

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imlygic 10⁶ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām
Imlygic 10⁸ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Talimogēna laherparepveks (*Talimogene laherparepvec*) ir novājināts herpes simplex 1. tipa vīruss (HSV-1), kas iegūts ar 2 gēnu (ICP34.5 un ICP47) funkcionālu delēciju un cilvēka granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošā faktora (*GM-CSF – granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) kodējošas sekvenses ievietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Talimogēna laherparepveks tiek producēts Vero šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Imlygic 10⁶ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 1 ml Imlygic izlietojamā tilpuma ar nominālo koncentrāciju 1 x 10⁶ (1 miljons) plakus veidojošo vienību (PVV)/ml.

Imlygic 10⁸ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 1 ml Imlygic izlietojamā tilpuma ar nominālo koncentrāciju 1 x 10⁸ (100 miljoni) plakus veidojošo vienību (PVV)/ml.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 1 ml flakons satur 7,7 mg nātrija un 20 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Imlygic 10⁶ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām

Dzidrs līdz daļēji caurspīdīgs šķidrums pēc atkausēšanas no sasaldētā agregātstāvokļa.

Tas var saturēt baltas, redzamas, dažādas formas vīrusu saturošas daļiņas.

Imlygic 10⁸ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām

Daļēji caurspīdīgs līdz necaurspīdīgs šķidrums pēc atkausēšanas no sasaldētā agregātstāvokļa.

Tas var saturēt baltas, redzamas, dažādas formas vīrusu saturošas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imlygic ir paredzēts pieaugušu pacientu, kuriem ir nerezecējama melanoma ar reģionālām vai distālām metastāzēm (IIIB, IIIC un IVM1a stadija) bez kaulu, smadzeņu, plaušu vai citu orgānu iesaistes, ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar talimogēna laherparepveku jāuzsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam ar pieredzi vēža ārstēšanā.

Ar Imlygic ārstētiem pacientiem ir jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte un jāinformē par ārstēšanas riskiem (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Devas

Imlygic piegādā vienreizējas lietošanas flakonos pa 1 ml katrā, divās atšķirīgās koncentrācijās:

- 10^6 (1 miljons) PVV/ml – tikai sākuma devai;
- 10^8 (100 miljoni) PVV/ml – visām turpmākajām devām.

Kopējam injekcijas tilpumam katrā ārstēšanas vizītē jābūt ne vairāk kā 4 ml. Sākotnējā ieteicamā deva ir ne vairāk kā 4 ml Imlygic 10^6 (1 miljons) PVV/ml koncentrācijā. Turpmākās devas jāievada līdz 4 ml Imlygic 10^8 (100 miljonu) PVV/ml koncentrācijā.

Ieteicamā devu shēma norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā devu shēma

Ārstēšanas vizīte	Ārstēšanas intervāls	Maksimālais kopējais injekcijas tilpums	Devas koncentrācijas	Injicējamo bojājumu prioritātes noteikšana
Sākotnējā	-	Līdz 4 ml	10^6 (1 miljons) PVV/ml	<ul style="list-style-type: none">• Vispirms injicē lielākajā(-os) bojājumā(-os)• Atlikušo bojājumu injekcijas prioritāti nosaka, pamatojoties uz bojājuma lielumu, līdz sasniegts maksimālais injekcijas tilpums
Otrā	3 nedēļas pēc sākotnējās ārstēšanas	Līdz 4 ml	10^8 (100 miljoni) PVV/ml	<ul style="list-style-type: none">• Vispirms injicē visos jaunajos bojājumos (bojājumi, kas var būt attīstījušies kopš sākotnējās ārstēšanas)• Atlikušo bojājumu injekcijas prioritāti nosaka, pamatojoties uz bojājuma lielumu, līdz sasniegts maksimālais injekcijas tilpums

Ārstēšanas vizīte	Ārstēšanas intervāls	Maksimālais kopējais injekcijas tilpums	Devas koncentrācijas	Injicējamo bojājumu prioritātes noteikšana
Visas turpmākās vizītes (ieskaitot atsākšanu)	2 nedēļas pēc iepriekšējās ārstēšanas	Līdz 4 ml	10 ⁸ (100 miljoni) PVV/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Vispirms injicē visos jaunajos bojājumos (bojājumi, kas var būt attīstījušies kopš sākotnējās ārstēšanas) • Atlikušo bojājumu injekcijas prioritāti nosaka, pamatojoties uz bojājuma lielumu, līdz sasniegts maksimālais injekcijas tilpums

Imlygic devas tilpuma noteikšana (uz bojājumu)

Katrā bojājumā injicējamais tilpums ir atkarīgs no bojājuma lieluma, un tas jānosaka saskaņā ar 2. tabulu. Katrā ārstēšanas reizē kopējais injekcijas tilpums nedrīkst pārsniegt 4 ml.

2. tabula. Imlygic injekcijas tilpuma izvēle, pamatojoties uz bojājuma lielumu

Bojājuma lielums (visgarākā dimensija)	Imlygic injekcijas tilpums
> 5 cm	līdz 4 ml
No > 2,5 cm līdz 5 cm	līdz 2 ml
No > 1,5 cm līdz 2,5 cm	līdz 1 ml
No > 0,5 cm līdz 1,5 cm	līdz 0,5 ml
≤ 0,5 cm	līdz 0,1 ml

Pirms atbildes reakcijas sasniegšanas pacientiem var palielināties esošā(-o) bojājuma(-u) izmērs vai rasties jauni bojājumi. Kamēr vien ir atlicis(-kuši) injicējamais(-mie) bojājums(-i), Imlygic jāturpina lietot vismaz 6 mēnešus, ja vien ārsts neuzskata, ka pacientam nav ieguvuma no ārstēšanas ar Imlygic vai ka nepieciešama cita ārstēšana.

Ārstēšanu ar Imlygic var atsākt, ja pēc pilnīgas atbildes reakcijas rodas jauni bojājumi un ārsts uzskata, ka pacientam būs ieguvums no ārstēšanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama ≥ 65 gadus veciem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu un nieru darbības traucējumi

Klīniskie pētījumi, lai novērtētu aknu vai nieru darbības traucējumu ietekmi uz talimogēna laherparepveku farmakokinētiku, nav veikti. Tomēr pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Imlygic drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Imlygic jāievada injekcijas veidā ādas, zemādas un/vai mezglu bojājumos, kas ir redzami, sataustāmi vai nosakāmi ar ultraskaņas palīdzību.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Sagatavojot un ievadot talimogēna laherparepveku, jālieto individuālās aizsardzības līdzekļi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir imūnās sistēmas nomākums vai grūtniecība, nedrīkst ievadīt Imlygic un nedrīkst nonākt tiešā saskarē ar injekcijas vietu(-ām) vai ārstēto pacientu ķermeņa šķidrumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ievērojiet turpmāk minētos norādījumus, lai sagatavotu un pacientiem ievadītu Imlygic.

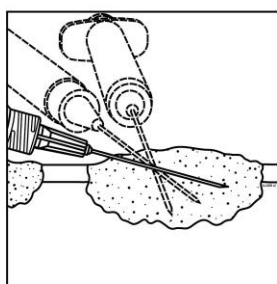
Pirms injekcijas

- Atkausējiet Imlygic flakonu(-us) istabas temperatūrā. Atkausētos flakonus drīkst uzglabāt pirms ievadīšanas (skatīt 6.3. apakšpunktu). Informāciju par rīkošanos ar atkausētajiem flakoniem skatīt 6.6. apakšpunktā.
- Aseptiski ievelciet vēlamo Imlygic daudzumu no flakona šļircē. Ieteicama 22.–26. izmēra adata.
- Injekcijas vietu var apstrādāt ar vietējās anestēzijas līdzekli. Injicējamo anestēzijas līdzekli var injicēt ap bojājuma perifēriju, bet nedrīkst injicēt tieši bojājumā.
- Notīriet bojājumu un apkārtējo laukumu ar spirta tamponu un ļaujiet nožūt.

Injekcija

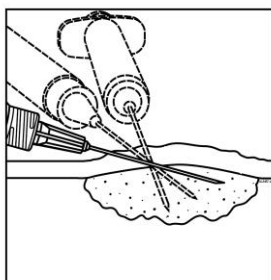
- Injicējiet Imlygic ādas, zemādas un/vai mezglu bojājumos, kas ir redzami, palpējami vai nosakāmi ar ultraskaņas palīdzību.
- Nosakiet injekcijas tilpumu katram bojājumam, izmantojot iepriekš norādīto 2. tabulu.
- Izmantojot vienu ievadīšanas vietu, injicējiet Imlygic vairākos virzienos, cik tālu sniedzas adatas radiālā pieejamība bojājumam, lai panāktu vienmērīgu un pilnīgu izkliedi. Ja bojājums ir lielāks nekā adatas radiālā sasniedzamība, var izmantot vairākas ievadīšanas vietas.

Ādas bojājumi



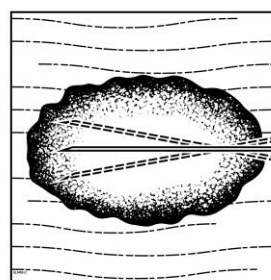
1. attēls.
Injekcijas veikšana ādas bojājumos

Zemādas bojājumi



2. attēls.
Injekcijas veikšana zemādas bojājumos

Mezglu bojājumi



3. attēls.
Injekcijas veikšana mezglu bojājumos

- Bojājuma vietā izkliedējiet Imlygic vienmērīgi un pilnīgi, pavelkot adatu atpakaļ un neizvelkot adatu no bojājuma vietas. Mainiet adatas virzienu tik reizi, cik nepieciešams, kamēr būs injicēts devas atlikums. Turpiniet, līdz visa deva ir vienmērīgi un pilnīgi izkliedēta.
- Izvelkot adatu no bojājuma, dariet to lēnām, lai izvairītos no Imlygic noplūdes vai izšķīstīšanās ievadīšanas vietā.

- Atkārtojiet šīs darbības citos bojājumos, kuros jāveic injekcija. Izmantojiet jaunu adatu katru reizi, kad adata tiek pilnībā izvilka no bojājuma un katru reizi, kad injekcija tiek veikta jaunā bojājumā.

Pēc injekcijas

- Injekcijas vietai piespiediet sterilu marli vismaz 30 sekundes.
- Nofīrieties injekcijas vietu un apkārtesošo laukumu ar spirtu un pārklājiet injekcijas vietu ar absorbējošu tamponu un sausu spiedošu pārsēju.

