

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imlygic 10⁶ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
Imlygic 10⁸ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Talimogene laherparepvec hu virus herpes simplex mitigat ta' tip-1 (herpes simplex virus, HSV-1) derivat mit-tnehhija funzjonali ta' 2 ġeni (ICP34.5 u ICP47) u mill-inseriment ta' sekwenza ta' kodifikazzjoni għall-fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti tal-makrofagi għall-bniedem (human granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) (ara sezzjoni 5.1).

Talimogene laherparepvec hu prodott f'ċelloli Vero cells b'teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Imlygic 10⁶ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 1 mL volum li jista' jingħata ta' Imlygic f'koncentrazzjoni nominali ta' 1×10^6 (1 miljun) unità li tiffirma plakka (plaque forming units, PFU)/mL.

Imlygic 10⁸ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 1 mL volum li jista' jingħata ta' Imlygic f'koncentrazzjoni nominali ta' 1×10^8 (100 miljun) unità li tiffirma plakka (PFU)/mL.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 1 mL fih 7.7 mg sodju u 20 mg sorbitol.

Għal-lista kompluta tal-eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Imlygic 10⁶ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Likwidu ċar għal semitraslucidu wara li jkun inħall mill-istat tal-friża tiegħu.

Jista' jkun fih frak abjad, viżibbli, u f'għamliet differenti b'virus.

Imlygic 10⁸ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Likwidu semitraslucidu għal opak wara li jkun inħall mill-istat tal-friża tiegħu.

Jista' jkun fih frak abjad, viżibbli, u f'għamliet differenti b'virus.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imlygic hu indikat għat-trattament ta' adulti b'melanoma li ma tistax titneħħa li hi reġjonalment jew distintivament metastatika (Stadju IIIB, IIIC u IVM1a) minghajr mard fl-għadam, fil-moħħ, fil-pulmun jew mard ieħor vixxerali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'talimogene laherparepvec għandu jibda u jkun taħt is-superviżjoni ta' tabib ikkwalifikat b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Il-pazjenti ttrattati b'Imlygic għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjenti u jiġu infurmati bir-riskji tat-trattament (ara wkoll il-Fuljett ta' tagħrif).

Pożoloġija

Imlygic hu pprovdut f'kunjetti li jintużaw darba ta' 1 mL, kull wieħed f'żewġ konċentrazzjonijiet differenti:

- 10^6 (1 miljun) PFU/mL - Għal doża inizjali biss.
- 10^8 (100 miljun) PFU/mL - Għad-doża sussegwenti kollha.

Il-volum totali tal-injezzjoni ta' kull vista ta' trattament m'għandux jaqbeż il-massimu ta' 4 mL. Id-doża inizjali rakkomandata hi sa massimu ta' 4 mL ta' Imlygic f'konċentrazzjoni ta' 10^6 (1 miljun) PFU/mL. Id-doża sussegwenti m'għandhomx jaqbzu l-4 mL ta' Imlygic f'konċentrazzjoni ta' 10^8 (100 miljun) PFU/mL.

L-iskeda rakkomandata ta' dożaġġ hi murija f'tabella 1.

Tabella 1. L-iskeda rakkomandata ta' dożaġġ

Vista ta' trattament	Intervall tat-trattament	Volum massimu totali tal-injezzjoni	Konċentrazzjonijiet tad-doża	Prijorità fil-feriti li jkunu se jiġu injettati
Inizjali	-	Sa 4 mL	10^6 (1 miljun) PFU/mL	• Injetta l-akbar ferita(i) l-ewwel. • Ipprijoritizza l-injezzjoni tal-feriti li jifdal skont id-daqs tal-ferita sakemm jintlaħaq il-volum massimu tal-injezzjoni.
It-tieni	3 ġimgħat wara t-trattament inizjali	Sa 4 mL	10^8 (100 miljun) PFU/mL	• L-ewwel injetta kull ferita ġdida (feriti li jistgħu jkunu żviluppaw wara t-trattament inizjali). • Ipprijoritizza l-feriti li jifdal skont id-daqs tal-ferita sakemm jintlaħaq il-volum massimu tal-injezzjoni.

Vista ta' trattament	Intervall tat-trattament	Volum massimu totali tal-injezzjoni	Konċentrazzjonijiet tad-doża	Prijorità fil-feriti li jkunu se jiġu injettati
Il-visti tat-trattament sussegwenti kollha (inkluż il-bidu mill-ġdid)	Ġimagħtejn wara t-trattament ta' qabel	Sa 4 mL	10^8 (100 miljun) PFU/mL	- L-ewwel injetta kull ferita ġdida (feriti li jistgħu jkunu żviluppaw wara t-trattament preċedenti). - Ipprijoritizza l-injezzjoni tal-feriti li jifdal skont id-daqs tal-ferita sakemm jintlaħaq il-volum massimu tal-injezzjoni.

Kif tiddetermina l-volum tad-dożaġġ ta' Imlygic (għal kull ferita)

Il-volum li għandu jkun injettat f'kull ferita jiddependi mid-daqs tal-ferita u għandu jkun iddeterminat kif muri f'tabella 2. Il-volum totali ta' injezzjoni għal kull vista ta' trattament għandu jilhaq il-massimu ta' 4 mL.

Tabella 2. L-għażla tal-volum ta' injezzjoni Imlygic skont id-daqs tal-ferita

Daqs tal-ferita (l-itwal qies)	Volum ta' injezzjoni Imlygic
> 5 ċm	sa 4 mL
> 2.5 ċm sa 5 ċm	sa 2 mL
> 1.5 ċm sa 2.5 ċm	sa 1 mL
> 0.5 ċm sa 1.5 ċm	sa 0.5 mL
≤ 0.5 ċm	sa 0.1 mL

Il-pazjenti jistgħu jaraw żieda fid-daqs tal-ferita(i) eżistenti jew jinnutaw ferita(i) oħra qabel ma jiksbru r-rispons meħtieġ. Jekk ikun hemm ferita(i) oħra li jkunu jridu jiġu injettati, Imlygic għandu jitkompla għal mill-inqas 6 xhur sakemm it-tabib ma jqisx li l-pazjent mhux jiggwadanja mit-trattament ta' Imlygic jew li hu meħtieġ trattament ieħor.

It-trattament b'Imlygic jista' jerġa' jinbeda jekk jitfaċċaw feriti godda wara li tkun intemmet sessjoni ta' trattament u t-tabib jikkunsidra li l-pazjent ikun se jiggwadanja mit-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Mhux meħtieġ li jsir aġġustament fid-doża għal pazjenti ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment epatiku u renali

Ma sarux studji kliniċi li jevalwaw l-effett ta' indeboliment epatiku jew renali fuq il-farmakokinetika ta' talimogene laherparepvec. Madankollu, mhux meħtieġ li jsir aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Imlygic f'pazjenti tfal ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli bhalissa għal pazjenti pedjatriċi u adulti żgħażaġh ta' età minn 7 sa ≤ 21 sena b'tumuri avvanzati mhux tas-sistema nervuża ċentrali li jirrispondu għal injezzjoni diretta hija deskritta fis-sezzjoni 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Imlygic għandu jingħata b'injezzjoni ġol-ferita fil-każ ta' feriti fil-ġilda, taħt il-ġilda, u/jew fin-noduli li huma viżibbli, palpabbli jew li jinqabdu bl-għajnuna tal-ultrasound.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel timmanipula jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati. Tagħmir personali ta' protezzjoni għandu jintlibes waqt il-preparazzjoni jew l-għoti ta' talimogene laherparepvec (ara sezzjoni 6.6).

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li huma immunokompromessi jew tqal b'tarbija m'għandhomx jagħtu Imlygic u m'għandhomx jiġu f'kuntatt dirett mas-sit(i) tal-injezzjoni jew ma' fluwidi tal-ġisem ta' pazjenti ttrattati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Segwi l-istruzzjonijiet t'hawn taħt biex thejji u tagħti Imlygic lill-pazjenti:

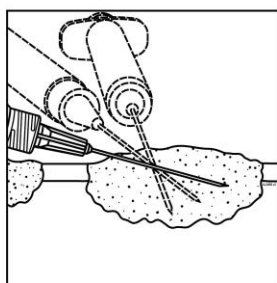
Qabel l-injezzjoni

- Holl il-kunjett(i) ta' Imlygic mill-friza f'temperatura ambjentali tal-kamra. Kunjetti mahlula mill-friza jistgħu jinħażnu qabel ma jingħataw (ara sezzjoni 6.3). Għall-immaniġġjar ta' kunjetti mahlula mill-friza, ara sezzjoni 6.6.
- Iġbed l-ammont mixtieq ta' Imlygic mill-kunjett għal go siringa permezz ta' teknika asettika. Hija rakkomandata labra bi ħxuna ta' 22 sa 26.
- Is-sit tal-injezzjoni jista' jitnaddaf b'sustanza topika anestetika. L-injezzjoni anestetika tista' tiddaħħal madwar il-ferita imma m'għandhiex tkun injettata direttament fil-ferita.
- Naddaf il-ferita u madwarha b'karta alkoħolika u ħalliha tinxef.

