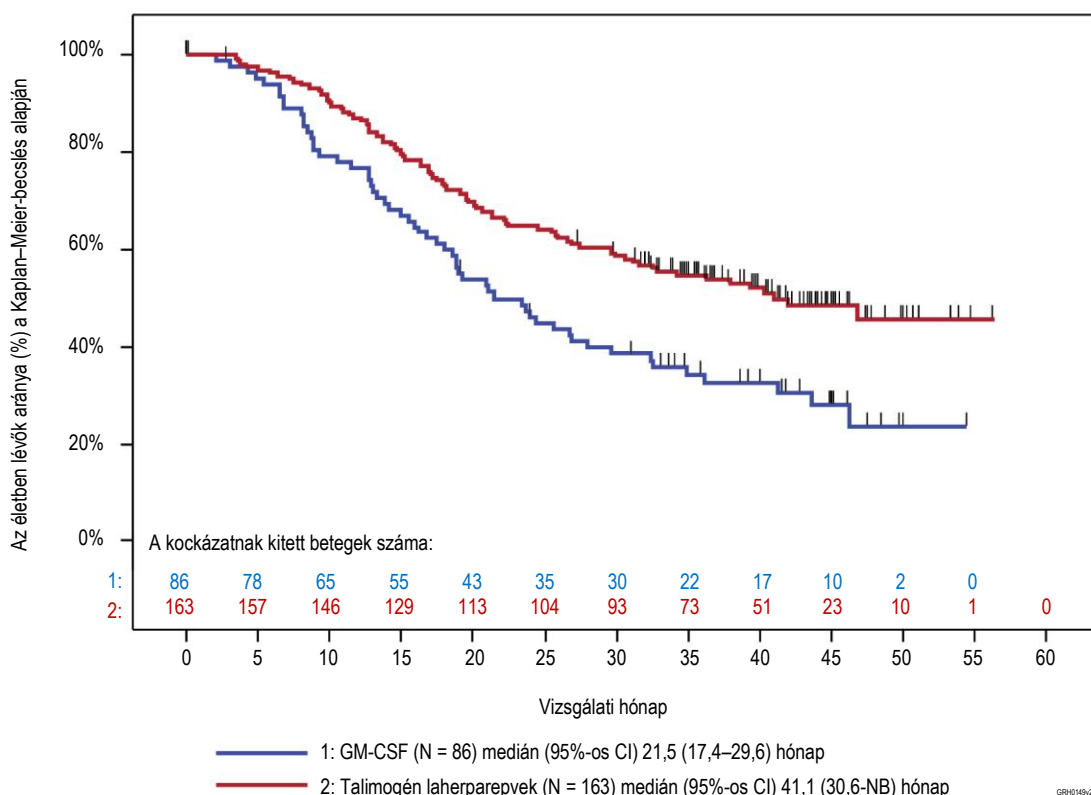
Feltáró jellegű alcsoportelemzéseket is végeztek DRR és a teljes túlélés tekintetében a betegség stádiuma szerint (lásd 5. ábra és 5. táblázat). A pivotális vizsgálat statisztikai ereje kevés volt ahhoz, hogy az egyes alcsoportokban is értékelni lehessen a hatásosságot, azonban a zsigeri elváltozások nélküli résztvevőknek nagyobb előnye származott az Imlygic-kezelésből, mint azoknak, akiknek már előrehaladottabb volt az állapota.

5. táblázat – A feltáró jellegű alcsoportelemzés eredményeinek összefoglalása az Imlygic 005/05-ös vizsgálatából

	DRR (%)		ORR (%)		OS (relatív hazard)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Az Imlygic és a GM-CSF összehasonlítása
IIIB/IIIC/IV. stádiumú [§] M1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95%-os CI: 0,40–0,80)
IV. stádiumú [§] M1B vagy M1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07, (95%-os CI: 0,75–1,52)

[§] AJCC (American Joint Committee on Cancer) 6. kiadás szerinti besorolás

5. ábra – A teljes túlélés Kaplan-Meier-beclése a randomizáláskor kijelölt kezelési csoportonként, IIIB/IIIC/IV. M1a stádium esetén (feltáró jellegű alcsoport elemzés)



A cenzorálást a függőleges vonal (|) jelzi.
 NB = nem becsülhető

Az elemzés feltáró jellege miatt és a jelenlegi bizonyítékok alapján még nem állapították meg, hogy az Imlygic-nek van-e hatása a teljes túlélésre.

Gyermekek és serdülők

A talimogén laherparepvek biztonságosságát és hatásosságát közvetlenül injekciózható, előrehaladott, nem központi idegrendszeri tumorokban szenvedő gyermekek és serdülők körében egy I. fázisú, multicentrikus, nyílt, dózisdeeszkalációs klinikai vizsgálatban (20110261 sz. vizsgálatban) értékelték. A vizsgálatban a 15, 7 és ≤ 21 év közötti gyermek, serdülő és fiatal felnőtt betegek két kohorsza; A1 (13, 12 és ≤ 21 év közötti beteg) és B1 kohorsz (2, 7 és < 12 év közötti beteg), kapta a talimogén laherparepveket. Az adagolási rend megfelelt a talimogén laherparepvek felnőttek számára javasolt adagolásának.

A dóziskorlátozó toxicitási elemzésbe tizenhárom beteget vontak be. A dóziskorlátozó toxicitási elemzés vizsgálati időszaka alatt dóziskorlátozó toxicitás nem lépett fel. Összességében minden betegnél (15 beteg, 100,0%) előfordult legalább 1 kezeléssel összefüggő mellékhatás, és 8 betegnél (53,3%) legalább 3. súlyossági fokozatú mellékhatás.

Választ nem figyeltek meg, az ORR a módosított irRC-RECIST kritériumok szerint 0% (95%-os CI: 0,0; 21,8) volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A talimogén laherpaprepvek géntechnológiával módosított, replikációra képes HSV-1 vírus. Ennélfogva farmakokinetikai jellemzőit és biológiai eloszlását az elváltozásba adott injekció helye, a tumorszelektív replikáció és a daganatszövetből való felszabadulás mértéke határozza meg.