4.3. Kontrindikācijas

- Pacienti ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu (talimogēna laherparepveku) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar smagu imūnās sistēmas nomākumu (piemēram, pacienti ar smagu iedzimtu vai iegūtu šūnu un/vai humorālu imūndeficītu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Iepriekš ārstēti pacienti

Informācija par Imlygic efektivitāti pašreizējā otrās vai vēlākas izvēles ārstēšanas shēmās ir ierobežota.

Diseminēta herpes infekcija

Ir ziņots par diseminētu herpes infekciju, tostarp nopietniem diseminētas herpes infekcijas gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Imlygic (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Imlygic nav pētīts pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu. Pamatojoties uz epidemioloģiskajiem datiem, paaugstināts diseminētas herpes infekcijas risks var rasties pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu (piemēram, pacientiem ar HIV/AIDS, leikozi, limfomu, vispārēju mainīgu imūndeficītu vai pacientiem, kuriem nepieciešama pastāvīga lielu devu steroīdu vai citu imūno sistēmu nomācošu līdzekļu lietošana). Pirms Imlygic lietošanas pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu apsveriet ārstēšanas riskus un ieguvumus.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, pacientiem ar smagu imūnās sistēmas nomākumu var būt paaugstināts diseminētas herpes infekcijas risks, un tos nedrīkst ārstēt ar Imlygic (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Nejauša Imlygic iedarbība

Nejauša iedarbība var izraisīt Imlygic pārnesanu un herpes infekciju. Veselības aprūpes speciālistiem un personām ar ciešu saskari (piemēram, ģimenes locekļiem, aprūpētājiem, dzimumpartneriem vai personām, kas guļ tajā pašā gultā) jāizvairās no tiešas saskares ar ārstēto pacientu injicētiem bojājumiem vai ķermeņa šķidrumiem visā ārstēšanas laikā un līdz 30 dienām pēc pēdējās ārstēšanas devas ievadīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāziņots par nejaušu adatas ieduršanos un izšķļakstīšanos sagatavošanas un ievadīšanas laikā.

Personas, kurām ir cieša saskare – grūtnieces vai personas ar imūnās sistēmas nomākumu nedrīkst nomainīt pacienta pārsēju vai tīrīt injekcijas vietu. Grūtnieces, jaundzimušos un personas ar imūnās sistēmas nomākumu nedrīkst pakļaut iespējami piesārņoto materiālu iedarbībai.

Veselības aprūpes speciālistiem jānodrošina, ka pacienti spēj izpildīt prasību nosegt injekcijas vietu ar spiedošu pārsēju (skatīt 6.6. apakšpunktu). Pacienti arī ir jāiesaka izvairīties no pieskaršanās injekcijas vietai vai kasīšanas, jo tas var izraisīt netīšu Imlygic pārvietošanu uz citām ķermeņa zonām vai personām, kurām ir cieša saskare ar pacientu.

Lai gan nav zināms, vai Imlygic var pārnest dzimumkontakta ceļā, ir zināms, ka savvaļas tipa HSV-1 var pārnest dzimumkontakta ceļā. Pacienti jāiesaka lietot lateksa prezervatīvu dzimumkontakta laikā, lai novērstu iespējamu Imlygic pārnesumu. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi, lai novērstu grūtniecību ārstēšanas laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Aprūpētājiem jāiesaka valkāt aizsargcimdus, palīdzot pacientiem uzlikt vai nomainīt spiedošu pārsēju, un ievērot drošības pasākumus iznīcinot izmantoto pārsēju un tīrīšanas materiālus (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Nejaušas Imlygic iedarbības gadījumā iedarbībai pakļautajām personām jāievēro 6.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi. Ja attīstās herpes infekcijas pazīmes vai simptomi, skartajām personām jāsazinās ar savu veselības aprūpes speciālistu. Gadījumā, ja rodas aizdomas par herpētiskiem bojājumiem, pacienti, personas, ar kurām pacientiem ir cieša saskare, vai veselības aprūpes speciālisti var veikt papildu testēšanu, ko nodrošina reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai noskaidrotu infekcijas raksturu.

Herpes infekcija ar Imlygic ārstētiem pacientiem

Ar Imlygic ārstētiem pacientiem ziņots par herpes infekcijām (ieskaitot (bet ne tikai) herpes un herpes keratītu) un nopietniem diseminētās herpes infekcijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Paredzams, ka vietējas vai sistēmiskas infekcijas simptomi, kas iespējami saistīti ar Imlygic, būs līdzīgi savvaļas tipa HSV-1 infekciju izraisītiem simptomiem.

Zināms, ka personām ar savvaļas tipa HSV-1 infekciju ir simptomātiskas herpes infekcijas risks mūža garumā latentas savvaļas tipa HSV-1 reaktivācijas dēļ. Jāņem vērā simptomātiska herpes infekcija iespējamās Imlygic reaktivācijas dēļ.

Pacientiem, kuriem attīstās herpes infekcijas, jāiesaka ievērot standarta higiēnas pasākumus, lai novērstu vīrusu pārnesumu.

Talimogēna laherparepveks ir jutīgs pret aciklovīru. Pirms aciklovīra vai citu pretvīrusu līdzekļu lietošanas, kas paredzēti herpes infekcijas ārstēšanai, ir jāapsver ārstēšanas ar Imlygic riski un ieguvumi. Šie līdzekļi var traucēt ārstēšanas efektivitāti, ja tos ievada sistēmiski vai lokāli tieši injekcijas vietā.

Informācija par herpētiskiem bojājumiem ir norādīta pacienta brīdinājuma kartiņā.

Celulīts injekcijas vietā

Pēc ārstēšanas ar Imlygic var būt nekroze vai audzēja audu čūlošanās. Ziņots par celulītu un sistēmisku bakteriālu infekciju. Ieteicama rūpīga brūces kopšana un piesardzības pasākumi infekcijas novēršanai, īpaši, ja audu nekroze izraisa vaļējas brūces.

Traucēta dzišana injekcijas vietā

Klīniskajos pētījumos ziņots par traucētu dzišanu injekcijas vietā. Imlygic var paaugstināt traucētas dzišanas risku pacientiem ar pamatslimības riska faktoriem (piemēram, iepriekšēju injekcijas vietas apstarojumu vai bojājumiem vāji vaskularizētās zonās).

Ja attīstās pastāvīga infekcija vai aizkavēta dzišana, jāapsver Imlygic riski un ieguvumi pirms ārstēšanas turpināšanas.

Imūnmediētie notikumi

Klīniskajos pētījumos ar Imlygic ārstētiem pacientiem ziņots par imūnmediētiem notikumiem, ieskaitot glomerulonefrītu, vaskulītu, pneimonītu, psoriāzes paasināšanos un vitiligo.

Pacientiem ar autoimūnu pamatslimību vai pirms ārstēšanas turpināšanas pacientiem, kuriem attīstās imūnmediētie notikumi, jāapsver Imlygic riski un ieguvumi pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Plazmacitoma injekcijas vietā

Ziņots par plazmacitomu injekcijas vietas tuvumā pēc Imlygic ievadīšanas. Pacientiem ar multiplo mielomu vai kuriem ārstēšanas laikā attīstās plazmacitoma, jāapsver Imlygic riski un ieguvumi.

Elpceļu obstruktīvi traucējumi

Ziņots par elpceļu obstruktīviem traucējumiem pēc ārstēšanas ar Imlygic. Injicējot bojājumus tuvu galvenajiem elpceļiem, jāievēro piesardzība.

HSV-1 seronegatīvi pacienti

Pacientiem, kuri sākumā bija HSV-1 seronegatīvi, ziņots par lielāku drudža, drebuļu un gripai līdzīgas slimības sastopamību, salīdzinot ar tiem, kas sākumā bija HSV-1 seropozitīvi, īpaši pirmo 6 ārstēšanas kursu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu asiņošana, ko izraisa transkutāni intrahepatisks ievadīšanas veids

Imlygic nav indicēts transkutāni intrahepatiskai ievadīšanai. Klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu asiņošanas gadījumiem, kas izraisīja hospitalizāciju un nāvi pacientiem, kuri saņēma transkutānas intrahepatiskas Imlygic injekcijas.

Visi pacienti

Šīs zāles satur 20 mg sorbīta katrā 1 ml flakonā. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Šīs zāles satur 7,7 mg nātrija katrā 1 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar Imlygic nav veikti. Aciklovīrs un citi pretvīrusu līdzekļi var traucēt ārstēšanas efektivitāti, ja tos ievada sistēmiski vai lokāli tieši injekcijas vietā. Pirms aciklovīra vai citu pretvīrusu līdzekļu, kas paredzēti herpes infekcijas ārstēšanai, lietošanas, ir jāapsver ārstēšanas ar Imlygic riski un ieguvumi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi, lai izsargātos no grūtniecības ārstēšanas laikā.

Visiem pacientiem jāiesaka lietot lateksa prezervatīvu seksuāla kontakta laikā, lai izvairītos no iespējamās Imlygic pārnesšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Atbilstoši un labi kontrolēti talimogēna laherparepveka pētījumi grūtniecēm nav veikti.

Ja grūtniecei ir savvaļas tipa HSV-1 infekcija (primāra vai reaktivēta), pastāv iespēja, ka vīruss šķērsos placentāro barjeru, un arī pārnesšanas risks dzemdību laikā vīrusa izplatīšanās dēļ. Savvaļas tipa HSV-1 infekcijas ir bijušas saistītas ar nopietnām blakusparādībām, ieskaitot vairāku orgānu mazspēju un nāvi, ja auglis vai jaundzimušais saskaras ar savvaļas tipa herpes infekciju. Lai gan pašlaik nav klīnisku datu par talimogēna laherparepveka infekciju grūtniecēm, var būt risks auglim vai jaundzimušajam, ja talimogēna laherparepveks darbojas tādā pašā veidā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota ietekme uz embriju un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no talimogēna laherparepveka lietošanas grūtniecības laikā.

Var rasties ļaundabīgas melanomas transplacentāras metastāzes. Tā kā talimogēna laherparepveks ir izstrādāts, lai iekļūtu un replicētos audzēja audos, pastāv risks, ka talimogēna laherparepveks, kas no audzēja audiem šķērsojis placentu, iedarbosies uz augli.