Injezzjoni

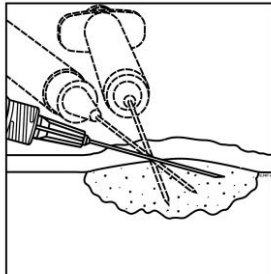
- Injetta l-prodott Imlygic ġol-feriti fil-ġilda, taħt il-ġilda, u/jew fin-noduli li jidhru, li jinħassu jew li jinqabdu bl-għajnuna tal-ultrasound.
- Iddetermina l-volum tal-injezzjoni għal kull ferita billi tuża t-tabella 2 ta' fuq.
- Billi tuża post wieħed ta' inseriment, injetta Imlygic f'direzzjonijiet differenti safejn ittik il-labru, radjalment, biex tferrxu b'mod kostanti u kullimkien fil-ferita. Jista' jintuża aktar minn punt wieħed ta' inseriment jekk il-ferita tkun akbar minn kemm ittik il-labru radjalment.

Feriti fil-ġilda



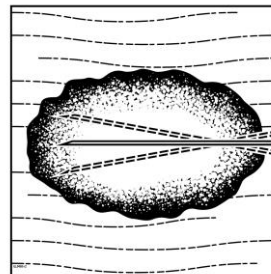
Stampa 1.
Injezzjoni f'feriti fil-ġilda

Feriti taħt il-ġilda



Stampa 2.
Injezzjoni f'feriti taħt il-ġilda

Feriti fin-noduli



Stampa 3.
Injezzjoni f'feriti fin-noduli

- Ferrex Imlygic b'mod kostanti fil-ferita kollha billi tiġbed il-labru lura mingħajr ma toħroġha mill-ferita. Dawwar il-labru kemm ikollok b'zonn inti u tinjetta l-bqija tad-doża. Kompli sakemm id-doża kollha tkun tferrxet kollha b'mod indaqs.

- Meta tneħhi l-labra, ohroġha mill-ferita bil-mod ħalli tevita li terhi jew li ttajjar mill-qtar ta' Imlygic fil-punt tal-inseriment.
- Irrepeti dawn il-passi għall-feriti l-oħra li jkollok bżonn tinjetta. Uża labra ġdida kull darba li tohroġha minn ferita u kull darba li tkun se tinjetta f'ferita ġdida.

Wara l-injezzjoni

- Ippressa l-punt tal-inseriment b'garża sterili għal mill-inqas 30 sekonda.
- Naddaf is-sit tal-injezzjoni u l-madwar bl-alkoħol, u għatti l-ferita injettata b'biċċa kuttunata assorbenti u b'faxxa niexfa okklussiva.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Pazjenti bi storja medika ta' sensittività eċċessiva għal talimogene laherparepvec jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti tiegħu.
- Pazjenti li huma immunokompromessi b'mod sever (eż. pazjenti b'defiċjenza immuni ċellulari u/jew umorali kongenitali severa jew miksba) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Pazjenti ttrattati qabel

It-tagħrif dwar l-effikaċja ta' Imlygic fl-issettjar tat-tieni trattament tal-linja attwali jew ta' trattamenti li jsiru wara hu limitat.

Tixrid ta' infezzjoni erpetika

It-tixrid ta' infezzjoni erpetika, inklużi każijiet serji ta' tixrid ta' infezzjoni erpetika, ġie rrapportat f'pazjenti ttrattati b'Imlygic (ara sezzjoni 4.8).

Imlygic ma ġiex studjat fuq pazjenti immunokompromessi. Abbażi ta' *data* epidemjoloġika, pazjenti immunokompromessi (bħal dawk bl-HIV/AIDS, lewkimja, limfoma, immunodefiċjenza komuni varjabbli, jew li jeħtieġu sterojdi kroniċi b'doża għolja jew sustanzi immunosoppressivi oħra) jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' tixrid ta' infezzjoni erpetika. Ikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji tat-trattament qabel tagħti Imlygic lill-pazjenti immunokompromessi.

Permezz ta' studji fuq l-annimali, il-pazjenti li huma immunokompromessi b'mod sever jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' tixrid ta' infezzjoni erpetika u m'għandhomx jiġu ttrattati b'Imlygic (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Espożizzjoni aċċidentali għal Imlygic

Espożizzjoni aċċidentali tista' twassal għal trażmissjoni ta' Imlygic u għal infezzjoni erpetika. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u dawk li jkunu f'kontatt mill-qrib magħhom (eż. il-membri tad-dar, dawk li jagħtu l-kura, shab sesswali jew persuni li jkunu fl-istess sodda magħhom) għandhom jevitaw kuntatt dirett ma' feriti injettati jew fluwidi mill-ġisem ta' pazjenti ttrattati matul il-perjodu sħiħ tat-trattament u sa 30 jum wara l-aħħar trattament (ara sezzjoni 6.6). Ġew irrappurtati inċidenti bil-labar u ta' titjir mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa waqt it-tnejn u l-għoti.

Persuni f'kontatt mill-qrib li huma tqal jew immunokompromessi m'għandhomx ibiddlu l-infaxxatura tal-pazjent jew inaddfu s-sit tal-injezzjoni tagħhom. Nisa tqal, trabi tat-twelid, u individwi immunokompromessi m'għandhomx jiġu esposti għal materjali potenzjalment ikkontaminati.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiżguraw li l-pazjenti jistgħu jkunu konformi mar-rekwiżit li jgħattu s-siti tal-injezzjoni b'infaxxaturi okklussivi (ara sezzjoni 6.6). Il-pazjenti għandhom jiġi mwissija wkoll biex jevitaw li jmissu jew iħokku s-siti tal-injezzjoni għax dan jista' jwassal għal trasferiment involontarju ta' Imlygic f'partijiet oħra ta' ġisimhom stess jew ta' dawk li jkollhom kuntatt mill-qrib magħhom.

Għalkemm mhux magħruf jekk Imlygic jistax jiġi trażmess b'kuntatt sesswali, hu magħruf li t-tip selvaġġ ta' HSV-1 jista' jkun trażmess b'kuntatt sesswali. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex jużaw *condom* tal-*latex* waqt il-kuntatt sesswali halli jipprevnu l-possibbiltà ta' trażmissjoni ta' Imlygic. In-nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom ikunu mwissija biex jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni halli jipprevnu t-tqala waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Dawk li jagħtu l-kura għandhom jiġu avżati jilbsu par ingwanti għall-protezzjoni waqt li jkunu qed jassistu l-pazjenti huma u jagħmlu jew ibiddu infaxxaturi okklussivi u biex josservaw il-prekawzjonijiet tas-sigurtà meta jkunu se jarmu l-infaxxaturi użati u l-materjal tat-tindif (ara sezzjoni 6.6).

F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali għal Imlygic, segwi l-istruzzjonijiet f'sezzjoni 6.6. Jekk jinnotaw sinjali jew iħossu sintomi ta' infezzjoni erpetika, l-individwi esposti għandhom jikkuntattjaw lill-professjonist/a tal-kura tas-saħħa tagħhom. F'każ li jseħħu leżjonijiet erpetiċi ssuspettati, pazjenti, kuntatti mill-qrib jew fornituri fil-qasam tal-kura tas-saħħa jista' jkollhom l-opzjoni tal-ittestjar ta' segwitu mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għal aktar karatterizzazzjoni tal-infezzjoni.

Infezzjoni erpetika f'pazjenti ttrattati b'Imlygic

Ġew irrappurtati infezzjonijiet erpetiċi (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal ponot u l-erpete keratite) u każijiet serji ta' tixrid ta' infezzjonijiet erpetiċi f'pazjenti ttrattati b'Imlygic (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi ta' infezzjoni lokali jew sistemika possibbilment relatati ma' Imlygic huma antiċipati li huma simili għas-sintomi kkawżati bl-infezzjonijiet tat-tip selvaġġ ta' HSV-1.