Felszívódás

A daganatba való helyi befecskendezés után a talimogén laherpaprepvek a daganatsejteken és az egészséges sejteken egyaránt megtalálható HSV-1 receptorok révén jut be a sejtekbe. Mivel a talimogén laherpaprepvek intratumoralisan adandó és replikálódik, a hatóanyag aktivitását nem jelzi előre a biohasznosulás és a szisztémás koncentráció, ezért ezeket nem vizsgálták.

Metabolizmus és elimináció

A talimogén laherpaprepvek általános védekezőmechanizmusok (például autofágia és adaptív immunválasz) révén ürül ki a szervezetből. A talimogén laherpaprepvek lebomlása az endogén fehérjék és DNS szokásos katabolikus útvonalain keresztül történik. Akárcsak az egyéb, vad típusú HSV-1 fertőzés esetén, a talimogén laherpaprepvek DNS-e is lappanghat az injekció beadási helyét beidegző neuronokban, ezért nem zárható ki a látens talimogén laherpaprepvek fertőzés lehetősége.

Biodisztribúció (a szervezetben) és a vírus szóródása (exkréció/szekréció)

A talimogén laherpaprepvek DNS-ének mennyiségét igen érzékeny és specifikus kvantitatív polimeráz-láncreakció (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) technikával határozták meg, az eredmény azonban nem feltétlenül korrelál a vírusfertőzés kockázatával. A betegektől származó, kiválasztott mintákon a klinikai vizsgálatok során is mérték a talimogén laherpaprepvek mennyiségét az injekció beadási helyén, valamint néhány potenciálisan herpeszes elváltozásban.

Klinikai biodisztribúció, elimináció és szóródás

Az elváltozásba adott talimogén laherpaprepvek biodisztribúcióját és szóródását tanulmányozták olyan klinikai vizsgálatban, amely mérte a talimogén laherpaprepvek DNS mennyiségét a vérben, vizeletben, az injekció beadásának helyén, a fedőkötés külső részén, a szájnyálkahártyán, az anogenitális területen és a herpeszes-gyanús elváltozásokban. Hatvan melanomás beteg kapott Imlygic-et intralaesionalis injekció formájában ugyanolyan adagolással és adagolási renddel, mint a 005/05-ös vizsgálatban (lásd 5.1 pont). A kezelés ideje alatt mintákat vettek a fedőkötésekről. A kezelés ideje alatt és a kezelést követően még legfeljebb 30 napig vér- és vizeletmintákat gyűjtöttek. Az injekció beadásának helyéről, a szájnyálkahártyáról és az anogenitális területről is gyűjtöttek mintákat a kezelés ideje alatt és a kezelést követően még legfeljebb 60 napig. A herpeszes-gyanús elváltozásokból akkor vettek mintát, amikor a beteg gyanítottan herpesz-eredetű elváltozást tapasztalt. Ha a talimogén laherpaprepvek DNS a qPCR tesztelésen pozitív eredményt mutatott, akkor TCID₅₀ (50% Tissue Culture Infectious Dose, 50%-os szövettényészeti fertőző dózis) vizsgálatot végeztek el a vírus fertőzőképességének kimutatásához. Az adatok azt mutatják, hogy a 60 kezelt betegnél minden mintavételi területen jelen volt talimogén laherpaprepvek DNS a vizsgálat ideje alatt (lásd 6. táblázat).

6. táblázat – Betegek, akiknél a kezelés ideje alatt DNS volt kimutatható

Testnedv/terület	Betegek száma, akiknél a kezelés ideje alatt DNS volt kimutatható (n = 60)
Vér	59 (98%)
Vizelet	19 (32%)
Injekció beadásának helye	60 (100%)
Fedőkötés külső része	48 (80%)
Szájnyálkahártya	8 (13%)
Anogenitális terület	5 (19%) ^a

^a Az anogenitális területet tekintve 26 betegnél vizsgálták az Imlygic DNS-t.

A talimogén laherparepvek DNS-es minták és vizsgálati alanyok aránya a kezelés 2. ciklusában volt a legmagasabb a vérben, vizeletben, injekció beadásának helyén és a fedőkötéseken; a szájnyalkahártya esetén a legmagasabb a kezelés 1. ciklusában; és az anogenitális terület tekintetében a legmagasabb az 1. és 2. ciklusban volt. Azon betegeknél, akiknél talimogén laherparepvek DNS volt kimutatható a vérben, vizeletben, szájnyalkahártyán és anogenitális területen, a kezelés befejezését követő 30 nap múlva nem volt kimutatható talimogén laherparepvek DNS a mintákban. Azon betegeknél, akiknél kimutatható DNS volt a beinjektált elváltozásban, a kezelés befejezését követő 60 nap múlva nem volt kimutatható talimogén laherparepvek DNS a mintákban.

A 19 gyanítottan herpesz-eredetű elváltozást tapasztaló beteg közül összesen 3-nál volt talimogén laherparepvek DNS jelen a vizsgálat ideje alatt bármely időpontban. Megmérték a vírus aktivitását azokban az injekció beadásának helyéről, fedőkötésekről, szájnyalkahártyáról, anogenitális területről és herpesz-gyanús elváltozásokból származó mintákban, amelyek talimogén laherparepvek DNS-pozitívak voltak. Vírusaktivitás nem volt kimutatható a fedőkötésekről, a szájnyalkahártyáról, az anogenitális területről és a herpesz-gyanús elváltozásokból származó mintákban. Fertőző talimogén laherparepvek vírus volt kimutatható az injekció beadásának helyén 7 (11%) betegnél több időpontban a vizsgálat alatt; a 2. ciklust vagy a kezelés befejezését követően nem voltak pozitív vírus fertőzőképességet mutató minták.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a talimogén laherparepvek alkalmazásával különleges betegcsoportokban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

4×10^8 PFU/testtömegkilogramm adagig vagy dózisonként 10^7 PFU-ig (ez a javasolt legnagyobb klinikai adag 60-szorosának felel meg) az sc., iv. vagy intratumoralis injekció formájában alkalmazott talimogén laherparepveket jól tolerálták ép immunitású egerek, patkányok és kutyák. Nem figyeltek meg neuropatológiai eseményeket vagy nemkívánatos neurológiai hatásokat. Egy *in vivo* vizsgálatban az intracerebrális injekció formájában adott talimogén laherparepvek 10 000-szer kevésbé bizonyult neurovirulensnek, mint a vad típusú HSV-1-nek az a dózisa, amely egereknél alkalmazva 50%-ban halált okoz.