Ja Imlygic lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība zāļu lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim un/vai jaundzimušajam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai talimogēna laherparepveks izdalās cilvēka pienā. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no Imlygic terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie pētījumi talimogēna laherparepveka ietekmes novērtēšanai uz fertilitāti nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Talimogēna laherparepveks maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādu iespējamo blakusparādību kā reibonis un apjukums (skatīt 4.8. apakšpunktu) dēļ pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, līdz viņi ir pārliecināti, ka talimogēna laherparepveks tos negatīvi neietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Imlygic drošums tika izvērtēts galvenajā pētījumā, kur 292 pacienti saņēma vismaz 1 devu Imlygic (skatīt 5.1. apakšpunktu). Imlygic iedarbības ilguma mediāna bija 23 nedēļas (5,3 mēneši). Divdesmit seši (26) pacienti tika pakļauti Imlygic iedarbībai vismaz vienu gadu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ($\geq 25\%$) ar Imlygic ārstētiem pacientiem bija nogurums (50,3%), drebuļi (48,6%), drudzis (42,8%), slikta dūša (35,6%), gripai līdzīga slimība (30,5%) un sāpes injekcijas vietā (27,7%). Kopumā 98% ziņoto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Visbiežākā 3. vai augstākas pakāpes blakusparādība bija flegmona (2,1%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības tika noteiktas, pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās ar Imlygic ārstēti melanomas pacienti, salīdzinot ar GM-CSF, un pieredzi pēcreģistrācijas periodā.

Blakusparādību sastopamība norādīta pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums definēts šādi – ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos melanomas pacientiem un pieredze pēcreģistrācijas periodā

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Celulīts*, herpes infekcijas**
Retāk	Infekcija injekcijas vietā
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži	Sāpes audzējā, inficēts audzējs
Retāk	Plazmacitoma injekcijas vietā*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Perifēra tūska
Bieži	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Imūnmediētie notikumi ^{†*}
Retāk	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Apjukuma stāvoklis, trauksme, depresija, reibonis, bezmiegs
Acu bojājumi	
Retāk	Herpētiskais keratīts
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Ausu sāpes
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Dziļo vēnu tromboze, hipertensija, pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus
Bieži	Aizdusa, orofaringeālas sāpes, augšējo elpceļu infekcija
Retāk	Elpceļu obstruktīvi traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Vemšana, caureja, aizcietējums, slikta dūša
Bieži	Sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Vitiligo, izsitumi, dermatīts
Retāk	Granulomatozs dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs
Bieži	Muguras sāpes, sāpes cirksnī
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Gripai līdzīga slimība*, drudzis, drebuļi, nogurums, sāpes, reakcijas injekcijas vietā [§]
Bieži	Savārgums, sāpes padusēs
Izmeklējumi	
Bieži	Samazināta ķermeņa masa

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži	Brūces komplikācijas, sekrēta izdalīšanās no brūces, kontūzija, procedūras izraisītas sāpes

§ Reakcijas injekcijas vietā ietver: ļoti bieži – sāpes injekcijas vietā, bieži – eritēma injekcijas vietā, asiņošana injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, injekcijas vietas iekaisums, sekrēta izdalīšanās, izdalījumi injekcijas vietā, retāk – siltums injekcijas vietā.

† Imūnmediētie notikumi ietver: retāk – vaskulīts, pneimonīts, psoriāzes paasināšanās un glomerulonefrīts.

* Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

** Herpes infekcijas (tostarp (bet ne tikai) mutes dobuma herpes).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnmediētie notikumi

Galvenajā klīniskajā pētījumā ziņotie imūnmediētie notikumi ietvēra psoriāzes paasināšanās gadījumu pacientam ar psoriāzi anamnēzē, vienu pneimonīta gadījumu pacientam ar autoimūnu slimību anamnēzē, vienu vaskulīta gadījumu un divus glomerulonefrīta gadījumus, no kuriem viens manifestējās kā akūta nieru mazspēja.

Plazmacitoma

Klīniskajos pētījumos novēroja vienu plazmacitomas gadījumu injekcijas vietā pacientam, kuram konstatēja multiplo mielomu.

Celulīts

Galvenajā klīniskajā pētījumā (pētījums 005/05) tika reģistrēti celulīta gadījumi, daži no tiem tika novērtēti kā nopietnas nevēlamās blakusparādības. Tomēr neviens neizraisīja pilnīgu ārstēšanas ar Imlygic pārtraukšanu. Ieteicama rūpīga brūces kopšana un piesardzības pasākumi infekcijas novēršanai, īpaši, ja audu nekroze izraisa vaļējas brūces.

Gripai līdzīgi simptomi

Deviņdesmit procentiem (90%) ar Imlygic ārstēto pacientu bija gripai līdzīgi simptomi. Drudzis, drebuļi, un gripai līdzīga slimība, kas var rasties jebkurā ārstēšanas laikā, parasti izzuda 72 stundu laikā. Par šiem gadījumiem biežāk ziņots pirmo 6 ārstēšanas kursu laikā, īpaši pacientiem, kuri sākumā bija HSV-1 negatīvi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskās pieredzes par Imlygic pārdozēšanu nav. Devas līdz 4 ml 10⁸ PVV/ml koncentrācijā klīniskajos pētījumos tika ievadītas ik pēc 2 nedēļām bez pierādījumiem par devu ierobežojošu toksicitāti. Maksimālā deva, ko var droši ievadīt, nav noteikta. Aizdomu gadījumā par pārdozēšanu vai netīšu intravenozu ievadīšanu pacients jāārstē simptomātiski, piemēram, ar aciklovīru vai citiem pretvīrusu līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu) un, ja nepieciešams, jānozīmē uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju un imūnmodulējošie līdzekļi, ATK kods: L01XX51.

Darbības mehānisms

Talimogēna laherparepveks ir onkolītisks imūnterapijas līdzeklis, kas ir atvasināts no HSV-1. Talimogēna laherparepveks ir modificēts, lai replicētos audzējos un producētu imūnstimulējošu cilvēka olbaltumvielu GM-CSF. Talimogēna laherparepveks izraisa audzēja šūnu nāvi un atbrīvo no audzēja atvasinātus antigēnus. Uzskata, ka kopā ar GM-CSF tas veicinās sistēmisku pretaudzēju imūno atbildes reakciju un efektoru T-šūnu atbildes reakciju. Peles, kurām pēc ārstēšanas bija pilnīga primāro audzēju regresija, bija rezistentas pret turpmāko audzēja atkārtotu implantāciju.

HSV-1 modifikācija par talimogēna laherparepveku ietver ICP34.5 un ICP47 delēciju. Tā kā pretvīrusu imūnās atbildes reakcijas pēc inficēšanas ar talimogēna laherparepveku aizsargā normālās šūnas, pierādīts, ka audzēji ir jutīgi pret bojājumiem un šūnu nāvi no HSV-1 vīrusiem ar ICP34.5 deficītu, ieskaitot talimogēna laherparepveku. ICP47 delēcija novērš antigēnu prezentējošu molekulu lejpupvērsto regulāciju un palielina HSV US11 gēna ekspresiju, tādējādi pastiprinot vīrusu replikāciju audzēja šūnās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums 005/05

Imlygic monoterapijas drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar subkutāni ievadītu GM-CSF izvērtēja 3. fāzes, starptautiskā, atklātā un randomizētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar IIIB, IIIc un IV stadijas melanomu, ko neuzskatīja par ķirurģiski rezecējamu. Iepriekšējā melanomas sistēmiska ārstēšana bija atļauta, bet ne nepieciešama. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvām metastāzēm smadzenēs, kaulos, plašu viscerālu slimību, primāru acu vai gļotādu melanomu, pierādījumiem par imūnsupresiju vai pacienti, kurus ārstē ar sistēmiskiem pretvīrusu līdzekļiem.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu Imlygic, vai GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic ievadīja ar injekciju bojājumā sākotnējā koncentrācijā 10^6 (1 miljons) PVV/ml 1. dienā, kam sekoja 10^8 (100 miljoni) PVV/ml koncentrācija 21. dienā un pēc tam ik pēc 2 nedēļām devā līdz 4 ml. GM-CSF ievadīja subkutāni $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ katru dienu 14 dienas, kam sekoja 14 dienu pārtraukuma periods, atkārtojot intervālus.

Lai ļautu attīstīties vēlīnai imūnmediētai pretvēža iedarbībai, pacientus ārstēja vismaz 6 mēnešus vai līdz brīdim, kad vairs nebija nekādu injicējamu bojājumu. Šajā laikā ārstēšana bija jāturpina, neraugoties uz esošā(-o) bojājuma(-u) izmēra palielināšanos un/vai jauna(-u) bojājuma(-u) rašanos, ja vien pacientam neattīstījās nepanesama toksicitāte vai pētnieks uzskatīja, ka pacienta interesēs ir apturēt ārstēšanu vai uzsākt citu melanomas ārstēšanu. Pēc 6 ārstēšanas mēnešiem pacienti turpināja ārstēšanu līdz klīniski nozīmīgai slimības progresēšanai (t.i., slimības progresēšana, kas saistīta ar funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos un/vai pēc pētnieka domām bija nepieciešama alternatīva ārstēšana). Pacienti, kuriem pēc 12 mēnešu ārstēšanas bija atbildes reakcija, varēja turpināt ārstēšanu līdz papildu 6 mēnešiem. Vidējais (SD) ārstēšanas ilgums terapijai paredzēto pacientu (*ITT – intent to treat*) populācijā bija 15,76 nedēļas (15,79) GM-CSF grupā un 26,83 nedēļas (18,39) Imlygic grupā. Primārais mērķa kritērijs bija ilgstošas atbildes reakcijas rādītājs (*DRR - durable response rate*) [definēts kā pacientu procentuālais īpatsvars ar pilnīgu atbildes reakciju (*CR - complete response*) vai daļēju atbildes reakciju (*PR - partial response*), kas saglabājas nepārtraukti vismaz 6 mēnešus] vienā maskētā centrālā pārskatā. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (*OS - overall survival*), kopējās atbildes reakcijas rādītāju (*ORR - overall response rate*) [*PR + CR*], laiku līdz atbildes reakcijai, atbildes reakcijas ilgumu un laiku līdz terapijas neveiksmei (laiks no randomizācijas līdz pirmajai klīniski nozīmīgai slimības progresēšanas epizodei, kurā nav sasniegta atbildes reakcija pēc progresēšanas notikuma, vai līdz nāvei).

Vidējais vecums bija 63 (diapazons: 22–94) gadi; 26,5% bija vecāki par 65 gadiem un 23,3% bija vecāki par 74 gadiem. Lielākā daļa pacientu, 98%, bija baltās rases. Vīriešu dzimuma pacientu bija 57% no pētījuma populācijas un 70% pacientu sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0. 22% no iesaistītajiem pacientiem bija M1c slimības IV stadija, un 53% pacienti iepriekš bija saņēmuši tādu melanomas terapiju kā ķīmijterapija un citokīnus saturoša imūnterapija papildus ķirurģiskai operācijai, adjuvantai terapijai vai apstarošanai. Kopumā 58% no visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem sākumā bija seropozitīvi attiecībā uz savvaļas tipa HSV-1 un 32,6% bija seronegatīvi; atlikušajiem 9,4% HSV-1 seroloģiskais statuss bija nezināms.