Individwi bl-infezzjoni tat-tip selvaġġ ta' HSV-1 hu magħruf li jibqgħu f'riskju għal għomorhom għal infezzjoni erpetika sintomatika minhabba r-riattivazzjoni tat-tip selvaġġ ta' HSV-1 li jkun moħbi. L-infezzjoni erpetika sintomatika minhabba r-riattivazzjoni possibbli ta' Imlygic għandha tkun ikkunsidrata.

Il-pazjenti li jiżviluppaw infezzjonijiet erpetiċi għandhom ikunu avżati biex isegwu prattiċi standard ta' iġjene halli jipprevnu t-trażmissjoni virali.

Talimogene laherparepvec hu sensittiv għal acyclovir. Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'Imlygic għandhom jiġu kkunsidrati qabel jingħata acyclovir jew aġenti antivirali oħra indikati għall-immaniġġjar ta' infezzjoni erpetika. Dawn is-sustanzi jistgħu jinterferixxu mal-effettività tat-trattament jekk jingħataw b'mod sistemiku jew topiku direttament fis-sit tal-injezzjoni.

Informazzjoni dwar leżjonijiet erpetiċi hija pprovduta fil-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjenti.

Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni

In-nekrozi jew l-ulċerazzjoni jistgħu jseħħu fit-tessut tat-tumur wara trattament b'Imlygic. Iċ-ċellulite u l-infezzjoni batterjali sistemika ġew irrappurtati. Hu rrakkomandat li tingħata attenzjoni għall-kura tal-feriti u li jittiehdu prekawzjonijiet kontra l-infezzjonijiet, b'mod speċjali jekk in-nekrozi tat-tessuti twassal għal griċhi miftuħa.

Fejqan imdgħajjef fis-sit tal-injezzjoni

Fl-istudji kliniċi, ġie rrapportat fejqan imdgħajjef fis-sit tal-injezzjoni. Imlygic jista' jżid ir-riskju ta' fejqan imdgħajjef f'pazjenti b'fatturi ta' riskju sottostanti (eż. radjazzjoni li tkun saret qabel fis-sit tal-injezzjoni jew feriti f'postijiet vaskularizzati b'mod batut).

Ir-riskji u l-benefiċċji ta' Imlygic għandhom jiġu kkunsidrati qabel jitkompla t-trattament jekk l-infezzjoni tippersisti jew tinnota dewmien fil-fejqan.

Avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja

Fi studji kliniċi, ġew irrappurtati avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja li jinkludu glomerulonefrite, vaskulite, pnemonite, psorjażi aggravata, u vitiligo f'pazjenti ttrattati b'Imlygic.

Ir-riskji u l-benefiċċji ta' Imlygic għandhom jiġu kkunsidrati qabel jinbeda t-trattament lil pazjenti b'mard awtoimmuni sottostanti jew qabel tkompli t-trattament lil pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja.

Plažmaċitoma fis-sit tal-injezzjoni

Ġiet irrappurtata plažmaċitoma qrib is-sit tal-injezzjoni wara t-trattament b'Imlygic. Ir-riskji u l-benefiċċji ta' Imlygic għandhom jiġu kkunsidrati f'pazjenti b'mijeloma multipla jew f'dawk li tkun żviluppatilhom plažmaċitoma waqt it-trattament.

Disturb minhabba passaġġi respiratorji ostruttivi

Ġie rrapportat disturb minhabba sadd fil-passaġġi respiratorji wara t-trattament b'Imlygic. Għandha tintuża l-kawtela waqt l-injettar ta' feriti qrib passaġġi tal-arja ewlenin.

Pazjenti b'HSV-1 seronegattivi

Il-pazjenti li kienu b'HSV-1 seronegattivi fil-linja bażi ġie rrapportat li kellhom aktar incidenza ta' deni, sirdat, u mard simili għall-influenza meta mqabbla ma' dawk li kienu b'HSV-1 seropożittivi fil-linja bażi, speċjalment fil-perjodu tal-ewwel 6 trattamenti (ara sezzjoni 4.8).

Emorraġija epatika mill-ġhoti intraepatiku transkutanju

Imlygic mhuwiex indikat għall-ġhoti intraepatiku transkutanju. Fl-istudji kliniċi, ġew irrappurtati każijiet ta' emorraġija epatika li wasslu għal rikoverar l-isptar u mewt f'pazjenti li rċevew injezzjonijiet intraepatiċi transkutanji ta' Imlygic.

Il-pazjenti kollha

Dan il-prodott mediċinali fih 20 mg sorbitol kull kunjett ta' 1 mL. L-effett addittiv ta' prodotti li fihom is-sorbitol (jew il-fruttożju) amministrati fl-istess hin u l-konsum fid-dieta ta' sorbitol (jew fruttożju) għandhom jitqiesu.

Dan il-prodott mediċinali fih 7.7 mg sodium f'kull kunjett ta' 1 mL, ekwivalenti għal 0.4% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ma' Imlygic. Acyclovir u sustanzi antivirali oħra jistgħu jinterferixxu mal-effettività tat-trattament jekk jingħata b'mod sistemiku jew topiku direttament fis-sit tal-injezzjoni. Ikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'Imlygic qabel tagħti acyclovir jew aġenti antivirali oħra indikati għall-immaniġġjar ta' infezzjoni erpetika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni

In-nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom ikunu mwissija biex jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni halli jipprevenu t-tqala waqt it-trattament.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex jużaw *condom* tal-*latex* waqt il-kuntatt sesswali halli jipprevenu l-possibbiltà ta' trażmissjoni ta' Imlygic (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Ma sarux studji adegwati u kkontrollati kif jixraq b'talimogene laherparepvec fin-nisa tqal.

Jekk mara tqila jkollha infezzjoni b'HSV-1 ta' tip selvaġġ (primarju jew riattivazzjoni), hemm il-potenzjal li l-*virus* jgħaddi mill-plaċenta, u wkoll ir-riskju ta' trażmissjoni waqt it-twelid minhabba t-tixrid virali. Infezzjonijiet b'HSV-1 ta' tip selvaġġ ġew assoċjati ma' effetti avversi serji, li jinkludu insuffiċjenza multiorganika u mewt, jekk il-fetu jew it-tarbija tat-twelid jiehdu infezzjoni tal-erpeta tat-tip selvaġġ. Filwaqt li m'hemmx dejta klinika sal-lum fuq l-infezzjonijiet b'talimogene laherparepvec fin-nisa tqal, jista' jkun hemm riskju għall-fetu jew għat-tarbija tat-twelid jekk talimogene laherparepvec jaġixxi bl-istess mod. L-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-fetu fl-istadju embrijoniku ma ġie osservat fl-istudji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu ppreferut li jiġi evitat l-użu ta' talimogene laherparepvec waqt it-tqala.

Tista' ssehh metastasi mill-plaċenta ta' melanoma malinna. Peress li talimogene laherparepvec hu maħsub biex jidhol u jirreplika fit-tessut tat-tumur, jista' jkun hemm ir-riskju li l-fetu jiġi espost għal talimogene laherparepvec mit-tessut tat-tumur li jkun għadda mill-plaċenta.

Jekk Imlygic jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu l-prodott mediċinali, din għandha tkun infurmata bil-perikli potenzjali li jista' jkun hemm għall-fetu u/jew għat-tarbija tat-twelid.