A talimogén laherparepveket immunhiányos (csupasz és SCID) egerek különféle xenograft tumoraiba fecskendezték be legfeljebb 2×10^8 PFU/testtömegkilogramm dózisban (ez a javasolt legnagyobb klinikai adag 30-szorosának felel meg). Letális szisztémás vírusfertőzést figyeltek meg a csupasz egerek (ezekben elsősorban a T-limfociták működése elégtelen) legfeljebb 20%-ánál és a SCID-egerek (ezekben nincsenek sem T-sejtek, sem B-limfociták) 100%-ánál.

A vizsgálatokban a csupasz egerek 14%-ánál figyeltek meg fatális, disszeminált vírusfertőzést a talimogén laherparepvek-kezelést követően 10–100-szor nagyobb dózisoknál, mint amely a vad típusú HSV-1 esetén 100%-ban letális.

Mutagenitás

A talimogén laherparepvek genotoxikus hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben vagy humán vizsgálatokban. Mivel a vad típusú HSV-1 nem épül be a gazdaszervezet genomjába, így az inzerciós mutagenézis kockázata elhanyagolható a talimogén laherparepvek esetében.

Karcinogenitás

A talimogén laherparepvek karcinogén hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben vagy humán vizsgálatokban. Mindazonáltal a talimogén laherparepvekről és a vad típusú HSV-1-ről rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy fennáll a karcinogenitás kockázata embereknél.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

4×10^8 PFU/testtömegkilogramm dóziséig (PFU/testtömegkilogrammban számolva a maximális klinikai dózis 60-szorosáig) nem tapasztaltak hím vagy női szaporító szövetekre gyakorolt hatásokat kifejlett egereknél. Az organogenezis időszakában vemhes egereknél alkalmazott talimogén laherparepvek esetén 4×10^8 (400 millió) PFU/testtömegkilogramm dóziséig (PFU/testtömegkilogrammban számolva a maximális klinikai dózis 60-szorosáig) nem tapasztaltak embrionális vagy magzati fejlődésre kifejtett hatást. Elhanyagolható mennyiségű (az anyai vérszint $< 0,001\%$ -ának megfelelő) talimogén laherparepvek DNS-t mutattak ki a magzati vérből.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dinátrium-foszfát-dihidrát
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
nátrium-klorid
mio-inozit
szorbit (E420)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év.

Alkalmazás előtti előkészítés és tárolás

Felolvasztás után az Imlygic-et a lehető leghamarabb be kell adni.

A felolvasztott Imlygic 2 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, fénytől védve, az eredeti injekciós üvegben, fecskendőben vagy az eredeti injekciós üvegben, majd azt követően fecskendőben tárolva stabil marad. A 7. és 8. táblázatban megadott tárolási időket nem szabad túllépni.

Ha a felolvasztott Imlygic-et az eredeti injekciós üvegben, majd azt követően fecskendőben tárolják:

- Ugyanazt a hőmérsékleti tartományt kell fenntartani a beadásig történő tárolás ideje alatt.
- A fecskendőben, szobahőmérsékleten 25 °C -ig történő tárolás ideje nem haladhatja meg a 2 órát a 10^6 (1 millió) PFU/ml injekció esetében és a 4 órát a 10^8 (100 millió) PFU/ml injekció esetében (lásd 7. táblázat).
- A maximális kumulatív tárolási idő (az injekciós üvegben történő tárolás, plusz a fecskendőben való tárolás) nem haladhatja meg a 8. táblázatban feltüntetett időtartamokat.

Felolvasztás után nem szabad újra lefagyasztani az Imlygic-et. Az injekciós üvegben vagy a fecskendőben az alább megadott időnél tovább tárolt felolvasztott Imlygic-et meg kell semmisíteni.

7. táblázat – A felolvasztott Imlygic maximális tárolási ideje fecskendőben

	10^6 (1 millió) PFU/ml	10^8 (100 millió) PFU/ml
$2\text{ °C} - 8\text{ °C}$	8 óra	8 óra
maximum 25 °C	2 óra	4 óra

8. táblázat – Maximális kumulatív tárolási idő (tárolási idő injekciós üvegben, plusz tárolási idő fecskendőben) felolvasztott Imlygic esetén

	10⁶ (1 millió) PFU/ml	10⁸ (100 millió) PFU/ml
2 °C – 8 °C	24 óra	1 hét (7 nap)
maximum 25 °C	12 óra	24 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Fagyasztva (-90 °C és -70 °C) tárolandó és szállítandó.

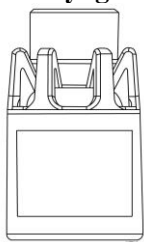
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer felolvasztása utáni tárolási körülményekről lásd a 6.3 pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Imlygic 1 ml tartósítószer-mentes oldat (klorobutil-elasztomer) dugóval, (alumínium) zárral és lepattintható (polipropilén) kupakkal ellátott, egyszer használatos (cikloolefin-polimer műanyag) injekciós üvegben kétféle csomagolásban érhető el:

6. ábra: Egyszer használatos injekciós üveg elválaszthatatlanul egy átlátszó kopoliészter műanyag tokba illesztve



VAGY

7. ábra: Egyszer használatos injekciós üveg átlátszó műanyag tok nélkül



Az injekciós üveg kupakja színkóddal jelöli a hatáserősséget: a 10⁶ (1 millió) PFU/ml-es kiszerelés világoszöld, a 10⁸ (100 millió) PFU/ml-es pedig királykék.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Imlygic injekciós üvegek felolvasztása

- Felhasználás előtt szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) tartva olvassza fel a fagyasztott injekciós üvegeket, amíg az Imlygic folyékonnyá nem válik. A környezeti hőmérséklettől függően várhatóan 30–70 percbe telik, amíg az injekciós üveg teljes tartalma felolvad. Óvatosan forgassa körbe-körbe. NEM szabad rázni!

- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegek a beadásig az eredeti dobozban olvasztandók fel és tárolandók.

Kezelés és alkalmazás

Be kell tartani a készítmény kezelésére és alkalmazására, a személyi védőfelszerelésre, a véletlen kiömlések elhárítására, valamint a hulladékkezelésre vonatkozó helyi előírásokat.

- Az Imlygic előkészítése és alkalmazása közben viseljen védőruhát vagy laboratóriumi köpenyt, védőszemüveget vagy arcvédőt és kesztyűt. A készítmény alkalmazása előtt fedje le a nyílt sebeket. Kerülje a bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyákkal való érintkezést.
- Alkalmazás után váltson kesztyűt, mielőtt felhelyezné a fedőkötést az injekciók beadási helyére. Alkoholos törlőkendővel törölje le a fedőkötés külső felületét. Javasolt mindenkor légmentesen záró és vízhatlan kötéssel fedni az injekciók helyét, amennyiben lehetséges. A vírusátvitel kockázatának minimalizálása érdekében a betegnek az utolsó kezelés után legalább 8 napig, illetve – ha az injekció helye váladékozik vagy gennyedzik – hosszabb ideig az injekció helyét lefedve kell hagynia. Figyelmeztesse a beteget, hogy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően alkalmazza a kötést, és ha az leesne, tegyen fel másikat.
- A vonatkozó szabályzatnak megfelelően gondoskodjon minden olyan anyag (pl. injekciós üveg, fecskendő, tű, vattacsomó vagy géz) ártalmatlanításáról, amely Imlygic-kel érintkezett.

Véletlenszerű expozíció

- Ha az elkészítés vagy beadás közben véletlenszerű Imlygic-expozíció fordulna elő (például ha a készítmény szembe vagy arcra fröccsen), öblítse az érintett területet tiszta vízzel, legalább 15 percen át. Ha az expozíció sérült bőrt érint vagy tűszúrásról van szó, tisztítsa meg alaposan a területet szappanos vízzel és/vagy fertőtlenítőszerrel.
- A kiömlött Imlygic-et kezelje vírusölő készítménnyel és itassa fel nedvszívó anyagokkal.
- Kérje meg a beteget arra, hogy a használt kötéseket és tisztításra használt anyagokat tegye lezárt műanyag tasakba és így dobja ki a háztartási hulladékba, ugyanis ezek az anyagok fertőzöttek lehetnek.

Ez a gyógyszer géntechnológiával módosított organizmusokat tartalmaz.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. december 16.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. november 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

BioVex Inc. – Subsidiary of Amgen Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Egyesült Államok

IDT Biologika GmbH
Am Pharmapark
Dessau-Rosslau
Sachsen-Anhalt 06861
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalombahozatali engedély jogosultjának az Imlygic forgalmazását megelőzően minden tagállamban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktató- és ellenőrzött terjesztési program tartalmára és formájára vonatkozóan, ideértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módjait, valamint a program egyéb szempontjait.

Az oktatási program célja a tájékoztatás az Imlygic alkalmazásával együttjáró fontos kockázatokról:

- Az egész testre kiterjedő herpeszfertőzés megjelenése (disszeminált herpeszfertőzés) károsodott immunrendszerű egyéneknél (azoknál, akik bármilyen congenitalis vagy szerzett celluláris és/vagy humoralis immundeficienciában szenvednek, például HIV-fertőzött/AIDS-es, leukaemiás, lymphomás, közönséges variábilis immundeficienciában szenvedő betegeknél, illetve azoknál, akiknél nagy dózisú szteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek alkalmazására van szükség)
- Egészségügyi szakemberek véletlenszerű Imlygic expozíciója
- Az Imlygic áttérjedése a szoros kapcsolatban lévőkre vagy az egészségügyi szakemberekre az injektált elváltozásokkal vagy testnedvekkel való közvetlen érintkezést követően
- Tünettől járó herpeszfertőzés a betegeknél az Imlygic vagy a (vad típusú HSV-1) herpesz látenciája vagy reaktiválódása miatt
- Imlygic-kel kezelt és kísérő fertőzésektől szenvedő legyengült immunrendszerű betegek (immunhiányos betegek)
- Kombináció egyéb kezelésekkel, például kemoterápiával vagy immunszuppresszív szerekkel
- Terhes és szoptató nők

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy valamennyi tagállamban, ahol az Imlygic forgalomba kerül, minden egészségügyi szakembert, valamint beteget/gondozót, akik az Imlygic felírásában, elosztásában és alkalmazásában érintettek, a következő tájékoztató csomaggal ellátja/ahhoz hozzáférést biztosít:

- Orvosoknak szóló tájékoztató anyag
- Betegeknek szóló tájékoztató csomag

Az Orvosoknak szóló tájékoztató anyag tartalmazza:

- Az Alkalmazási előírást
- Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót
- Beteg emlékeztető kártyát