DRR atšķirība starp Imlygic un GM-CSF ITT populācijā bija statistiski nozīmīga (skatīt 4. tabulu) par labu Imlygic.

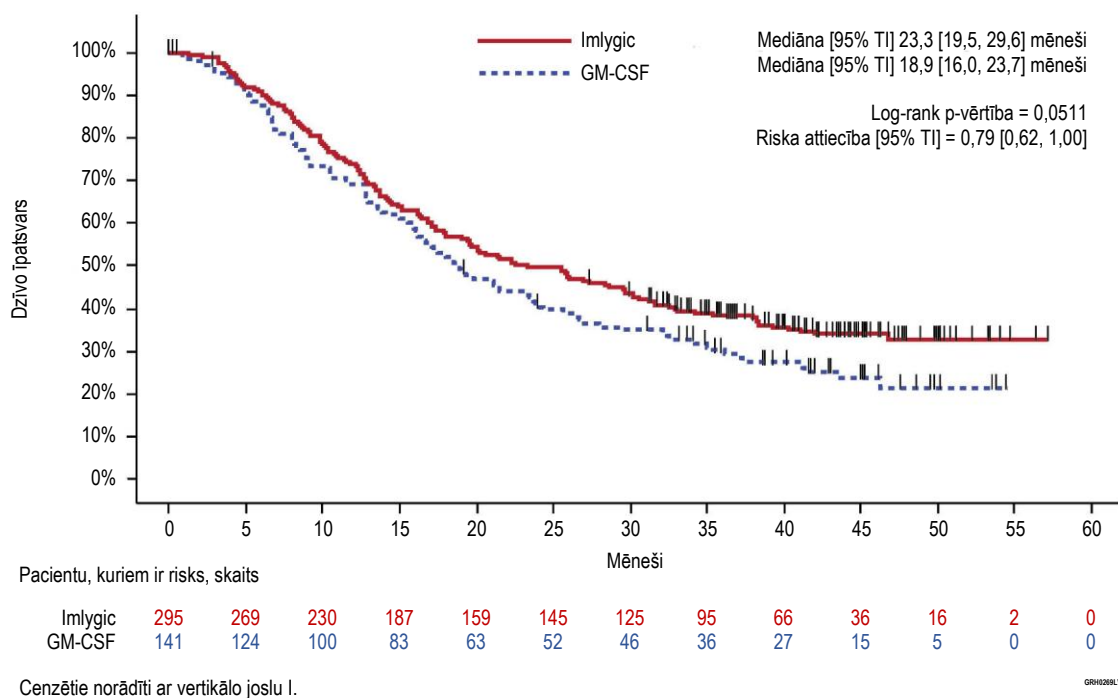
4. tabula. ITT populācijas rezultātu kopsavilkums Imlygic pētījumā 005/05

	Pētījuma mērķa kritērijs	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Ilgstošas atbildes reakcijas rādītājs	Primārs	16,3% (n = 48) (95% TI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% TI: 0,0; 4,5)
		Izredžu attiecība 8,9; (95% TI: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (% CR, % PR)	Sekundārs	26,4% (n = 78) (95% TI: 21,4%; 31,5%) (10,8% CR; 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95% TI: 1,9%; 9,5%) (0,7% CR; 5% PR)
Kopējā dzīvildze	Sekundārs	Mediāna 23,3 (95% TI: 19,5; 29,6) mēneši	Mediāna 18,9 (95% TI: 16,0; 23,7) mēneši
		RA: 0,79; (95% CI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Atbildes reakcijas ilgums (pašreizējā atbildes reakcija pēdējā audzēja izvērtējumā)	Sekundārs	Nav sasniegts (Diapazons: no > 0,0 līdz > 16,8 mēneši)	Mediāna 2,8 mēneši (Diapazons: no 1,2 līdz > 14,9 mēneši)
		RA: 0,46; (95% TI: 0,35; 0,60)	
Laiks līdz atbildes reakcijai (mediāna)	Sekundārs	4,1 mēneši	3,7 mēneši
Laiks līdz ārstēšanas neveiksmei (mediāna)	Sekundārs	8,2 mēneši (95% TI: 6,5; 9,9)	2,9 mēneši (95% TI: 2,8; 4,0)
		RA: 0,42; (95% TI: 0,32; 0,54)	

No pacientiem, kas ārstēti ar Imlygic un kuriem bija atbildes reakcija, 56 (72%) primārās analīzes laikā atbildes reakcija joprojām turpinājās. No pacientiem ar atbildes reakciju 42 (54%) bija esošā(-o) bojājuma(-u) kopējā izmēra $\geq 25\%$ palielināšanās un/vai jauna(-u) bojājuma(-u) rašanās pirms galu galā sasniegtās atbildes reakcijas.

Imlygic sistēmiskās aktivitātes novērtēšanas analīzē 27 no 79 pacientiem (34,2%) bija neviscerālo bojājumu, kuros netika injicēts Imlygic, samazināšanās par $\geq 50\%$, un 8 no 71 pacienta (11,3%) bija neviscerālo bojājumu, kuros netika injicēts Imlygic, samazināšanās par $\geq 50\%$.

4. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne (ITT populācija)



Zāļu drošuma un efektivitātes vispārējas atšķirības gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem pieaugušiem pacientiem netika novērotas.

Izpētes apakšgrupas

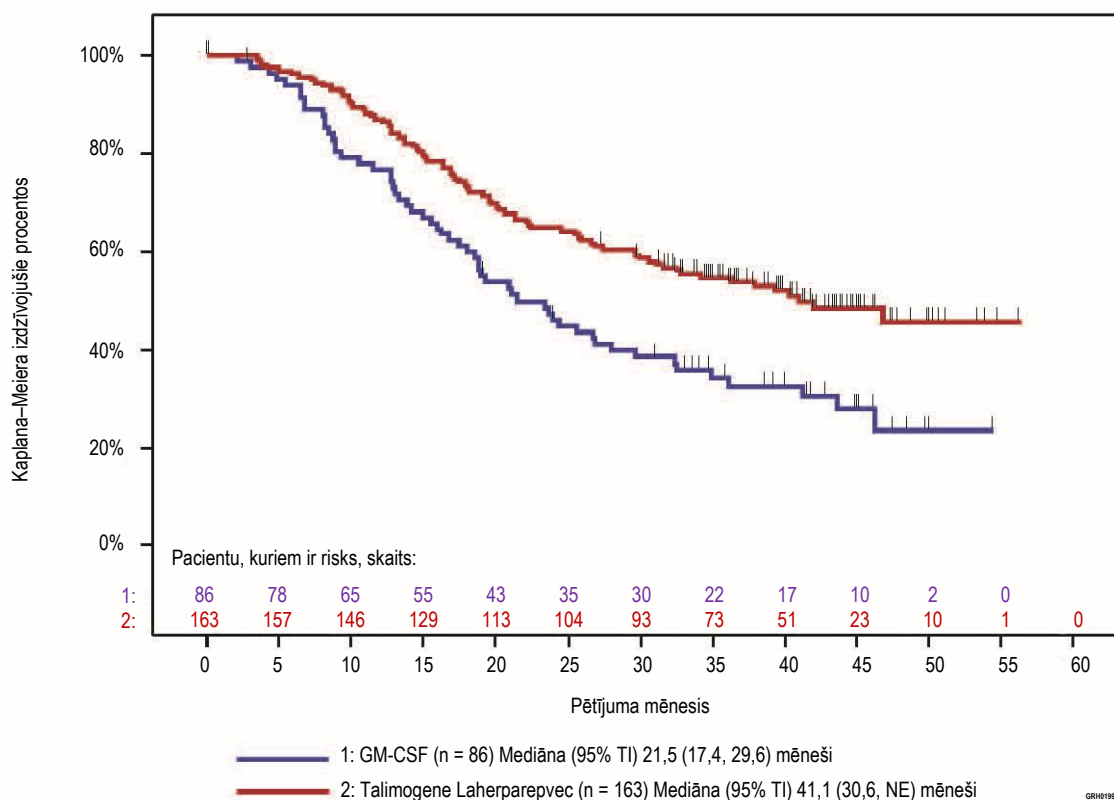
Tika veiktas arī izpētes apakšgrupu *DRR* un kopējās dzīvildzes analīzes atbilstoši slimības stadijai (skatīt 5. attēlu un 5. tabulu). Kaut arī galvenā pētījuma jauda nebija pietiekama, lai novērtētu efektivitāti šajās konkrētajās apakšgrupās, pacientiem bez viscerālas slimības bija lielāks ieguvums no ārstēšanas ar Imlygic nekā pacientiem ar vairāk progresējošu slimību.

5. tabula. Izpētes apakšgrupu analīzes rezultātu kopsavilkums Imlygic 005/05 pētījumā

	<i>DRR</i> (%)		<i>ORR</i> (%)		<i>OS</i> (risks attiecība)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic salīdzinājumā ar GM-CSF
IIIB/IIIC stadija [§] / IVM1a stadija (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57 (95% TI: 0,40; 0,80)
IVM1B/IVM1C stadija [§] (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07 (95% TI: 0,75; 1,52)

[§] Amerikas Apvienotās pretvēža komitejas stadiju definīciju 6. izdevums (*American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging 6th edition*).

5. attēls. IIB/IIIc stadijas/IVM1a stadijas slimības Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes izvērtējums pēc randomizētās ārstēšanas grupas (izpētes apakšgrupu analīze)



Cenzētie norādīti ar vertikālo joslu |
 NE = nav nosakāms.

Saistībā ar analīzes izpētes raksturu un pamatojoties uz esošajiem pierādījumiem nav noteikts, ka Imlygic ir saistīts ar ietekmi uz kopējo dzīvildzi.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Imlygic vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās melanomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Talimogēna laherparepveks ir ģenētiski modificēts un replikācijas kompetents HSV-1 vīruss. Tāpēc tā farmakokinētiku un bioizkliedi nosaka bojājuma injekcijas vieta, audzēja selektīvā replikācija un izdalīšanās no audzēja audiem.

Uzsūkšanās

Talimogēna laherparepveks nonāk šūnās caur HSV-1 receptoriem uz audzējiem un ne-audzēja šūnām pēc lokālas injekcijas audzējos. Tā kā talimogēna laherparepveks tiek injicēts un replicējas audzējā, talimogēna laherparepveka biopieejamība un sistēmiskā koncentrācija neprognozē zāļu vielas aktivitāti, tāpēc tā nav novērtēta.