Treddigh

Mhux magħruf jekk talimogene laherparepvec jgħaddix fil-ħalib tal-omm. Għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jitwaqqafx/issirx astinenza mit-terapija ta' Imlygic billi jitqiesu l-benefiċċji tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċji tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi biex jevalwaw l-effetti ta' talimogene laherparepvec fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Talimogene laherparepvec jista' jkollu effett minuri fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba reazzjonijiet avversi potenzjali bħal sturdament u stat ta' konfużjoni (ara sezzjoni 4.8), il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu magni sakemm ikunu ċerti li talimogene laherparepvec mhux jaffettwahom avversament.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Imlygic ġiet evalwata fl-istudju importanti fejn 292 pazjenti rċewew mill-inqas doża 1 ta' Imlygic (ara sezzjoni 5.1). Id-durata medjana tal-espożizzjoni għal Imlygic kienet ta' 23 ġimgħa (5.3 xhur). Sitta u għoxrin (26) pazjent ġew esposti għal Imlygic għal mill-inqas sena.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati ($\geq 25\%$) fil-pazjenti ttrattati b'Imlygic kienu l-gheja (50.3%), sirdat (48.6%), deni (42.8%), dardir (35.6%), mard simili għall-influwenza (30.5%), u wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (27.7%). Fuq kollox, 98% ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu ħfief jew moderati fis-severità. L-aktar reazzjoni avversa komuni ta' grad 3 jew oghla kienet iċ-ċellulite (2.1%) (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Gew determinati reazzjonijiet avversi abbażi ta' provi kliniċi f'pazjenti bil-melanoma ttrattati b'Imlygic imqabbli ma' GM-CSF, u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi hija ppreżentata skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma mfissra kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni skont is-serjetà tagħhom.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi f'pazjenti bil-melanoma u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	Ċellulite*, Infezzjonijiet erpetiċi**
Mhux komuni	Infezzjoni fis-sit tal-inċiżjoni
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Komuni	Uġiġh fit-tumur, Neoplażma infettata
Mhux komuni	Plażmaċitoma fis-sit tal-injezzjoni*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Oedema periferali
Komuni	Anemija
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Komuni	Avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja ^{†*}
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Deidradazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras
Komuni	Stat ta' konfużjoni, Ansjetà, Dipressjoni, Sturdament, Insomnija
Disturbi fl-għajnejn	
Mhux komuni	Keratite erpetika
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	Uġiġh fil-widnejn
Disturbi kardjaċi	
Komuni	Takikardija
Disturbi vaskulari	
Komuni	Trombożi fil-vini profondi, Pressjoni għolja, Ħmura
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	Sogħla
Komuni	Dispnea, Uġiġh orofaringali, Infezzjoni fil-parti respiratorja ta' fuq
Mhux komuni	Disturb bl-imblukkar tal-passaġġi tal-arja
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	Remettar, Dijarea, Stitikezza, Dardir
Komuni	Uġiġh addominali, Skumdità addonimali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	Vitiligo, Raxx, Dermatite
Mhux komuni	Granulomatous dermatitis

Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Majalgja, Artralġja, Uġiġh fl-estremitàjiet
Komuni	Uġiġh fid-dahar, Uġiġh fil-parti ta' bejn iż-żaqq u n-naħa ta' fuq tal-koxxa
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn ingħatat l-injezzjoni	
Komuni ħafna	Mard li jixbah l-influenza*, Deni, Sirdat, Gheja, Uġiġh, Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni [§]
Komuni	Telqa mingħajr sinjali ta' mard, Uġiġh taħt l-idejn
Investigazzjonijiet	
Komuni	Telf ta' piż
Korriment, ivvalenar u kumplikazzjonijiet proċedurali	
Komuni	Kumplikazzjoni fil-ferita, Tnixxija mill-ferita, Tbengil, Uġiġh proċedurali

[§] Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jinkludu: perjodu komuni ħafna ta' wġiġh fis-sit tal-injezzjoni, perjodu komuni ta' eritema fis-sit tal-injezzjoni, emorragija fis-sit tal-injezzjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni tnixxija, rilaxx mis-sit tal-injezzjoni, perjodu mhux komuni ta' shana fis-sit tal-injezzjoni.

[†] L-avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja jinkludu: termini mhux komuni ta' vaskulite, pnemonite, psorjażi aggravata u glomerulonefrite.

* Ara d-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

** Infezzjonijiet erpetiċi (li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal Erpete orali).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja

L-avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja rrapportati fl-istudju kliniku kruċjali inkludew każ ta' psorjażi aggravata f'pazjent bi storja mgħoddija ta' psorjażi, każ ta' pnemonite f'pazjent bi storja mgħoddija ta' mard awtoimmuni, każ ta' vaskulite, u żewġ każijiet ta' glomerulonefrite li każ minnhom ippreżenta insuffiċjenza renali akuta.

Plazmaċitoma

Fil-provi kliniċi, ġie osservat każ ta' plazmaċitoma fis-sit tal-injezzjoni ta' pazjent li nstab li għandu mijeloma multipla.

Ċellulite

Fil-prova klinika kruċjali (studju 005/05), l-avvenimenti ta' ċellulite ġew irregistrati, u xi wħud minnhom kienu kkunsidrati li kienu avvenimenti avversi serji. Madankollu, l-ebda wieħed minnhom ma wassal għat-twaqqif permanenti tat-trattament b'Imlygic. It-trattament b'attenzjoni tal-feriti u l-prekawzzjonijiet għall-infezzjonijiet huma rakkomandati, partikolarment jekk in-nekrozi tat-tessuti twassal għal feriti miftuħa.

Sintomi li jixbhu l-influenza

Disgħin fil-mija (90%) tal-pazjenti ttrattati b'Imlygic esperjenzaw sintomi li jixbhu l-influenza. Id-deni, is-sirdat, u l-mard simili għall-influenza, li jista' jfeġġ fi kwalunkwe hin waqt it-trattament, ġeneralment jiġi riżolt fi 72 siegħa. Dawn l-avvenimenti ġew irrappurtati aktar fil-perjodu tal-ewwel 6 trattamenti, partikolarment f'pazjenti li kienu b'HSV-1 negattiv fil-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

Twettqet prova klinika pedjatrika ta' fażi 1 (studju 20110261) fi 15-il pazjent pedjatriku u adult żagħżuġh ta' età minn 7 sa ≤ 21 sena b'tumuri avvanzati tas-sistema nervuża mhux ċentrali li jirrispondu għal injezzjoni diretta (ara sezzjoni 5.1). Id-data dwar is-sigurtà kienet konsistenti mal-marda sottostanti tal-pazjent u l-profil tas-sigurtà magħruf ta' talimogene laherparepvec fl-adulti.

Ir-rappurtaġġ ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Ir-rappurtaġġ ta' reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali hi importanti. Dan jippermetti monitaraġġ kontinwu tal-bilanċ tal-benefiċċji/riskji tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza klinika b'doża eċċessiva ta' Imlygic. Doži sa 4 mL f'konċentrazzjoni ta' 10^8 PFU/mL kull ġimagħtejn ingħataw fi provi kliniċi bl-ebda evidenza ta' tossiċità li tillimita d-doża. Id-doża massima li tista' tingħata b'mod sigur ma ġietx iddeterminata. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva jew ta' għoti ġol-vina bi żvista, il-pazjent għandu jiġi ttrattat għas-sintomi, eż. b'acyclovir jew aġenti antivirali oħra (ara sezzjoni 4.4) u għandhom jiġu istitwiti kif meħtieġ miżuri ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija antineoplastika taċ-ċelloli u tal-ġeni, Kodiċi ATC: L01XL02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Talimogene laherparepvec hu immunoterapija onkolitika li tiġi minn HSV-1. Talimogene laherparepvec ġie mmodifikat biex jirreplika fit-tumuri u biex jipproduċi l-proteina umana stimulant immun GM-CSF. Talimogene laherparepvec joqtol iċ-ċelloli tat-tumur u jerħi antigeni mit-tumur. Hu maħsub li flimkien ma' GM-CSF, jipromwovi rispons immuni sistematiku kontra t-tumur u jaffettwa r-rispons taċ-ċellola-T. Ġrieden li kellhom rigressjoni kompluta tat-tumuri primarji tagħhom wara t-trattament, kienu reżistenti għal sfida oħra minn tumur sussegwenti.