- **Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató** a következő kulcselemeket tartalmazza:
 - Információt a herpeszfertőzés kockázatáról Imlygic-kel kezelt betegeknél
 - Információt a disszeminált herpeszfertőzés kockázatáról Imlygic-kel kezelt immunhiányos egyéneknél
 - Ajánlást az egészségügyi szakemberek véletlenszerű Imlygic expozíciójára vonatkozóan
 - Az Imlygic előkészítése és alkalmazása közben mindig védőruhát/laboratóriumi köpenyt, védőszemüveget és kesztyűt kell viselni;
 - El kell kerülni a bőrrel, szemmel, nyálkahártyákkal való érintkezést és az injektált elváltozás vagy a kezelt beteg testnedveivel való kesztyű nélküli közvetlen érintkezést
 - Utasításokat a véletlen expozíció utáni elsősegélyre
 - Immunhiányos és terhes egészségügyi szakemberek ne készítsék el és adják be az Imlygic-et.
 - Ajánlásokat az Imlygic betegről szoros kapcsolatban lévőre vagy egészségügyi szakemberre való véletlenszerű átvitelére vonatkozóan
 - Utasításokat a beadást/véletlen átvitelt követő viselkedésre, valamint hogy hogyan és milyen gyakran kell a kötést cserélni és, hogy ki ne cserélje a kötést
 - Utasításokat a szoros kapcsolatban lévőek vérrel vagy testnedvekkel való érintkezése kockázatának minimalizálására az Imlygic-kezelés alatt és az Imlygic utolsó beadását követően még 30 napig. A következőktől kell tartózkodni:
 - Gumióvszer nélküli nemi együttlét
 - Csókolózás, ha bármelyik félnek nyílt szájsebe van
 - Evőeszközök, edények és ivóedények közös használata
 - Injekciós tűk, borotvapengék és fogkefék közös használata
 - A megfelelő hulladékkezelést és fertőtlenítést, a fertőzésveszélyes hulladék ártalmatlanítására vonatkozó ajánlások követését
 - Információt az Imlygic terhesség alatt történő alkalmazásáról
 - Utasításokat a lehetséges mellékhatások kezelésére vonatkozóan, beleértve a gyártási szám megadását mellékhatás jelentésekor
- **A Beteg emlékeztető kártya** a következő kulcselemeket tartalmazza:
 - Figyelmeztetést a beteget – akár sürgősségi ellátást igénylő állapotokban – kezelő egészségügyi szakembernek arra vonatkozóan, hogy a beteg Imlygic-kezelés alatt áll
 - Az Imlygic-et felíró kezelőorvos elérhetőségeit
 - Adatokat az Imlygic-kezelés megkezdésének dátumáról, a gyártási számról, a beadás dátumáról, a készítmény gyártójáról és a forgalombahozatali engedély jogosultjáról
 - Információt a herpeszes elváltozásokról
- **A betegeknek szóló tájékoztató csomag** tartalmazza:
 - A Betegtájékoztatót
 - A betegnek/gonдозónak és szoros kapcsolatban lévőeknek szóló útmutatót
- **A betegnek/gonдозónak és szoros kapcsolatban lévőeknek szóló útmutató** a következő kulcselemeket tartalmazza:
 - Az Imlygic alkalmazásával együttjáró fontos kockázatok leírását
 - Utasításokat a beadást követő viselkedésre, valamint hogy hogyan és milyen gyakran kell a kötést cserélni és, hogy ki ne cserélje a kötést
 - Információt a herpeszes fertőzések kockázatának jeleiről és tüneteiről
 - Információt az Imlygic terhesség alatt történő alkalmazásáról
 - Ajánlásokat az Imlygic betegről szoros kapcsolatban lévőkre vagy egészségügyi szakemberekre történő véletlenszerű átvitelére vonatkozóan
 - Utasításokat a szoros kapcsolatban lévőek vérrel vagy testnedvekkel való érintkezése kockázatának minimalizálására az Imlygic-kezelés alatt és az Imlygic utolsó beadását követően még 30 napig. A következőktől kell tartózkodni:
 - Gumióvszer nélküli nemi együttlét
 - Csókolózás, ha bármelyik félnek nyílt szájsebe van
 - Evőeszközök, edények és ivóedények közös használata
 - Injekciós tűk, borotvapengék és fogkefék közös használata

- A megfelelő hulladékkezelést és fertőtlenítést, a fertőzésveszélyes hulladék ártalmatlanítására vonatkozó ajánlások követését
- Utasításokat a véletlenszerű átvitelt követő teendőkre

Az ellenőrzött terjesztési program célja olyan készítmény ellátási lánc megvalósítása, melyben biztosított a hűtött tárolási körülmények figyelése, és melyben nyomonkövethető az Imlygic terjesztése a kijelölt centrumokba, egészen a betegekig.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy valamennyi tagállamban, ahol az Imlygic forgalomba kerül, van egy rendszer, melynek célja a rutin kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedések biztosítása ellenőrzésen túl az Imlygic terjesztésének ellenőrzése. Az alábbi követelményeket kell teljesíteni mielőtt a készítményt átadják:

- Megfelelően képzett és gyakorlattal rendelkező egészségügyi szakemberek a betegeknél, egészségügyi szakembereknél és a betegekkel szoros kapcsolatban lévőknél előforduló bizonyos mellékhatások kockázatának minimalizálására
- Képzett egészségügyi szakemberek és kisegítő személyzet az Imlygic biztonságos és megfelelő tárolására, kezelésére és beadására, valamint az Imlygic-kel kezelt betegek klinikai követésére vonatkozóan
- A betegek meghatározott biztonságossági információkkal történő ellátása és a betegek figyelmének felhívása a kapott információk családtagjaikkal és gondozóikkal történő megosztásának fontosságára
- Képzett egészségügyi szakemberek, hogy a gyártási számra vonatkozó információ a beteg kártyájára és a Beteg emlékeztető kártyájára feljegyzésre kerüljön minden injekció esetében és, hogy mellékhatás jelentésénél a gyártási szám megadásra kerüljön.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imlygic 10⁶ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció
talimogén laherparepvek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 1 ml 1 × 10⁶ (1 millió) plakk-képző egység (PFU) talimogén laherparepveket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, mio-inozit, szorbit (E420), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intralaesionalis alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyaszttva, -90 °C és -70 °C közötti hőmérsékleten tárolandó és szállítandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer géntechnológiával módosított organizmusokat tartalmaz.
A fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a helyi előírások betartásával kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1064/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Imlygic 10⁶ PFU/ml injekció
talimogén laherparepvek
Intralaesionalis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imlygic 10⁸ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció
talimogén laherparepvek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 1 ml 1 × 10⁸ (100 millió) plakk-képző egység (PFU) talimogén laherparepveket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, mio-inozit, szorbit (E420), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intralaesionalis alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztva, -90 °C és -70 °C közötti hőmérsékleten tárolandó és szállítandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer géntechnológiával módosított organizmusokat tartalmaz.
A fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a helyi előírások betartásával kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1064/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Imlygic 10⁸ PFU/ml injekció
talimogén laherparepvek
Intralaesionalis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Imlygic 10⁶ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció
Imlygic 10⁸ plakk-képző egység (PFU)/ml oldatos injekció
talimogén laherparepvek

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa Beteg emlékeztető kártyát fog Önnek adni. Figyelmesen olvassa el, és kövesse a rajta lévő utasításokat.
- A Beteg emlékeztető kártyát mindig mutassa fel, amikor kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel találkozik, vagy ha kórházba megy.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imlygic és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imlygic-kezelés előtt és alatt
3. Hogyan kell alkalmazni az Imlygic-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imlygic-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imlygic és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imlygic a melanómának nevezett bőrdaganat kezelésére szolgál olyan felnőtt betegeknél, akiknél a daganat a bőrben vagy a nyirokcsomókba terjedt, és a műtéti megoldás nem választható.