Biotransformācija/eliminācija

Talimogēna laherparepveks tiek izvadīts, izmantojot vispārējo saimnieka aizsardzības mehānismu (piemēram, autofāģija, adaptīvās imūnās atbildes reakcijas). Talimogēna laherparepveks sadalās

tipiskā endogēno olbaltumvielu un DNS katabolisma ceļā. Tāpat kā tas ir ar citām savvaļas tipa HSV-1 infekcijām, latentais talimogēna laherparepveka DNS kopums var saglabāties injekcijas vietu intervējošo neironu šūnu struktūrās; tāpēc nevar izslēgt talimogēna laherparepveka latentu infekciju.

Bioizkliede (ķermenī) un vīrusu izplatīšanās (izdalīšanās/sekrēcija)

Talimogēna laherparepveka DNS tika kvantitatīvi noteikta ar ļoti jutīgu un specifisku kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakcijas (qPCR) testu, kas var nekorelēt ar vīrusu infekciozitātes risku. Talimogēna laherparepveks tika noteikts arī kvantitatīvi klīniskajos pētījumos atsevišķos pacientu paraugos, izmantojot vīrusu inficētspējas testus injekcijas vietās un dažos potenciāli herpes bojājumu gadījumos.

Klīniskā bioizkliede, eliminācija un izplatīšanās

Bojājumos ievadīta talimogēna laherparepveka bioizkliede un izplatīšanās tika pētīta klīniskajā pētījumā, kurā noteica talimogēna laherparepveka DNS asinīs, urīnā, injekcijas vietā, spiedošu pārsēju ārpusē, mutes dobuma gļotādā, anoģenitālā rajonā un iespējami herpētiskas izcelsmes bojājumos. Sešdesmit pacientiem ar melanomu bojājumos ievadīja Imlygic injekciju ar tādu pašu devu un shēmu kā klīniskajā pētījumā 005/05 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Terapijas laikā tika savākti spiedošu pārsēju paraugi. Asins un urīna paraugi tika savākti terapijas laikā un līdz 30 dienām pēc terapijas pabeigšanas. Injekcijas vietas, mutes dobuma gļotādas, kā arī anoģenitālā rajona paraugi tika savākti terapijas laikā un līdz 60 dienām pēc terapijas pabeigšanas. Ja bija aizdomas par herpētiskiem bojājumiem, paraugi tikai savākti jebkurā brīdī, kad pacientam radās iespējami herpētiskas izcelsmes bojājumi. Ja talimogēna laherparepveka DNS qPCR testa rezultāts bija pozitīvs, tika veikts TCID₅₀ tests, lai noteiktu vīrusa infekciozitāti. Pētījuma laikā ārstēto 60 pacientu dati liecināja par talimogēna laherparepveka DNS klātbūtni visās vietās (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Pacienti ar nosakāmu DNS terapijas laikā

Ķermeņa šķidrums/vieta	Pacienti ar nosakāmu DNS terapijas laikā (n = 60)
Asinis	59 (98%)
Urīns	19 (32%)
Injekcijas vieta	60 (100%)
Spiedoša pārsēja ārpusē	48 (80%)
Mutes dobuma gļotāda	8 (13%)
Anoģenitālais rajons	5 (19%) ^a

^a Imlygic DNS noteikšanai tika testēti 26 pacientu anoģenitālā rajona paraugi.

Vislielākais paraugu un pacientu procentuālais īpatsvars ar talimogēna laherparepveka DNS bija terapijas 2. ciklā asins, urīna, injekcijas vietas un spiedošu pārsēju paraugiem; terapijas 1. ciklā tas bija vislielākais mutes dobuma gļotādas paraugiem, bet 1. un 2. ciklā anoģenitālā rajona paraugiem. Pacientiem ar nosakāmu talimogēna laherparepveka DNS asinīs, urīnā, mutes dobuma gļotādās un anoģenitālā rajona paraugos 30 dienas pēc terapijas pabeigšanas nevienā paraugā nebija nosakāma talimogēna laherparepveka DNS. Pacientiem ar nosakāmu DNS bojājumos, kuros veica injekciju, 60 dienas pēc terapijas pabeigšanas nevienā paraugā nebija nosakāma talimogēna laherparepveka DNS.

Kopumā 3 no 19 pacientiem ar aizdomām par herpētiskas izcelsmes bojājumiem talimogēna laherparepveka DNS klātbūtne pētījuma laikā tika konstatēta jebkurā brīdī. Vīrusa aktivitāte tika noteikta paraugos, kas bija pozitīvi uz talimogēna laherparepveka DNS un tika ņemti no injekcijas vietas, spiedošiem pārsējiem, mutes dobuma gļotādās, anoģenitālā rajona un iespējami herpētiskas izcelsmes bojājumiem. Vīrusu aktivitāte netika atklāta spiedošu pārsēju, mutes dobuma gļotādās, anoģenitālā rajona un iespējami herpētiskas izcelsmes bojājumu paraugos. Infekciozs talimogēna laherparepveka vīruss tika atklāts injekcijas vietā 7 (11%) pacientiem vairākos pētījuma laika atskaites punktos; nevienam paraugam netika noteikts pozitīvs vīrusa infekciozitātes rezultāts pēc 2. cikla vai terapijas pabeigšanas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Farmakokinētikas pētījumi īpašās pacientu grupās, izmantojot talimogēna laherparepveku, nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Devās līdz 4×10^8 PVV/kg vai 10^7 PVV/devā (60 reizes vairāk nekā lielākā ieteiktā klīniskā deva) vienreizējā vai atkārtotās devās s.c., i.v. vai audzējā ievadītā injekcijā talimogēna laherparepvekam bija laba panesamība imūnkompetentām pelēm, žurkām un suņiem. Neiroloģisku patoloģiju vai nevēlamas neiroloģiskas blakusparādības nenovēroja. Intracerebrālo injekciju *in vivo* pētījumā talimogēna laherparepveks bija 10 000 reižu mazāk neirovirulents, salīdzinot ar savvaļas tipa HSV-1 devu, kas izraisīja nāvi pelēm 50% laika.

Talimogēna laherparepveku injicēja dažādos ksenotransplantāta audzējos devās līdz 2×10^8 PVV/kg (30 reizes vairāk nekā lielākā ieteiktā klīniskā deva) pelēm ar imūndeficītu (kailām un ar smagu kombinētu imūndeficītu (SKID, SCID – *severe combined immunodeficiency*). Letālu sistēmisku vīrusu infekciju novēroja līdz 20% kailo peļu (galvenokārt T limfocītu funkcijas deficīts) un 100% SKID peļu (nebija ne T, ne B limfocītu).

Visos pētījumos novēroja letālu vīrusu infekcijas izplatīšanos 14% kailo peļu pēc ārstēšanas ar talimogēna laherparepveku devās, kas ir 10 – 100 reižu lielākas nekā tās, kas izraisa 100% letalitāti ar savvaļas tipa HSV-1.

Mutagenitāte

Talimogēna laherparepveka genotoksiskais potenciāls nav vērtēts dzīvnieku vai cilvēku ilgtermiņa pētījumos. Tā kā savvaļas tipa HSV-1 neintegējas saimnieka genomā, talimogēna laherparepveka iestarpinātās mutāģenēzes risks ir niecīgs.

Kancerogenitāte

Talimogēna laherparepveka kancerogenitātes potenciāls nav vērtēts dzīvnieku vai cilvēku ilgtermiņa pētījumos. Tomēr pieejamie dati par talimogēna laherparepveku un savvaļas tipa HSV-1 neliecina par kancerogēno risku cilvēkam.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Pēc pieaugušu peļu ārstēšanas ar devām līdz 4×10^8 PVV/kg (60 reizes lielākas, pamatojoties uz PVV/kg, salīdzinot ar maksimālo klīnisko devu) nebija ietekmes uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem audiem. Ja talimogēna laherparepveku ievadīja organoģenēzes laikā grūsnām pelēm devās 4×10^8 (400 miljoni) PVV/kg (60 reizes lielākas, pamatojoties uz PVV/kg, salīdzinot ar maksimālo klīnisko devu), ietekmi uz embriju un augļa attīstību nenovēroja. Augļa asinīs tika atrasts niecīgs talimogēna laherparepveka DNS daudzums ($< 0,001\%$ no mātītes līmeņa asinīs).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Mio-inozīts
Sorbīts (E420)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi.

Sagatavošana un uzglabāšana pirms ievadīšanas

Pēc atkausēšanas ievadiet Imlygic, cik drīz vien praktiski iespējams.

Atkausētais Imlygic ir stabils, uzglabājot 2 °C – 25 °C temperatūrā, aizsargājot no gaismas oriģinālā flakonā, šļircē vai oriģinālā flakonā, pēc tam to pārnesot šļircē. Nepārsniedziet uzglabāšanas laiku, kas norādīts 7. un 8. tabulā.

Ja atkausēto Imlygic uzglabājat oriģinālā flakonā, pēc tam to pārnesot šļircē, tad:

- visā uzglabāšanas laikā līdz ievadīšanai jā saglabā tas pats temperatūras diapazons;
- uzglabāšanas laiks šļircē apkārtējās vides temperatūrā līdz 25 °C nedrīkst pārsniegt 2 stundas 10⁶ (1 miljoni) PVV/ml un 4 stundas 10⁸ (100 miljoni) PVV/ml (skatīt 7. tabulu);
- maksimālais kumulatīvais uzglabāšanas laiks (uzglabāšanas laiks flakonā un šļircē) nedrīkst pārsniegt 8. tabulā norādīto laiku.

Pēc atkausēšanas Imlygic nedrīkst atkārtoti sasaldēt. Izmetiet visu atkausēto Imlygic flakonos un šļircēs, kas uzglabāts ilgāk par zemāk norādīto laiku.

7. tabula. Atkausēta Imlygic maksimālais uzglabāšanas laiks šļircē

	10 ⁶ (1 miljons) PVV/ml	10 ⁸ (100 miljoni) PVV/ml
2 °C – 8 °C	8 stundas	8 stundas
līdz 25 °C	2 stundas	4 stundas

8. tabula. Atkausēta Imlygic maksimālais kumulatīvais uzglabāšanas laiks (uzglabāšanas laiks flakonā un uzglabāšanas laiks šļircē)

	10 ⁶ (1 miljons) PVV/ml	10 ⁸ (100 miljoni) PVV/ml
2 °C – 8 °C	24 stundas	1 nedēļa (7 dienas)
līdz 25 °C	12 stundas	24 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt sasaldētu (-90°C līdz -70°C).