Il-modifiki ta' talimogene laherparepvec minn HSV-1 jinkludu t-thassir ta' ICP34.5 u ICP47. Filwaqt li r-risponsi immuni antivirali jiddefendu iċ-ċelloli normali wara infezzjoni b'talimogene laherparepvec, intwera li t-tumuri huma suxxettibbli għal korrimenti u mwiet ta' ċelloli minn viruses ICP34.5-defiċjenti HSV-1, li jinkludu talimogene laherparepvec. It-thassir ta' ICP47 jippreveni t-tnaqqis ta' molekuli bi preżentazzjoni antigena u jżid l-espressjoni tal-ġene HSV US11, u b'hekk isaħħaħ ir-replikazzjoni virali fiċ-ċelloli tat-tumur.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju 005/05

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-monoterapija b'Imlygic imqabbla mal-għoti taht il-ġilda ta' GM-CSF ġew evalwati fi studju kliniku ta' fażi 3, multinazzjonali, bit-tikketta tingħaraf, u b'mod każwali fuq pazjenti bi stadju IIIB, IIIC, u IV ta' melanoma li ma kinitx meqjusa li tista' titneħħa b'operazzjoni. It-trattament sistemiku ta' qabel għall-melanoma kien permessibbli imma mhux meħtieġ. Pazjenti b'metastasi attiva fil-moħħ, b'metastasi fl-għadam, b'mard estensiv fil-vixxi, b'melanoma okulari primarja jew mukożali, b'evidenza ta' immunosuppressjoni, jew li qed jingħataw it-trattament b'sustanza sistemika antierpetika ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti ġew imferrxa fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew Imlygic jew GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic ingħata permezz ta' injezzjoni fil-ferita f'konċentrazzjoni inizjali ta' 10^6 (1 miljun) PFU/mL fl-ewwel jum, u f'konċentrazzjoni ta' 10^8 (100 miljun) PFU/mL fil-21 jum u mbagħad kull ġimagħtejn f'doża sa 4 mL. GM-CSF ingħata taht il-ġilda f'doża ta' $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ kuljum għal 14-il jum u mbagħad b'waqfa ta' 14-il jum f'intervalli ripetuti.

Biex jilhaq ikun hemm l-effetti fit-tul kontra t-tumur, medjati mis-sistema immunitarja, il-pazjenti ġew ittrattati għal minimu ta' 6 xhur jew sakemm ma kienx hemm aktar feriti tal-injezzjonijiet. Matul dan il-perjodu, it-trattament kellu jitkompla minkejja ż-żieda fid-daqs tal-ferita(i) eżistenti u/jew żviluppi ta' ferita(i) ġdida/godda sakemm il-pazjent ma żviluppax tossiċità intollerabbli jew l-investigatur kien tal-opinjoni li kien fl-aħjar interess tal-pazjent li jwaqqaf it-trattament, jew li l-pazjent jinghata terapija oħra għal melanoma. Wara 6 xhur ta' trattament, il-pazjenti kellhom ikomplu t-trattament sakemm seħħet progressjoni tal-marda klinikament rilevanti (i.e. progressjoni tal-marda assoċjata ma' tnaqqis fl-istat ta' prestazzjoni u/jew terapija alternattiva kienet meħtieġa fl-opinjoni tal-investigatur). Il-pazjenti b'esperjenza ta' rispons fit-12-il xahar tat-trattament setgħu jkomplu t-trattament għal 6 xhur oħra. Iż-żmien medju (SD) tat-trattament bl-iskop li jittratta popolazzjoni (ITT) kien ta' 15.76 ġimghat (15.79) fil-każ ta' GM-CSF u 26.83 ġimghat (18.39) fil-każ ta' Imlygic. Il-punt tat-tmiem primarju kien rata ta' rispons durabbli (durable response rate, DRR) [imfissra bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'rispons komplut (Complete Response, CR) jew b'rispons parzjali (Partial Response, PR) miżmum kontinwament għal minimu ta' 6 xhur] kull *blinded central review*. Il-punti tat-tmiem sekondarji inkludew sopravivenza globali (Overall Survival, OS), rata ta' rispons globali (Overall Response Rate, ORR) [PR+CR], żmien għar-rispons, tul ta' żmien tar-rispons, u żmien għall-falliment tal-kura (hin mill-għażla każwali sal-ewwel episodju ta' progressjoni fil-mard rilevanti klinikament fejn ma jinkisibx rispons wara l-avveniment tal-progressjoni jew sal-mewt).

L-età medja kienet ta' 63 sena (firxa: 22 sa 94); 26.5% kellhom 'il fuq minn 65 sena u 23.3% kellhom 'il fuq minn 74 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti, 98%, kienu Kawkażi. 57% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu pazjenti rġiel u 70% tal-pazjenti kienu fi stat ta' prestazzjoni ECOG 0 fil-linja bażi. Mill-pazjenti, 22% kellhom marda fi stadju IV M1c u 53% tal-pazjenti kienu rċivew diġà terapija għall-melanoma bħal kimoterapija u immunoterapija bbażata fuq ċitokini b'żieda mal-kirurgija, terapija awżiljarja, jew radjazzjoni. Globalment, 58% tal-pazjenti kollha involuti fl-istudju kienu seropożittivi għal HSV-1 tat-tip selvaġġ fil-linja bażi u 32.6% kienu seronegattivi; l-istat sero ta' HSV-1 tad-9.4% li jifdal ma kienx magħruf.

Id-differenza f'DRR bejn Imlygic u GM-CSF fil-popolazzjoni ITT kienet statistikament sinifikanti (ara tabella 4) favur Imlygic.

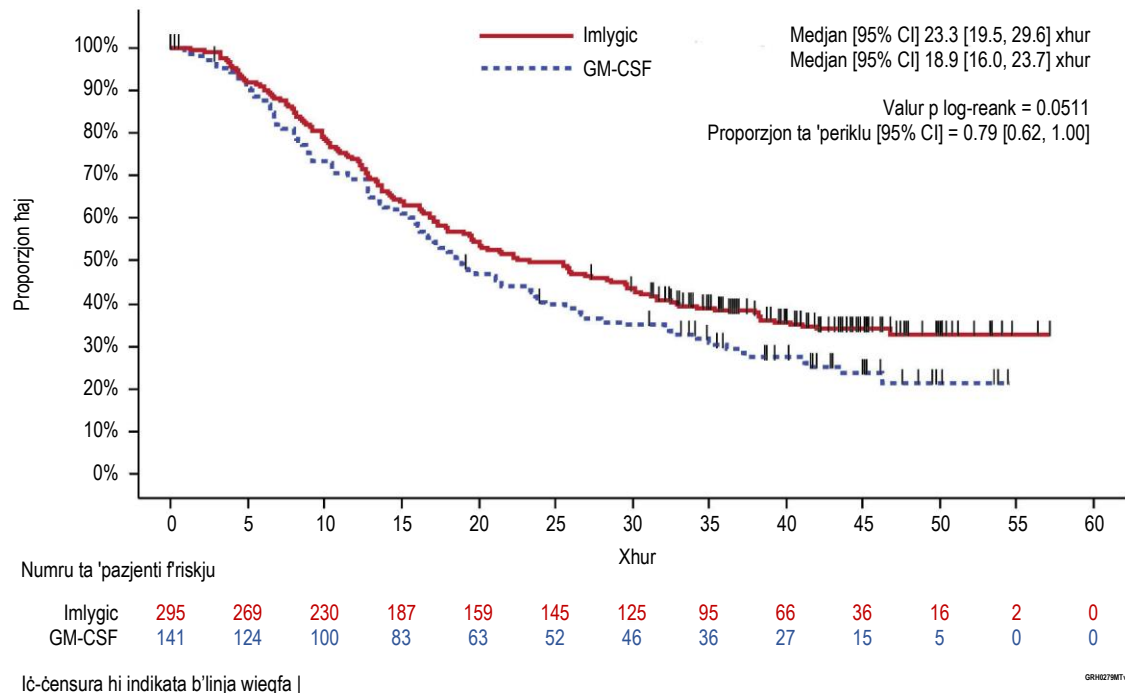
Tabella 4. Sommarju tar-riżultati għall-popolazzjoni ITT mill-istudju 005/05 ta' Imlygic

	Punt tat-tmiem tal-istudju	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Rata ta' rispons durabbli	Primarju	16.3% (n = 48) (95% CI: 12.1, 20.5)	2.1% (n = 3) (95% CI: 0.0, 4.5)
		Proporzjon ta' probabbiltà 8.9; (95% CI: 2.7, 29.2) p < 0.0001	
Rata ta' rispons globali (% CR, % PR)	Sekondarju	26.4% (n = 78) (95% CI: 21.4%, 31.5%) (10.8% CR, 15.6% PR)	5.7% (n = 8) (95% CI: 1.9%, 9.5%) (0.7% CR, 5% PR)
Sopravivenza globali	Sekondarju	Medjan 23.3 (95% CI: 19.5, 29.6) xhur	Medjan 18.9 (95% CI: 16.0, 23.7) xhur
		HR: 0.79; (95% CI: 0.62, 1.00) p = 0.051	
Tul ta' żmien tar-rispons (rispons kontinwu fl-aħħar evalwazzjoni tat-tumur)	Sekondarju	Mhux milħuq (Firxa: > 0.0 to > 16.8 xhur)	Medjan 2.8 xhur (Firxa: 1.2 to > 14.9 xhur)
		HR: 0.46; (95% CI: 0.35, 0.60)	
Żmien għar-rispons (medja)	Sekondarju	4.1 xhur	3.7 xhur
Żmien għall-falliment tal-kura (medja)	Sekondarju	8.2 xhur (95% CI: 6.5, 9.9)	2.9 xhur (95% CI: 2.8, 4.0)
		HR: 0.42; (95% CI: 0.32, 0.54)	

Fost dawk li rrispondew għat-trattament b'Imlygic, 56 (72%) rispons kienu għadhom għaddejnin waqt l-analiżi primarja. Minn dawk li rrispondew għat-trattament, 42 (54%) esperjenzaw żieda ta' $\geq 25\%$ fid-daqs shih tal-ferita(i) eżistenti u/jew żviluppaw ferita(i) ġdida/ġodda qabel ma eventwalment kisbu rispons.