Az Imlygic hatóanyaga a talimogén laherparepvek. Ez utóbbi az 1-es típusú herpes simplex-vírus (HSV-1) – hétköznapi nevén herpeszvírus – gyengített változata. Az Imlygic előállítására érdekében módosították a HSV-1-et, ezáltal a vírus hatékonyabban szaporodik a daganatsejtekben, mint az egészséges sejtekben. Ez a fertőzött daganatsejtek pusztulását okozza. A gyógyszer másik hatása az, hogy segít az immunrendszernek testszerte felismerni és elpusztítani a daganatokat.

2. Tudnivalók az Imlygic-kezelés előtt és alatt

Nem kaphat Imlygic-et:

- ha allergiás a talimogén laherparepvekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha kezelőorvosa azt mondta, hogy az immunrendszere súlyosan legyengült.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert alkalmaznák Önnél.

Életveszélyes herpeszfertőzés

Életveszélyes herpeszfertőzés alakulhat ki, előfordulhat, hogy a fertőzés az injekció beadási helyétől távol eső testrészekre is áttérjed (disszeminált herpeszfertőzés). Ha bármilyen új vagy rosszabbodó tünetei vannak, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Szóljon kezelőorvosának, ha az immunrendszere legyengült vagy korábban valaha is legyengült volt, ha HIV-fertőzött (AIDS-es), ha vérképzőszervi vagy csontvelődaganatban szenved, vagy ha szteroidokat, illetve az immunrendszer működését elnyomó egyéb gyógyszereket alkalmaz, mert Önnél fokozott lehet az életveszélyes herpeszfertőzés kockázata.

Az Imlygic véletlenszerű terjedése Önre vagy másokra

Az Imlygic az Ön más testrészeire is eljuthat, illetve áttérjedhet más egyénekre az Ön testnedveivel vagy az injekció beadási helyével való közvetlen érintkezés útján.

Az alábbi óvintézkedéseket kell megtennie, hogy elkerülje az Imlygic áttérjedését az Ön más testrészeire és az Önnel szoros kapcsolatban álló emberekre (például az Önnel egy háztartásban élők, gondozójára, nemi partnereire, illetve bárkire, akivel egy ágyba fekszik):

- A gyógyszerrel végzett kezelés alatt és az utolsó dózis beadása után még 30 napig az Önnel szoros kapcsolatban álló emberek kerüljék a közvetlen érintkezést az injekció beadási helyével vagy az Ön testnedveivel (például a vérével és vizeletével – azaz használjon gumióvszert a nemi együttlétek alatt, ne csókoljon meg senkit, ha Önnek vagy a másik személynek nyílt szájsebe van).
- Ne érintse meg, és ne vakarja az injekciók beadási helyét.
- Mindenkor légmentesen záró és vízhatlan kötéssel fedje le az injekciók helyét. A kötést a kezelőorvos utasításainak megfelelően kell alkalmazni. Ha a kötés meglazul vagy leesik, azonnal cserélje ki tiszta kötéssel.
- A használt kötéseket és tisztítóanyagokat tegye lezárt műanyag tasakba és dobja ki a háztartási hulladékba.

Kérje meg az Önnel szoros kapcsolatban lévőket az alábbiakra:

- Kerüljék az Ön testnedveivel és az injekciók beadási helyével való közvetlen érintkezést.
- A kötéscsere alatt viseljenek kesztyűt.

Ha az Önnel szoros kapcsolatban lévő személy véletlenül Imlygic-kel érintkezik, tisztítsa meg az érintett testfelületét szappanos vízzel és/vagy fertőtlenítőszerrel. Ha a herpeszfertőzés okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek nála, kérje meg, hogy lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Herpeszes elváltozás (hólyag vagy fekély) gyanúja esetén a betegek vagy a szoros kapcsolatban lévő személyek kérhetnek kontrollvizsgálatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjától a fertőzés további jellemzőinek megállapítása érdekében. Ezt beszélje meg kezelőorvosával.

Ha a szoros kapcsolatban lévő személy terhes, legyengült immunrendszerű vagy újszülött

Gondoskodjon arról, hogy terhes vagy gyengült immunrendszerű személy ne érintse meg az injekciók beadási helyét, a használt kötéseket és a tisztításhoz használt anyagokat. A használt kötéseket és a tisztításhoz használt anyagokat újszülöttektől elzárva kell tartani.

Herpeszfertőzés

Az Imlygic-kel végzett kezelés alatt vagy után ajakherpesz vagy súlyosabb herpeszvírus-fertőzés alakulhat ki. Az Imlygic-kezeléssel összefüggésben fellépő jelek és tünetek ugyanazok lehetnek, mint herpeszvírus fertőzés esetén, beleértve, de nem kizárólagosan: fájdalom, égő vagy bizsergő érzés egy száj környéki, a nemi szerveken, az ujjakon vagy fülön megjelenő hólyagban, szemfájdalom, fényérzékenység, szemváladékozás vagy homályos látás, a kar vagy a láb gyengesége, rendkívüli kábultság (álomosság), és szellemi zavartság. Ha ezeket a jeleket vagy bármilyen új tüneteket észlel, a vírus másokra való átvitelének megakadályozása érdekében be kell tartania a szokásos higiéniai előírásokat. Herpeszes elváltozás (hólyag vagy fekély) gyanúja esetén a betegek vagy a szoros

kapcsolatban lévő személyek kérhetnek kontrollvizsgálatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjától a fertőzés további jellemzőinek megállapítása érdekében. Ezt beszélje meg kezelőorvosával.