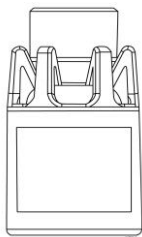
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Imlygic pieejams kā viena ml šķīdums bez konservantiem vienreizējas lietošanas flakonā (cikliska olefīna polimēra plastikāts) ar aizbāzni (hlorbutila elastomērs) un pārklājumu (alumīnijs) ar noņemamu vāciņu (polipropilēns) divos dažādos iepakojumos:

6. attēls. Vienreizējas lietošanas flakons, pastāvīgi ievietots caurspīdīgā kopoliestera plastmasas aptverē



VAI

7. attēls. Vienreizējas lietošanas flakons bez caurspīdīgas kopoliestera plastmasas aptveres



Flakona vāciņš ir ar krāsu kodu: 10^6 (1 miljons) PVV/ml – gaiši zaļš un 10^8 (100 miljoni) PVV/ml – zils.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Imlygic flakonu atkausēšana

- Pirms lietošanas Imlygic flakonus atkausējiet istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C), līdz Imlygic iegūst šķidru agregātstāvokli. Atkarībā no apkārtējās vides temperatūras paredzamais laiks līdz flakona pilnīgai atkuššanai ir no 30 līdz 70 minūtēm. Uzmanīgi groziet. NEKRATIET.
- Flakoni jāatkausē un jāuzglabā oriģinālā iepakojumā līdz ievadīšanai, lai pasargātu no gaismas.

Rīkošanās un ievadīšana

Ievērojiet vietējās vadlīnijas par rīkošanos un ievadīšanu, individuāliem aizsardzības līdzekļiem, nejaušu izšķīstīšanos un atkritumu iznīcināšanu.

- Valkājiet aizsargtērpu vai laboratorijas virsvalku, aizsargbrilles vai sejas aizsargu un cimdus, sagatavojot un ievadot Imlygic. Pirms ievadīšanas pārklājiet visas atklātās brūces. Izvairieties no saskares ar ādu, acīm vai gļotādām.
- Pēc zāļu ievadīšanas nomainiet cimdus pirms spiedoša pārsēja uzlikšanas injicētajiem bojājumiem. Spiedošā pārsēja apkārtni notīriet ar spirta tamponu. Ir ieteicams visu laiku turēt injekcijas vietu pārsegta ar gaisa un mitruma necaurlaidīgiem pārsējiem, ja iespējams. Lai samazinātu vīrusa pārnesšanas risku, pacientiem jā saglabā injekcijas vieta pārsegta vismaz 8 dienas pēc pēdējās ārstēšanas vai ilgāk, ja injekcijas vieta ir mitra un sulojas. Iesakiet pacientiem uzklāt pārsēju tā, kā apmācījis veselības aprūpes speciālists, un aizstāt nokritušu pārsēju ar jaunu.
- Saskaņā ar vietējām vadlīnijām iznīciniet visus materiālus, kas bijuši saskarē ar Imlygic (piemēram, flakonu, šļirci, adatu, vati vai marli).

Nejauša iedarbība

- Gadījumā, ja sagatavošanas vai ievadīšanas laikā tās veicējs nejauši tiek pakļauts Imlygic iedarbībai (piemēram, iešļakstoties acīs vai uz gļotādām), skalojiet skarto vietu ar tīru ūdeni vismaz 15 minūtes. Gadījumā, ja iedarbībai tiek pakļauta ievainota āda vai ieduras adata, skarto vietu rūpīgi notīriet ar ziepēm un ūdeni un/vai dezinfekcijas līdzekli.
- Visas vietas, kur izlijis Imlygic, apstrādājiet ar pretvīrusu līdzekli un absorbējošu materiālu.
- Pacienti iesakiet izlietos pārsējus un tīrīšanas materiālus ievietot noslēgtā plastmasas maisiņā, jo tie var būt piesārņoti, un maisiņu izmest sadzīves atkritumos.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 16. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

BioVex Inc. – Subsidiary of Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Amerikas Savienotās Valstis

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Imlygic tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās un kontrolētas izplatīšanas programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikācijas līdzekļus un izplatīšanas kārtību, un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošā programma ir paredzēta, lai informētu par svarīgiem riskiem, kas saistīti ar Imlygic:

- herpētiska infekcija, kas parādās visā organismā (diseminēta herpētiska infekcija) indivīdiem ar novājinātu imūno sistēmu (ar iedzimtu vai iegūtu celulāru un/vai humorālu imūndeficītu, piem., HIV/AIDS, leikoze, limfoma, parasts mainīgs imūndeficīts, vai tiem, kuriem nepieciešami steroīdi lielās devās vai citas imūnsupresīvas zāles);
- nejauša Imlygic iedarbība uz veselības aprūpes speciālistiem (VAS);
- Imlygic izplatīšanās uz cilvēkiem, kas atrodas ciešā saskarē ar pacientu, vai veselības aprūpes pakalpojumu sniedzējiem pēc tiešas saskares ar injicētajiem bojājumiem vai ķermeņa šķidrumiem;
- simptomātiska herpētiska infekcija Imlygic vai herpes (pirmatnējā tipa HSV-1) latentuma un reaktivācijas dēļ pacientiem;
- pacienti ar novājinātu imūno sistēmu (pacienti ar imūnsupresiju), kas tiek ārstēti ar Imlygic un kuriem vienlaicīgi ir infekcija;
- kombinācija ar tādām citām terapijām kā ķīmijterapija vai imūnsupresīvas zāles;
- grūtnieces un sievietes, kuras baro bērnu ar krūti.

RAĪ jāpārlicinās, ka katrā dalībvalstī, kur notiek Imlygic tirdzniecība, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri sagaidāms parakstīs, izsniegs un lietos Imlygic, ir pieejams vai tiek izsniegts šādu izglītojošo materiālu komplekts:

- izglītojošie materiāli ārstiem;
- pacientu informācijas komplekts.

Izglītojošajiem materiāliem ārstiem jāsaturs:

- zāļu apraksts;
- ieteikumi veselības aprūpes speciālistiem;
- pacienta brīdinājuma kartīte.

Ieteikumiem veselības aprūpes speciālistiem jāsaturs šādi pamatelementi:

- informācija par herpētiskās infekcijas risku pacientiem, kas ārstēti ar Imlygic;
- informācija par diseminētas herpētiskās infekcijas risku indivīdiem ar novājinātu imūno sistēmu, kas ārstēti ar Imlygic;
- ieteikumi attiecībā uz nejaušu Imlygic iedarbību uz VAS;
- aicinājums vienmēr uzvilkt aizsargtērpu/laboratorijas virsvalku, aizsargbrilles un cimds, gatavojoties ievadīšanai vai ievadot Imlygic;
- aicinājums izvairīties no saskares ar ādu, acīm, gļotādām un tiešas saskares bez cimdiem ar injicētajiem bojājumiem vai ārstētā pacienta ķermeņa šķidrumiem;
- norādījumi par pirmo palīdzību pēc nejaušas iedarbības;
- informācija, ka veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir imūnsupresija vai grūtnieces, nedrīkst sagatavot un ievadīt Imlygic;
- ieteikumi attiecībā uz nejaušu Imlygic pārvešanu no pacienta uz cilvēkiem, kuri ir ciešā saskarē ar pacientu, vai VAS;

- norādījumi par to, kā rīkoties pēc ievadīšanas/nejaušas pārņemšanas, cik bieži jāmaina pārsējs un kurš nedrīkst mainīt pārsēju;
 - norādījumi, lai samazinātu iedarbības uz asinīm un ķermeņa šķidrumiem risku cilvēkiem, kuri ir ciešā saskarē ar pacientu ārstēšanas ar Imlygic laikā un 30 dienas pēc pēdējās Imlygic ievadīšanas. Jāizvairās no šādām aktivitātēm:
 - dzimumakts bez lateksa prezervatīva;
 - skūpstīšanās, ja vienam no partneriem ir vaļēja brūce mutē;
 - kopīgu galda piederumu, trauku un dzeršanas trauku lietošana;
 - kopīga injekcijas adatu, skuvekļu un zobu birstīšu lietošana.
 - atbilstoša atkritumu un piesārņojuma likvidēšana, ievērojot ieteikumus par bioloģiski bīstamu atkritumu likvidēšanu;
 - informācija par Imlygic lietošanu grūtniecības laikā;
 - norādījumi par to, kā rīkoties iespējamu nevēlamu blakusparādību gadījumā, ieskaitot sērijas numura norādīšanas nepieciešamību, ziņojot par zāļu nevēlamajām blakusparādībām.
- **Pacienta brīdinājuma kartītei** jāsaturs šādi pamatzīņojumi:
 - brīdinājuma ziņojums visiem VAS, kuri var jebkurā brīdī ārstēt pacientu, ieskaitot neatliekamajos gadījumos, ka šis pacients lieto Imlygic;
 - ārsta, kurš parakstījis Imlygic, kontaktinformācija;
 - informācija par Imlygic ārstēšanas sākuma datumu, sērijas numuru, ievadīšanas datumu, zāļu ražotāju un reģistrācijas apliecības īpašnieku;
 - informācija par herpētiskiem bojājumiem.
 - **Pacienta informācijas komplektam** jāsaturs:
 - lietošanas instrukcija;
 - ieteikumi pacientam/aprūpētājam un cilvēkiem, kuri ir ciešā saskarē ar pacientu.
 - **Ieteikumiem pacientam/aprūpētājam un cilvēkiem, kuri ir ciešā saskarē ar pacientu,** jāsaturs šādi pamatzīņojumi:
 - svarīgu, ar Imlygic lietošanu saistītu risku apraksts;
 - norādījumi par to, kā uzvesties pēc ievadīšanas un cik bieži jāmaina pārsējs, un kurš nedrīkst mainīt pārsēju;
 - informācija par herpētiskās infekcijas riska pazīmēm un simptomiem;
 - informācija par Imlygic lietošanu grūtniecības laikā;
 - ieteikumi attiecībā uz nejaušu Imlygic pārņemšanu no pacienta uz cilvēkiem, kuri ir ciešā saskarē ar pacientu, vai VAS;
 - norādījumi, lai samazinātu iedarbības uz asinīm un ķermeņa šķidrumiem risku cilvēkiem, kuri ir ciešā saskarē ar pacientu ārstēšanas ar Imlygic laikā un 30 dienas pēc pēdējās Imlygic ievadīšanas. Jāizvairās no šādām aktivitātēm:
 - dzimumakts bez lateksa prezervatīva;
 - skūpstīšanās, ja vienam no partneriem ir vaļēja brūce mutē;
 - kopīgu galda piederumu, trauku un dzeršanas trauku lietošana;
 - kopīga injekcijas adatu, skuvekļu un zobu birstīšu lietošana.
 - atbilstoša atkritumu un piesārņojuma likvidēšana, ievērojot ieteikumus par bioloģiski bīstamu atkritumu likvidēšanu;
 - norādījumi par to, kā rīkoties pēc nejaušas pārņemšanas.