F'analizi għall-evalwazzjoni ta' attività sistemika b'Imlygic, 27 minn 79 pazjent (34.2%) kellhom tnaqqis globali ta' $\geq 50\%$ fil-feriti mhux vixxerali li ma kinux injettati b'Imlygic, u 8 minn 71 pazjent (11.3%) kellhom tnaqqis globali ta' $\geq 50\%$ fil-feriti vixxerali li ma kinux injettati b'Imlygic.

Stampa 4. Kaplan-Meier plot – sopravivenza globali (popolazzjoni ITT)



Ma kinux osservati differenzi fis-sigurtà jew l-effikaċja ta' bejn l-anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti adulti iżgħar.

Sottogruppi esploratorji

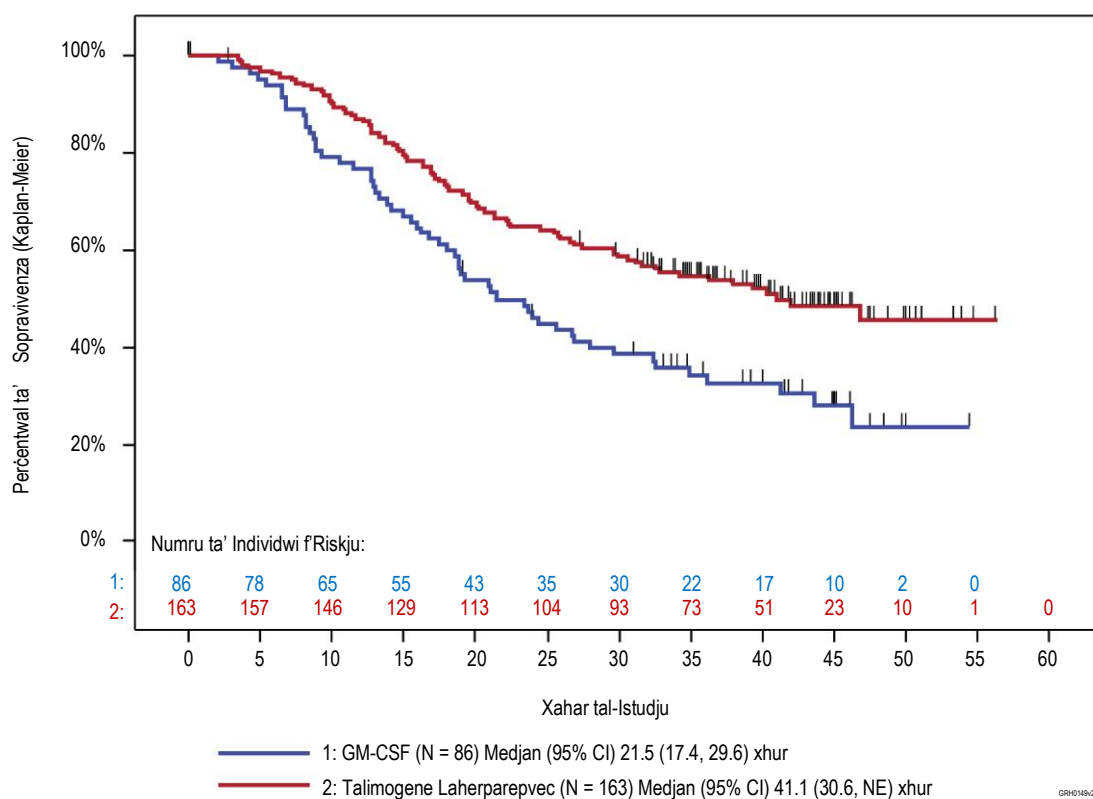
Saret ukoll analiżi esploratorja tas-sottogruppi għad-DRR u s-sopravivenza globali bl-istadju tal-marda (ara figura 5 u tabella 5). Filwaqt li l-istudju kruċjali ma kellux is-saħħa li jevalwa l-effikaċja f'dawn is-sottogruppi individwali, il-pazjenti mingħajr mard vixxerali kellhom benefiċċju ikbar mit-trattament b'Imlygic minn dawk b'aktar mard avanzat.

Tabella 5. Sommarju tar-riżultati minn analiżi esploratorja tas-sottogrupp mill-istudju 005/05 ta' Imlygic

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (proporzjon ta' periklu)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic imqabbel ma' GM-CSF
Stadju [§] IIIB/IIIC/ stadju IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25.2	1.2	40.5	2.3	0.57, (95% CI: 0.40, 0.80);
Stadju [§] IVM1B/ IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5.3	3.6	9.2	10.9	1.07, (95% CI: 0.75, 1.52);

[§] American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging 6th edition.

Stampa 5. L-estimi ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali mill-grupp li ntgħażel b'mod każwali tat-trattament għall-istadju IIIB/IIIC/ stadju IVM1a tal-marda (analiżi esploratorja tas-sottogrupp)



Iċ-ċensura hi indikata b'linja wieqfa |
ME = mhux stmat

Minhabba n-natura esploratorja tal-analiżi u abbażi tal-evidenza attwali, ma ġiex stabbilit li Imlygic hu assoċjat ma' effett fuq is-sopravivenza globali.

Popolazzjoni pedjatrika

Prova klinika wahda ta' tnaqqis fid-doża, open-label, multiċentrika ta' fażi 1 (studju 20110261) evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta' talimogene laherparepvec f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri avvanzati tas-sistema nervuża mhux ċentrali li rrispondew għal injezzjoni diretta. Total ta' 15-il pazjent pedjatriku u adult żagħżuġh ta' età minn 7 sa ≤ 21 sena, maqsuma f'żewġ koorti; koorti A1 (13-il pazjent ta' età minn 12 sa ≤ 21 sena) u koorti B1 (2 pazjenti ta' età minn 7 sa < 12 -il sena) irċevew talimogene laherparepvec waqt l-istudju. L-iskeda ta' dożaġġ kienet konsistenti mad-doża adulta rakkomandata ta' talimogene laherparepvec.

Tlettax-il pazjent ġew inklużi fis-sett ta' analiżi tat-tossiċità li tillimita d-doża (DLT, *dose limiting toxicity*). L-ebda pazjent ma kellu DLT waqt il-perjodu tal-evalwazzjoni tad-DLT. B'kollox, il-pazjenti kollha (15-il pazjent, 100.0%) kellhom mill-inqas avveniment avvers wiehed li żviluppa minhabba t-trattament, u 8 pazjenti (53.3 %) kellhom avvenimenti avversi ta' grad ≥ 3 .

Ma ġie osservat l-ebda rispons, l-ORR għal kull irRC-RECIST modifikata kienet 0% (95% CI: 0.0, 21.8).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Talimogene laherparepvec hu ġenetikament modifikat u virus HSV-1 kompetenti għar-replikar. Għalhekk, il-farmakokinetika u l-bijodistribuzzjoni tiegħu jsiru mis-sit tal-injezzjoni fil-ferita, mir-replika selettiva tat-tumur u mit-tnixxi mit-tessut tat-tumur.

Assorbiment

L-assorbiment ċellulari ta' talimogene laherparepvec jiġri permezz tar-riċetturi HSV-1 fuq it-tumuri u ċ-ċelloli li mhumiex tat-tumuri wara injezzjoni lokali fit-tumuri. Peress li talimogene laherparepvec hu injettat u jirreplika ġot-tumuri, il-bijodisponibbiltà u l-konċentrazzjoni sistemika ta' talimogene laherparepvec mhumiex tbassir ta' attività b'sustanza ta' medicina u għalhekk ma ġewx evalwati.