Fertőzés és lassú sebgógyulás az injekció beadási helyén

Az Imlygic fertőzést okozhat az injekció beadásának helyén. Fertőzés jele és tünete lehet a fájdalom, bőrpír, melegségérzet, duzzanat, váladékozás vagy fekély kialakulása, láz és hidegrázás. Lehetséges, hogy az injekció beadási helye a szokásosnál lassabban gyógyul. Tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalná.

Autoimmun reakciók

Az Imlygic autoimmun reakciót válthat ki (a szervezet immunrendszere túl erősen reagál). Néhány betegnél, akit ezzel a gyógyszerrel kezeltek, vesegyulladás (glomerulonefritisz), a vérerek szűkülete vagy elzáródása (vaszkulitisz), tüdővízenyő (pneumonitisz), súlyosbodó pikkelyes bőrhámlás (pikkelysömör) és festékhányos bőrterületek (vitiligo) alakult ki. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már volt autoimmun betegsége.

Plazmocitóma

Az Imlygic hatására daganatos fehérvérsejtek gyűlhetnek fel az injekció helyén vagy közelében (plazmocitóma). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már volt vérképzőszervi daganatos betegsége, például mielóma multiplexe.

Légzési nehézség

Ha daganat van a nyakán, lehetséges, hogy kezelőorvosa figyelmeztetni fogja, hogy a kezelés során a légutak összeszűkülését tapasztalhatja.

Ha nem volt korábban herpeszfertőzése

Ha még sohasem volt herpeszfertőzése, nagyobb valószínűséggel alakulhat ki Önnél láz, hidegrázás és influenzaszerű betegség a kezelés első 6 injekciós kúrájának időszakában.

Gyermekek és serdülők

Az Imlygic alkalmazását közvetlenül injekciózható, előrehaladott, nem központi idegrendszeri tumorokban szenvedő 7 és ≤ 21 év közötti gyermekek, serdülők és fiatal felnőttek körében vizsgálták. Az Imlygic alkalmazását 7 év alatti gyermekek körében nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Imlygic

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, például ha a herpeszfertőzés kezelésére és megelőzésére aciklovirt szed. Az aciklovir és más vírusellenes kezelések csökkenthetik az Imlygic hatását.

Terhesség és szoptatás

Kérje ki a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, ha:

- fennáll Önnél a terhesség lehetősége; vagy
- gyermeket szeretne.

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy az Imlygic megfelelő-e Önnek.

Ha Ön terhes vagy szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Az Imlygic károsíthatja a magzatot.

A fogamzóképes korú nőknek az Imlygic-kezelés során hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség elkerülése érdekében. Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Nem ismert, hogy az Imlygic kiválasztódik-e az anyatejbe. Fontos, hogy tájékoztassa a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne. A gondozását végző egészségügyi szakember ezután segít majd Önnek eldönteni, hogy a szoptatást vagy az Imlygic alkalmazását kell-e abbahagynia, figyelembe véve a szoptatás gyermekeire, valamint a kezelés anyára gyakorolt kedvező hatását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Imlygic-kezelés során többek között szédülést vagy zavartságot tapasztalhat. Ez ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Amíg nem biztos abban, hogy a gyógyszer nem befolyásolja hátrányosan ebbéli képességeit, legyen elővigyázatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépet kezel.

Az Imlygic nátriumot és szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 7,7 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,4%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 20 mg szorbitot tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként.

3. Hogyan kell alkalmazni az Imlygic-et?

Ezt a gyógyszert egészségügyi intézményben, egészségügyi szakember felügyelete alatt adják be. Az ajánlott első adag legfeljebb 4 ml Imlygic 10^6 (1 millió) PFU/ml koncentrációban. Az összes további adag legfeljebb 4 ml Imlygic 10^8 (100 millió) PFU/ml koncentrációban.

A gondozását végző egészségügyi szakember közvetlenül a daganat(ok)ba fecskendezi be a gyógyszert tű és fecskendő használatával. A második injekcióra 3 héttel az első injekció után kerül sor. Utána 2 hetente kap injekciót mindaddig, amíg még van daganata.

A gondozását végző egészségügyi szakember dönti el, hogy melyik daganat(ok)ba adja be a készítményt; lehetséges, hogy nem mindegyikbe. A meglévő daganata(i) növekedhetnek és újak is kialakulhatnak az Imlygic-kezelés folyamán.

Várhatóan legalább 6 hónapig vagy tovább tart az Imlygic-kezelés.

Ha kimarad egy Imlygic-adag

Fontos, hogy elmenjen minden megbeszélt időpontra, hogy megkaphassa a gyógyszert. Ha elmulaszt egy alkalmat, kérjen új időpontot a gondozását végző egészségügyi szakembertől, hogy megkaphassa a következő adagot.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Megelőzheti a baktérium által okozott fertőzést (cellulitist) az injekció beadási helyén, ha tisztán tartja és bekötözi a sebeket.

Az Imlygic-kel kezelt betegeknél tapasztaltak influenzaszerű betegséget, lázat és hidegrázást. E tünetek rendszerint elmúlnak a kezelés utáni 72 órán belül.

Az Imlygic-kezelésben részesülő betegeknél az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- A szövetek duzzanata (perifériás ödéma)
- Fejfájás
- Köhögés
- Hányás, hasmenés, székrekedés, hányinger
- Izomfájdalom (mialgia), fájdalmas/duzzadt ízületek (artralgia), végtagfájdalom
- Influenzaszerű megbetegedés, láz, hidegrázás, fáradtság, fájdalom
- Fájdalom, bőrpír, vérzés, duzzanat, gyulladás, nedvezés, váladékozás és melegségérzet az injekció beadási helyén