Kontrolētas izplatīšanas programma ir paredzēta, lai uzraudzītu zāļu piegādes ķēdi, kas nodrošinātu, ka tiek ievērota uzglabāšana saldētavā, un lai kontrolētu Imlygic izplatīšanu kvalificētiem centriem un līdz pacientiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur Imlygic tiek tirgots, tiek ieviesta sistēma, kuras mērķis ir kontrolēt Imlygic izplatīšanu ārpus kontroles līmeņa, kas jau tiek nodrošināts ar parastiem riska mazināšanas pasākumiem. Pirms zāles tiek izsniegta, jāizpilda šādas prasības:

- atbilstoši apmācīti un pieredzējuši VAS, lai mazinātu norādīto zāļu nevēlamo blakusparādību rašanās risku pacientiem, VAS un cilvēkiem, kuri ir ciešā saskarē ar pacientu;

- par drošu, atbilstošu Imlygic glabāšanu, rīkošanos un ievadīšanu, kā arī pacientu, kas ārstēti ar Imlygic klīnisku novērošanu apmācīti VAS un palīgpersonāls;
- norādītās drošuma informācijas sniegšana pacientiem un informēšana par nepieciešamību dalīties ar šo informāciju ar ģimeni un aprūpētājiem;
- VAS, kuri apmācīti reģistrēt informāciju par sērijas numuru pacienta medicīniskajā dokumentācijā un pacienta brīdinājuma kartiņā visām injekcijām un sniegt sērijas numuru, ziņojot par zāļu nevēlamajām blakusparādībām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imlygic 10⁶ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām
talimogene laherparepvec

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 ml ar talimogēna laherparepveka 1 x 10⁶ (1 miljonu) plakus veidojošo vienību (PVV).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds, mio-inozīts, sorbīts (E420), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanai bojājumā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu -90 °C līdz -70 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.
Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1064/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Imlygic 10⁶ PVV/ml injekcijām
talimogēne laherparepvec
Lietošanai bojājumā

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imlygic 10⁸ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām
talimogene laherparepvec

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 ml talimogēna laherparepveka 1 x 10⁸ (100 miljonus) plakus veidojošo vienību (PVV).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds, mio-inozīts, sorbīts (E420), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanai bojājumā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu -90 °C līdz -70 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.
Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1064/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Imlygic 10⁸ PVV/ml injekcijām
talimogēne laherparepvec
Lietošanai bojājumā

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Imlygic 10⁶ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām Imlygic 10⁸ plakus veidojošo vienību (PVV)/ml šķīdums injekcijām *talimogene laherparepvec*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet veselības aprūpes speciālistam (ārstam vai medmāsai).
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ārsts Jums izsniegs pacienta brīdinājuma kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā dotos norādījumus.
- Vienmēr uzrādiet pacienta brīdinājuma kartīti ārstam vai medmāsai vizītes laikā vai ja jūs dodaties uz slimnīcu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Imlygic un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imlygic lietošanas un tās laikā
3. Kā lietot Imlygic
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imlygic
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Imlygic un kādam nolūkam to lieto

Imlygic lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar ādas vēža veidu, ko sauc par melanomu un kas ir izplatījies ādā vai limfmezglos, ja ķirurģiska ārstēšana nav iespējama.

Imlygic aktīvā sastāvdaļa ir talimogēna laherparepveks. Tā ir novājināta 1. tipa *herpes simplex* vīrusa (HSV-1) forma, ko parasti sauc par herpes (aukstumpumpas) vīrusu. Lai iegūtu Imlygic no HSV-1, vīrusu izmainīja tā, ka tas efektīvāk vairojas audzējos nekā normālās šūnās. Tas izraisa inficēto audzēju šūnu sabrukšanu. Šīs zāles arī darbojas, palīdzot imūnai sistēmai atpazīt un iznīcināt audzējus visā organismā.

2. Kas Jums jāzina pirms Imlygic lietošanas un tās laikā

Jums nelietos Imlygic šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret talimogēna laherparepveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja veselības aprūpes speciālists teicis, ka Jums ir ļoti novājināta imūnā sistēma.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiks lietotas šīs zāles, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Dzīvībai bīstama herpes infekcija

Dzīvībai bīstama herpes infekcija, tostarp izplatīšanās uz jebkuru ķermeņa daļu tālu projām no injekcijas vietas (diseminēta herpes infekcija). Ja Jums ir jauni simptomi vai to saasinājums, nekavējoties pastāstiet par to savam veselības aprūpes speciālistam. Pastāstiet veselības aprūpes

speciālistam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi novājināta imūnā sistēma, ja Jums ir HIV/AIDS, asins vai kaulu smadzeņu vēzis vai Jūs lietojat steroīdus vai citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, jo Jūs varat būt pakļauts paaugstinātam dzīvībai bīstamas herpes infekcijas riskam.

Nejauša Imlygic izplatīšanās Jūsu organismā un uz citiem

Imlygic var izplatīties uz citām Jūsu organisma daļām vai citiem cilvēkiem, tieši saskaroties ar Jūsu ķermeņa šķidrumiem vai injekcijas vietām.

Lai izvairītos no Imlygic izplatīšanās uz citām Jūsu ķermeņa vietām vai cilvēkiem, ar kuriem Jums ir cieša saskare (cilvēki, kuriem ir cieša saskare ietver ģimenes locekļus, aprūpētājus, dzimumpartnerus vai personu, ar kuru dalāt guļas vietu), Jums jādarā sekojošais:

- izvairieties no tiešas saskares starp Jūsu injekciju vietām vai ķermeņa šķidrumiem (piemēram, asinīm un urīnu) un cilvēkiem, kuriem ir cieša saskare ar Jums (piemēram, lietojiet lateksa prezervatīvus, iesaistoties dzimumaktivitātēs, izvairieties no skūpstīšanās, ja kādam no Jums mutes dobumā ir atvērta čūla), kamēr Jūs ārstē ar šīm zālēm un līdz 30 dienām pēc pēdējās devas ievadīšanas;
- izvairieties no pieskaršanās savām injekcijas vietām vai to kasīšanas;
- turiet injekcijas vietas visu laiku pārsegtas ar hermētiskiem un ūdensnecaurīdīgiem pārsējiem. Uzlieciet pārsēju tā, kā norādījis veselības aprūpes speciālists. Ja pārsējs kļūst vaļīgs vai nokrīt, nekavējoties nomainiet to ar tīru pārsēju;
- ievietojiet visus izmantos pārsējus un tīrīšanas materiālus noslēgtā plastmasas maisiņā un izmetiet to sadzīves atkritumos.

Personas, ar kurām Jums ir cieša saskare, jāinformē, ka:

- jāizvairās no tiešas saskares ar Jūsu ķermeņa šķidrumiem vai injekcijas vietām;
- nomainot Jūsu pārsēju, jāvalkā cimdi.

Ja personas, kas ar Jums ir ciešā saskarē, nejauši tiek pakļautas Imlygic iedarbībai, tām skartais laukums uz sava ķermeņa ir jānoņir ar ziepēm un ūdeni, un/vai dezinfekcijas līdzekli. Ja viņiem attīstās herpes infekcijas pazīmes vai simptomi, Jums jālūdz viņiem sazināties ar veselības aprūpes speciālistu. Ja rodas aizdomas par herpētiskiem bojājumiem (čūlgas vai jēlums), pacienti vai personas, ar kurām pacientiem ir cieša saskare, var veikt papildu testēšanu, ko nodrošina reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai noskaidrotu infekcijas raksturu. Lūdzu, konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Personas, kurām ir cieša saskare ar pacientu un kurām ir grūtniecība vai novājināta imūnā sistēma, un jaundzimušie

Nodrošiniet, ka personas, kurām ir cieša saskare ar pacientu un kurām ir grūtniecība vai novājināta imūnā sistēma, nepieskaras injekcijas vietām, izmantotajiem pārsējiem un tīrīšanas materiāliem. Izmantotos pārsējus un tīrīšanas līdzekļus neuzglabāriet jaundzimušo tuvumā.

Herpes infekcija

Ārstēšanas ar Imlygic laikā vai pēc tās var rasties aukstumpumpas vai smagāka herpes infekcija. Ar Imlygic ārstēšanu saistītās pazīmes un simptomi var būt tādi paši kā herpes infekcijām un ietver (bet ne tikai) sāpes, dedzināšanu vai tirpšanu čūlgā ap muti, dzimumorgāniem, uz pirkstiem vai ausīm, acu sāpes, jutību pret gaismu, izdalījumus no acīm vai neskaidru redzi, nespēku rokās vai kājās, ārkārtēju miegainību (miegainības sajūtu) un apjukumu. Ja Jums ir šīs pazīmes vai jebkādi jauni simptomi, Jums jāievēro standarta higiēnas pasākumi, lai novērstu vīrusa pārnesanu citiem. Ja rodas aizdomas par herpētiskiem bojājumiem (čūlgas vai jēlums), pacienti vai personas, ar kurām pacientiem ir cieša saskare, var veikt papildu testēšanu, ko nodrošina reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai noskaidrotu infekcijas raksturu. Lūdzu, konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Infekcija un aizkavēta dzīšana injekcijas vietā

Imlygic var izraisīt infekciju injekcijas vietā. Infekcijas pazīmes un simptomi ietver sāpes, apsārtumu, siltuma sajūtu, pietūkumu, izdalījumus vai jēlumu (čūlu), drudzi un drebuļus. Injekcijas vieta var sadzīt ilgākā laikā nekā parasti. Jums jāizstāsta veselības aprūpes speciālistam, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem.

Autoimūnās reakcijas

Imlygic var izraisīt autoimūnas reakcijas (organisma imūnās sistēmas pārmērīgu reakciju). Dažiem cilvēkiem, kas lietojuši šīs zāles attīstījās iekaisums nierēs (glomerulonefrīts), asinsvadu sašaurināšanās vai nosprostojums (vaskulīts), plaušu pietūkums (pneimonīts), ādas zvīņošanās (psoriāzes) paasinājums un ādas zonas bez krāsas (vitiligo). Informējiet savu veselības aprūpes speciālistu, ja Jums iepriekš bijusi autoimūna slimība.

Plazmacitoma

Imlygic var izraisīt ļaundabīgo balto asins šūnu uzkrāšanos injekcijas vietā vai tās tuvumā (plazmacitoma). Informējiet veselības aprūpes speciālistu, ja Jums bijis asins vēzis, ieskaitot multiplo mielomu.

Apgrūtināta elpošana

Ja Jums ir audzējs kaklā, veselības aprūpes speciālists var brīdināt, ka ārstēšanas laikā Jums var būt elpceļu sašaurināšanās.