Metabolizmu/eliminazzjoni

Talimogene laherparepvec jitneħħa b'mekkanizmi ġenerali ta' difiża (host-defence) (eż. awtofagiġja, risponsi immuni adattivi). Talimogene laherparepvec jiġi degradat bi proteina endoġena tipika u bil-passaġġi kataboliċi tad-DNA. Kif jiġri f'infezzjonijiet oħra HSV-1 tat-tip selvaġġ, gabra moħbija ta' talimogene laherparepvec DNA tista' tippersisti fil-protoplażmi newroniċi taċ-ċelloli li jissupplixxu s-siti tal-injezzjoni; għalhekk, l-okkorrenza ta' infezzjoni moħbija b'talimogene laherparepvec ma tistax tkun eskluża.

Bijodistribuzzjoni (fi hdan il-ġisem) u tixrid virali (eskrezzjoni/sekrezzjoni)

Id-DNA ta' talimogene laherparepvec kien ikkwantifikat b'assaġġ sensitiv ħafna u speċifikat ta' quantitative polymerase chain reaction (qPCR) li jista' ma jikkorrelatax ma' riskji ta' infettività virali. Talimogene laherparepvec kien ikkwantifikat ukoll f'kampjuni magħżula ta' pazjenti fi studji kliniċi bl-użu ta' assaġġi tal-infettività virali fis-siti tal-injezzjoni u f'xi każi ta' feriti erpetiċi potenzjali.

Bijodistribuzzjoni klinika, eliminazzjoni, u tixrid

Il-bijodistribuzzjoni u t-tixrid ta' talimogene laherparepvec mogħti minn ġol-feriti ġew investigati fi studju kliniku li kejjel id-DNA ta' talimogene laherparepvec fid-demm, fl-awrina, fis-sit tal-injezzjoni, minn barra l-infaxxaturi okklussivi, fil-mukuża tal-halq, fl-erġa anogenitali, u f'leżjonijiet erpetiċi ssuspettati. Sittin pazjent b'melanoma rċevew injezzjoni ġol-ferita ta' Imlygic fl-istess doża u skeda bħall-Istudju kliniku 005/05 (ara sezzjoni 5.1). Kampjuni ta' infaxxaturi okklussivi ngabru matul it-trattament. Kampjuni tad-demm u l-awrina ngabru matul it-trattament u sa 30 jum wara t-tmiem tat-trattament. Is-sit tal-injezzjoni, il-mukuża tal-halq, u kampjuni mill-erġa anogenitali ngabru matul it-trattament u sa 60 jum wara t-tmiem tat-trattament. Kampjuni ta' leżjonijiet erpetiċi ssuspettati ngabru

kull meta pazjent esperjenza leżjonijiet ta' oriġini erpetika ssuspettata. Jekk l-ittestjar qPCR għad-DNA ta' talimogene laherparepvec kien pożittiv, imbagħad twettaq assaġġ TCID₅₀ biex titkejjel l-infettività virali. Fis-60 pazjent li ġew ittrattati, id-data tindika li d-DNA ta' talimogene laherparepvec kien preżenti fis-siti kollha matul l-istudju (ara t-tabella 6).

Tabella 6. Pazjenti b'DNA osservabbli matul it-trattament

Fluwidu/sit tal-ġisem	Pazjenti b'DNA osservabbli matul it-trattament (n = 60)
Id-demm	59 (98%)
L-awrina	19 (32%)
Is-sit tal-injezzjoni	60 (100%)
Minn barra l-infaxxatura okklussiva	48 (80%)
Il-mukuża tal-ħalq	8 (13%)
L-erja anogenitali	5 (19%) ^a

^a Għall-erja anogenitali, 26 pazjent ġew ittestjati għal DNA ta' Imlygic.

Il-proporzjon tal-kampjuni u l-individwi b'DNA ta' talimogene laherparepvec kien l-ogħla matul it-tieni ċiklu tat-trattament għad-demm, l-awrina, is-sit tal-injezzjoni, u l-infaxxaturi okklussivi; kien l-ogħla fl-ewwel ċiklu tat-trattament għall-mukuża tal-ħalq; u l-ogħla fl-ewwel u t-tieni ċikli għall-erja anogenitali. Fost il-pazjenti b'DNA ta' talimogene laherparepvec osservabbli fid-demm, fl-awrina, fil-mukuża tal-ħalq, u fl-erja anogenitali, l-ebda kampjun ma kellu DNA ta' talimogene laherparepvec osservabbli 30 jum wara t-tmiem tat-trattament. Għal pazjenti b'DNA osservabbli f'feriti injettati, l-ebda kampjun ma' kellu DNA ta' talimogene laherparepvec osservabbli 60 jum wara t-tmiem tat-trattament.

B'kollox 3 minn 19-il pazjent b'leżjonijiet ta' oriġini erpetika ssuspettata kellhom DNA ta' talimogene laherparepvec preżenti fi kwalunkwe hin matul l-istudju. L-attività virali tkejjel f'kampjuni li kienu pożittivi għal DNA ta' talimogene laherparepvec mis-sit tal-injezzjoni, infaxxaturi okklussivi, il-mukuża tal-ħalq, l-erja anogenitali, u leżjonijiet erpetiċi ssuspettati. L-ebda attività virali ma giet osservata f'kampjuni tal-infaxxaturi okklussivi, il-mukuża tal-ħalq, l-erja anogenitali, u leżjonijiet erpetiċi ssuspettati. Il-virus ta' talimogene laherparepvec ġie osservat fis-sit tal-injezzjoni f'7 (11%) pazjenti f'punti ta' żmien multipli fl-istudju; l-ebda kampjun ma' kien pożittiv għal infettività virali wara t-tieni ċiklu jew wara t-tmiem tat-trattament.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Ma sarux studji farmakokinetiċi bl-użu ta' talimogene laherparepvec f'popolazzjonijiet speċjali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'dożi sa 4×10^8 PFU/kg jew 10^7 PFU/doża (60 darba aktar mill-ogħla doża klinika proposta), doża waħda jew ripetuta ta' talimogene laherparepvec mogħtija taħt il-ġilda (subcutaneous, SC), ġol-vini (intravenous, IV), jew b'injezzjoni ġot-tumur kienu tollerati tajjeb fi ġrieden, firien, u klieb immunokompetenti. Ma kinux osservati effetti ta' newropatoloġija jew effetti newroloġiċi avversi. Fi studju *in vivo* ta' injezzjoni ġol-moħħ, talimogene laherparepvec kien 10 000 darba inqas newrovirulenti meta mqabbel mad-doża HSV-1 tat-tip selvaġġ li rriżultat f'mewt f'50% tad-drabi fil-ġrieden.

Talimogene laherparepvec kien injettat f'diversi tumuri xenograft f'dożi sa 2×10^8 PFU/kg (30 darba aktar mill-ogħla doża klinika proposta) fi ġrieden immunodeficienti (nudi u SCID). Kienet osservata infezzjoni virali sistemika letali f'sa 20% tal-ġrieden nudi (primarjament deficienti fil-funzjoni tal-limfoċiti T) u 100% tal-ġrieden SCID (mingħajr limfoċiti T u B).

Fl-istudji, kien osservat it-tixrid ta' infezzjoni virali fatali f'14% tal-ġrieden nudi wara t-trattament b'talimogene laherparepvec f'dożi li huma minn 10 sa 100 darba aktar minn daww li jwasslu għal 100% letalità b'HSV-1 tat-tip selvaġġ.

Mutaġġenicità

Il-potenzjal ġenotossiku ta' talimogene laherparepvec ma ġiex evalwat fi studji fit-tul tal-annimali jew tal-bnedmin. Minhabba li HSV-1 tat-tip selvaġġ ma jintegrax fil-ġenoma ospitanti, ir-riskju ta' mutaġġenesi inserzjonali b'talimogene laherparepvec hi negligibbli.