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Baktérium által okozott fertőzés (cellulitisz), ajakherpesz
- Daganatos fájdalom, elfertőződött daganat
- Fáradtság, fejfájás, szédülés és sápadtság (alacsony vörösvértestszám – vérszegénység, anémia)
- Immunrendszert érintő mellékhatások:
 - láz, fáradtság, fogyás, izom- és ízületi fájdalom (az érfalak gyulladásos szűkülete vagy elzáródása – vaszkulitisz)
 - légszomj, köhögés, fáradtság, étvágytalanság, akaratlan fogás (a tüdőszövet gyulladása – pneumonitisz)
 - a száraz, vörös és ezüstös pikkelyekkel borított bőrfoltok növekedése (a bőrhámlás fokozódása – súlyosbodó pszoriázis)
 - rózsaszínű vagy kóla színű vizelet, habos vizelet, magas vérnyomás, folyadékretenció (vesegyulladás – glomerulonefritisz)
- Kiszáradás
- Zavartság, szorongás, depresszió, szédülés, alvászavar (álmatlanság)
- Fájdalmas fül, torok, has, ágyék, hát és hónalj
- Gyorsabb nyugalmi szívverés (tahikardia)
- Fájdalom, duzzanat, melegségérzet és érzékenység a lábban vagy a karban, egy vénában kialakult vérrög következtében (mélyvénás trombózis), magas vérnyomás (hipertónia), kipirulás
- Légszomj (nehézlégzés), felső légúti fertőzés
- Kellemetlen érzés a hasban (hasi diszkomfort)
- Festékhányos bőrterületek (vitiligó), bőrkiütés, gyulladt bőr (dermatitisz)
- Általános rossz közérzet
- Fogyás
- Sebbel kapcsolatos szövődmények, sebváladékozás, véraláfutás, fájdalom a beavatkozás után

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fertőzés a beszúrás helyén
- Rákos fehérvérsejtek daganata, amely az injekció beadási helyénél vagy annak közelében növekszik (plazmocitóma)
- Herpesz által okozott szemfertőzés (herpeszes szaruhártyagyulladás)
- A légutak beszűkülése (obstruktív légúti betegség)
- Allergiás reakció (túlérzékenység)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imlygic-et tárolni?

Az Imlygic tárolásáról az Önt ellátó egészségügyi intézmény munkatársai gondoskodnak.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Fagyaszttva, -90 °C és -70 °C között tárolandó és szállítandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Ez a gyógyszer géntechnológiával módosított organizmusokat tartalmaz. Tartsa be a helyi előírásokat.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imlygic?

- A készítmény hatóanyaga a talimogén laherparepvek.
Minden injekciós üvegből 1 ml oldat nyerhető ki, melynek névleges koncentrációja 1×10^6 (1 millió) plak-képző egység (PFU) milliliterenként vagy 1×10^8 (100 millió) PFU milliliterenként.
- Egyéb összetevők: dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, mio-inozit, szorbit (E420), injekcióhoz való víz (lásd 2 pont).

Milyen az Imlygic külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imlygic tiszta vagy félig áttetsző (10^6 PFU/ml), illetve félig áttetsző vagy opálos (10^8 PFU/ml) folyadék. Kiszerezése: 1 ml tartósítószermentes oldat (klorobutil elasztomer) dugóval, (alumínium) zárral és lepatintható (polipropilén) kupakkal ellátott, egyszer használatos (cikloolefin polimer műanyag) injekciós üvegben.

Az injekciós üveg kupakja színkóddal jelöli a hatáserősséget: a 10^6 PFU/ml-es kiszerezés világoszöld, a 10^8 PFU/ml-es pedig királykék.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ez a gyógyszer géntechnológiával módosított organizmusokat tartalmaz. A talimogén laherparepvek előkészítése és alkalmazása közben viseljen személyi védőfelszerelést (pl. védőruhát vagy laboratóriumi köpenyt, védőszemüveget vagy arcvédőt és kesztyűt).

A gyógyszer beadása után váltson kesztyűt, mielőtt felhelyezné a fedőkötést az injekciók beadási helyére. Alkoholos törlőkendővel törölje le a fedőkötés külső felületét. Javasolt mindenkor légmentesen záró és vízhatlan kötéssel fedni az injekciók helyét, amennyiben lehetséges.

Az Imlygic injekciós üvegek felolvasztása

- Felhasználás előtt szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) tartva olvassza fel a fagyasztott injekciós üvegeket, amíg az Imlygic folyékonnyá nem válik. A környezeti hőmérséklettől függően várhatóan 30–70 percbe telik, amíg az injekciós üveg teljes tartalma felolvad. Óvatosan forgassa körbe-körbe. NEM szabad rázni!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegek a beadásig az eredeti dobozban olvasztandók fel és tárolandók.

Felolvasztás után

- Felolvasztás után az Imlygic amilyen hamar csak lehet, kerüljön beadásra.
- A felolvasztott Imlygic 2 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, fénytől védve, az eredeti injekciós üvegben, fecskendőben vagy az eredeti injekciós üvegben, majd azt követően fecskendőben tárolva stabil marad. Az 1. és 2. táblázatban megadott tárolási időket nem szabad túllépni.
- Ha a felolvasztott Imlygic-et az eredeti injekciós üvegben, majd azt követően fecskendőben tárolják:
 - ugyanazt a hőmérsékleti tartományt kell fenntartani a beadásig történő tárolás ideje alatt.
 - a fecskendőben, szobahőmérsékleten 25 °C-ig történő tárolás ideje nem haladhatja meg a 2 órát a 10⁶ (1 millió) PFU/ml injekció esetében és a 4 órát a 10⁸ (100 millió) PFU/ml injekció esetében (lásd 1. táblázat).

- a maximális kumulatív tárolási idő (az injekciós üvegben történő tárolás, plusz a fecskendőben való tárolás nem haladhatja meg a 2. táblázatban feltüntetett időtartamokat.
- Felolvasztás után nem szabad újra lefagyasztani az Imlygic-et. Az injekciós üvegben vagy a fecskendőben az alább megadott időnél tovább tárolt felolvasztott Imlygic-et meg kell semmisíteni.

1. táblázat – A felolvasztott Imlygic maximális tárolási ideje fecskendőben

	10⁶ (1 millió) PFU/ml	10⁸ (100 millió) PFU/ml
2 °C – 8 °C	8 óra	8 óra
maximum 25 °C	2 óra	4 óra

2. táblázat – Maximális kumulatív tárolási idő (tárolási idő injekciós üvegben, plusz tárolási idő fecskendőben) felolvasztott Imlygic esetén

	10⁶ (1 millió) PFU/ml	10⁸ (100 millió) PFU/ml
2 °C – 8 °C	24 óra	1 hét (7 nap)
maximum 25 °C	12 óra	24 óra

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.