Pacienti bez iepriekšējas herpes infekcijas

Ja Jums nekad iepriekš nav bijusi herpes infekcija, Jums var būt lielāka drudža, drebuļu un gripai līdzīgas slimības rašanās iespēja pirmo 6 terapijas kursu laikā.

Bērni un pusaudži

Imlygic nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo šo zāļu iedarbība uz cilvēkiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav zināma.

Citas zāles un Imlygic

Pastāstiet veselības aprūpes speciālistam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot tādas zāles kā aciklovīru, ko lieto herpes infekciju ārstēšanai un novēršanai. Aciklovīrs un citi pretvīrusu līdzekļi var samazināt Imlygic iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu, ja:

- domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai
- plānojat grūtniecību.

Veselības aprūpes speciālists noteiks, vai ārstēšana ar Imlygic Jums ir piemērota.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu. Imlygic var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Sievietēm, kurām var būt grūtniecība, ir jālieto efektīva kontracepcija, lai izvairītos no grūtniecības ārstēšanas ar Imlygic laikā. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Nav zināms, vai Imlygic izdalās mātes pienā. Ir svarīgi izstāstīt veselības aprūpes speciālistam, ka barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Viņš palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt Imlygic lietošanu, ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Imlygic Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšanas laikā ar Imlygic Jums var būt tādi simptomi kā reibonis vai apjukums. Tas var pasliktināt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Esiet piesardzīgi, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, līdz esat pārliecināts, ka šīs zāles Jūs negatīvi neietekmē.

Imlygic satur nātriju un sorbītu

Šīs zāles satur 7,7 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 1 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 20 mg sorbīta katrā 1 ml flakonā.

3. Kā lietot Imlygic

Šīs zāles ievada veselības aprūpes iestādē veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Sākotnējā ieteicamā deva ir līdz 4 ml Imlygic koncentrācijā 10^6 (1 miljons) PVV/ml. Turpmākās devas būs līdz 4 ml Imlygic koncentrācijā 10^8 (100 miljoni) PVV/ml.

Veselības aprūpes speciālists ar adatu un šļirci injicēs šīs zāles tieši Jūsu audzējā(-os). Otro injekciju veiks 3 nedēļas pēc pirmās injekcijas. Pēc tam Jums veiks injekcijas ik pēc 2 nedēļām tik ilgi, kamēr Jums būs audzējs(-i).

Veselības aprūpes speciālists izlems, kurā audzējā (-os) veikt injekciju, un var neveikt injekciju katrā audzējā. Esošais audzējs(-i) var palielināties izmēros un, kamēr Jūs ārstē ar Imlygic, var parādīties jauns audzējs(-i).

Jūs varat rēķināties, ka tiksiet ārstēti ar Imlygic vismaz 6 mēnešus vai ilgāk.

Ja Jums izlaista Imlygic deva

Ir svarīgi, lai Jūs ierastos visās vizītēs, lai saņemtu šīs zāles. Ja Jūs izlaižat vizīti, vaicājiet veselības aprūpes speciālistam, kad ieplānota nākamā deva.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Uzturot brūces tīras un pārsietas, var palīdzēt novērst baktēriju izraisītu infekciju (celulīta) rašanos injekcijas vietā.

Ar Imlygic ārstētiem pacientiem novērota gripai līdzīga slimība, drudzis un drebuļi. Šie simptomi parasti izzūd pirmo 72 stundu laikā pēc ārstēšanas.

Pacientiem, kuri saņēmuši Imlygic, ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ausu pietūkums (perifēra tūska);
- galvassāpes;
- klepus;

- vemšana, caureja, aizcietējums, slikta dūša;
- muskuļu sāpes (mialģija), sāpīgas/pietūkušas locītavas (artralģija), sāpes ekstremitātēs
- gripai līdzīga slimība, drudzis (pireksija), drebuļi, nogurums, sāpes;
- sāpes, apsārtums, asiņošana, pietūkums, iekaisums, sekrēcija, izdalījumi un siltuma sajūta injekcijas vietā.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- baktēriju izraisīta infekcija (celulīts), aukstumpumpas (herpes mutes dobumā);
- sāpes audzējā, inficēts audzējs;
- nogurums, galvassāpes, reibonis un bālums (mazs sarkano asins šūnu skaits - anēmija);
- ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības:
 - drudzis, nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, muskuļu un locītavu sāpes (asinsvadu sašaurināšanās vai nosprostošanās - vaskulīts),
 - elpas trūkums, klepus, nogurums, ēstgribas zudums, neparedzēta ķermeņa masas samazināšanās (plaušu iekaisums - pneimonīts),
 - ādas apgabalus, kas ir sausi, sārti un pārklāti ar pelēcīgām zvīņām, palielināšanās (ādas zvīņošana paasināšanās - psoriāzes paasināšanās),
 - rozā vai kokakolas krāsas urīns, putojošs urīns, augsts asinsspiediens, šķidruma aizture (nieru iekaisums - glomerulonefrīts);
- dehidratācija;
- apjukums, trauksme, depresija, reibonis, miega traucējumi (bezmiegs);
- sāpes ausī, rīklē, vēderā, cirksnī, mugurā un padusēs;
- ātrāks sirds ritms miera stāvoklī (tahikardija);
- sāpes, pietūkums, karstums un jutīgums kājā vai rokā dēļ asins recekļa vēnā (dziļo vēnu tromboze), augsts asinsspiediens (hipertensija), sejas apsārtums (pietvīkums);
- elpas trūkums (aizdusa), augšējo elpceļu infekcija;
- diskomforta sajūta vēderā;
- bezkrāsaini ādas laukumi (vitiligo), izsitumi, ādas iekaisums (dermatīts);
- vispārēja slikta pašsajūta;
- ķermeņa masas zudums;
- brūces komplikācijas, sekrēcija, zilumu veidošanās (kontūzija), sāpes pēc procedūras.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcija injekcijas vietā;
- ļaundabīgs balto asins šūnu audzējs, kas aug injekcijas vietā vai tās tuvumā (plazmacitoma);
- herpes izraisīta acs infekcija (herpētiskais keratīts);
- elpceļu kompresija (obstruktīvi elpceļu traucējumi);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Imlygic

Imlygic uzglabās veselības aprūpes speciālisti Jūsu veselības aprūpes iestādē.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes marķējuma pēc "Derīgs līdz"/"EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo datumu.

Uzglabāt un transportēt sasaldētu -90°C līdz -70°C temperatūrā.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas. Jāievēro vietējās vadlīnijas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imlygic satur

- Aktīvā viela ir talimogēna laherparepveks.
Katrs flakons satur 1 ml šķīduma ar nominālo koncentrāciju 1×10^6 (1 miljons) plakus veidojošo vienību (PVV)/ml vai 1×10^8 (100 miljoni) PVV/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, mio-inozīts, sorbīts (E420), ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

Imlygic ārējais izskats un iepakojums

Imlygic ir dzidrs līdz daļēji caurspīdīgs (10^6 PVV/ml) vai daļēji caurspīdīgs līdz necaurspīdīgs (10^8 PVV/ml) šķidrums. To piegādā kā 1 ml šķīdumu bez konservantiem vienreizējas lietošanas flakonā (cikliska olefīna polimēra plastikāts) ar aizbāzni (hlorbutila elastomērs) un pārklāju (alumīnijs) ar noņemamu vāciņu (polipropilēns).

Flakona vāciņš ir ar krāsu kodu: 10^6 PVV/ml – gaiši zaļš un 10^8 PVV/ml – zils.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

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 (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Sagatavojot un ievadot talimogēna laherparepveku jālieto individuālās aizsardzības līdzekļi (piemēram, aizsargtērps vai laboratorijas halāts, aizsargbrilles vai sejas aizsargs un cimdi).

Pēc zāļu ievadīšanas nomainiet cimdus pirms spiedoša pārsēja uzlikšanas injicētajiem bojājumiem. Spiedošā pārsēja ārējo virsmu notīriet ar spirta tamponu. Ja iespējams, injekciju vietas ir ieteicams visu laiku pārsegt ar gaisu un ūdeni necaurļaidīgiem pārsējiem.

Imlygic flakonu atkausēšana

- Pirms lietošanas Imlygic flakonus atkausējiet istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C), līdz Imlygic iegūst šķidru agregātstāvokli. Atkarībā no apkārtējās vides temperatūras paredzamais laiks līdz flakona pilnīgai atkuššanai ir no 30 līdz 70 minūtēm. Uzmanīgi groziet. NEKRATIET.
- Flakoni jāatkausē un jāuzglabā oriģinālā iepakojumā līdz ievadīšanai, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atkausēšanas

- Pēc atkausēšanas ievadiet Imlygic, cik drīz vien praktiski iespējams.
- Atkausētais Imlygic ir stabils, uzglabājot 2 °C – 25 °C temperatūrā, aizsargājot no gaismas oriģinālā flakonā, šļircē vai oriģinālā flakonā, pēc tam to pārnesot šļircē. Nepārsniedziet uzglabāšanas laiku, kas norādīts 1. un 2. tabulā.
- Ja atkausēto Imlygic uzglabājat oriģinālā flakonā, pēc tam to pārnesot šļircē, tad:
 - visā uzglabāšanas laikā līdz ievadīšanai jā saglabā tas pats temperatūras diapazons;
 - uzglabāšanas laiks šļircē apkārtējās vides temperatūrā līdz 25 °C nedrīkst pārsniegt 2 stundas 10⁶ (1 miljoni) PVV/ml un 4 stundas 10⁸ (100 miljoni) PVV/ml (skatīt 1. tabulu);
 - maksimālais kumulatīvais uzglabāšanas laiks (uzglabāšanas laiks flakonā un šļircē) nedrīkst pārsniegt 2. tabulā norādīto laiku.
- Pēc atkausēšanas Imlygic nedrīkst atkārtoti sasaldēt. Izmetiet visu atkausēto Imlygic flakonus un šļircēs, kas uzglabāts ilgāk par zemāk norādīto laiku.

1. tabula. Atkausēta Imlygic maksimālais uzglabāšanas laiks šļircē

	10 ⁶ (1 miljons) PVV/ml	10 ⁸ (100 miljoni) PVV/ml
2 °C – 8 °C	8 stundas	8 stundas
līdz 25 °C	2 stundas	4 stundas

2. tabula. Atkausēta Imlygic maksimālais kumulatīvais uzglabāšanas laiks (uzglabāšanas laiks flakonā un uzglabāšanas laiks šļircē)

	10 ⁶ (1 miljons) PVV/ml	10 ⁸ (100 miljoni) PVV/ml
2 °C – 8 °C	24 stundas	1 nedēļa (7 dienas)
līdz 25 °C	12 stundas	24 stundas

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.