Karċinogenicità

Il-potenzjal karċinogeniku ta' talimogene laherparepvec ma ġiex evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali jew il-bnedmin. Madankollu, id-dejta disponibbli għal talimogene laherparepvec u għal HSV-1 tat-tip selvaġġ ma tindikax riskju karċinogeniku fil-bnedmin.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ma kienx hemm impatti fuq it-tessuti riproduttivi tar-raġel jew tal-mara wara t-trattament fuq ġrieden adulti f'dożi sa 4×10^8 PFU/kg (60 darba aktar, fuq bażi ta' PFU/kg, imqabbla mad-doża klinika massima). Ma kienx osservati effetti fuq l-iżvilupp tal-fetu fl-istadju embrijoniku meta talimogene laherparepvec kien mogħti waqt l-organogenesi lil ġrieden tqal f'dożi sa 4×10^8 (400 miljun) PFU/kg (60 darba aktar, fuq bażi ta' PFU/kg, imqabbla mad-doża klinika massima). Ammonti negligibbli ($< 0.001\%$ ta' livelli ta' demm maternali) ta' DNA ta' talimogene laherparepvec instabu fid-demm tal-fetu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Di-sodium phosphate dihydrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Sodium chloride
Myo-inositol
Sorbitol (E420)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

5 snin.

Preparazzjoni u hażna qabel l-għoti

Wara li jinhall mill-friża, agħti Imlygic malajr kemm jista' jkun.

Imlygic mahlul mill-friża huwa stabbli meta jinħażen f'temperaturi ta' $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ protett mid-dawl fil-kunjett oriġinali tiegħu, ġewwa siringa, jew fil-kunjett oriġinali segwit minn siringa. Taqbiżx il-hinijiet tal-hażna speċifikati f'tabella 7 u tabella 8.

Jekk taħżen Imlygic mahlul mill-friża fil-kunjett oriġinali segwit minn siringa:

- Għandha tinżamm l-istess firxa ta' temperatura tul il-hażna sal-għoti.

- Il-hin tal-ħażna fis-siringa f'temperatura ambjentali sa 25 °C ma tistax taqbeż 2 sigħat għal 10⁶ (1 miljun) PFU/mL u 4 sigħat għal 10⁸ (100 miljun) PFU/mL (ara tabella 7).
- Il-hin massimu kumulattiv tal-ħażna (hin ta' ħażna f'kunjett flimkien mal-hin ta' ħażna f'siringa) ma jistax jaqbeż it-tul speċifikat f'tabella 8.

Imlygic m'għandux jerga' jigi ffrizat wara li jinhall mill-friza. Armi kwalunkwe Imlygic mahlul mill-friza fil-kunjett jew siringa li jkun ilu maħzun aktar miż-żmien speċifikat hawn taht.

Tabella 7. Hin massimu ta' ħażna għal Imlygic mahlul mill-friza f'siringa

	10 ⁶ (1 miljun) PFU/mL	10 ⁸ (100 miljun) PFU/mL
2 °C sa 8 °C	8 sigħat	8 sigħat
sa 25 °C	2 sigħat	4 sigħat

Tabella 8. Hin massimu kumulattiv tal-ħażna (hin ta' ħażna f'kunjett flimkien ma' hin ta' ħażna f'siringa) għal Imlygic mahlul mill-friza

	10 ⁶ (1 miljun) PFU/mL	10 ⁸ (100 miljun) PFU/mL
2 °C sa 8 °C	24 siegħa	Gimgħa (7 gurnata)
sa 25 °C	12-il siegħa	24 siegħa

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen u ttrasporta fil-friza f'temperatura ta' (-90 °C sa -70 °C).

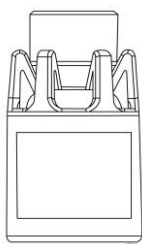
Ahżen fil-pakkett tal-kartun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li jinhall mil-friza il-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Imlygic huwa pprovdut bħala soluzzjoni ta' milliltru (1 mL) mingħajr preservattivi f'kunjett li jintuża darba (cyclic olefin polymer plastic resin) b'tapp (chlorobutyl elastomer) u sigill (aluminium) b'għatu li jinfetħa b'daqqa ta' saba' (polypropylene) f'żewġ preżentazzjonijiet differenti:

Stampa 6. Kunjett li jintuża darba mdahhal b'mod permanenti go tubu trasparenti magħmul minn kopoliester plastik



JEW

Stampa 7. Kunjett li jintuża darba biss mingħajr tubu trasparenti tal-plastik



L-ghatu tal-kunjett hu mmarkat skont il-kulur: 10^6 (1 miljun) PFU/mL hu aħdar ċar u 10^8 (100 miljun) PFU/mL hu blu qawwi.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Kif tħall mill-friza l-kunjetti ta' Imlygic

- Qabel tużahom, holl il-kunjetti ffrizati b'Imlygic f'temperatura ambjentali tal-kamra (20 °C sa 25 °C) sakemm Imlygic isir likwidu. Il-hin li jiehu l-kunjett biex jinħall kompletament huwa mistenni li jkun minn 30 sa 70 minuta, skont it-temperatura ambjentali. Dawwar bil-mod. IĊĈAQLAQX il-kunjett bis-saħħa.
- Il-kunjetti għandhom jinħallu mil-friza u jinħażnu fil-pakkett tal-kartun oriġinali sakemm jintużaw sabiex tilqa' mid-dawl.

Iż-Żamma u l-Għoti

Segwi l-linji gwida lokali għaż-żamma u l-għoti, it-tagħmir personali ta' protezzjoni, it-titjir bi żvista u r-rimi tal-iskart.

- Ilbes libsa protettiva jew il-ġigaga tal-laboratorju, in-nuċċali tas-sigurtà jew l-ilqugh tal-wieċ u l-ingwanti waqt li tkun qed tipprepara jew tagħti Imlygic. Għatti kwalunkwe ferita miftuħa qabel tagħti. Evita l-kuntatt mal-ġilda, l-ghajnejn jew mar-riti mukuži.
- Wara l-għoti, ibdel l-ingwanti qabel tagħmel l-infaxxatura okklussiva tal-feriti injettati. Imsaħ id-dawra ta' barra tal-infaxxatura okklussiva b'tajjara bl-alkohol. Huwa rakkomandat li, kemm jista' jkun possibbli, is-siti tal-injezzjoni jinżammu mgħottija l-hin kollu b'infaxxatura reżistenti għall-arja u għall-ilma. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni virali, il-pazjenti għandhom iżommu s-sit tal-injezzjoni tagħhom mgħotti għal mill-inqas 8 ijiem wara l-aħħar trattament, jew aktar jekk il-ferita tibda tnixxi jew terhi. Informa lill-pazjenti biex jagħmlu l-infaxxatura kif indikat mill-professjonist tal-kura tas-saħħa u biex jibdluha jekk tinqalghalhom.
- Armi kull materjal li jkun intmess b'Imlygic (eż. il-kunjett, is-siringa, il-labra, kwalunkwe tajjara jew garża) skont il-proċeduri lokali.

Espożizzjoni aċċidentali

- F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali okkupazzjonali għal Imlygic (eż. b'titjir fl-ghajnejn jew fir-riti mukuži) waqt il-preparazzjoni jew l-għoti, laħlaħ b'ilma nadif għal mill-inqas 15-il minuta. F'każ ta' espożizzjoni fuq ġilda maqsuma jew tingiża, naddaf il-parti milquta sewwa bl-ilma u s-sapun u/jew b'dizinfettant.
- Ittratta t-titjir kollu ta' Imlygic b'agent viruċidali u b'materjali assorbenti.
- Avża lill-pazjenti biex iqieghdu l-infaxxaturi u l-materjali tat-tindif użati f'borża tal-plastik issiġillata, għax jistgħu jkunu kkontaminati, u biex jarmu l-borża mal-iskart tad-dar.

Din il-mediċina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1064/001

EU/1/15/1064/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Diċembru 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
L-Istati Uniti Tal-Amerika

IDT Biologika GmbH
Am Pharmapark
Dessau-Rosslau
Sachsen-Anhalt 06861
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Imlygic f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv u ta' distribuzzjoni kkontrollata, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħrajn tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jinforma dwar riskji importanti assoċjati ma' Imlygic:

- Infezzjoni erpetika sseħħ madwar il-ġisem kollu (infezzjoni erpetika mifruxa) f'individwi immunokompromessi (daww bi kwalunkwe defiċjenza ċellulari kongenitali jew miksuba u/jew defiċjenza immunitarja umorali, i.e. HIV/AIDS, lewkimja, limfoma, immunodefiċjenza varjabbli komuni, jew daww li jkunu jeħtieġu doża għolja ta' steroidi jew mediċini immunosoppressivi oħrajn)
- Esponiment aċċidentali ta' Professjonisti fil-Qasam Mediku tas-saħħa (Healthcare Professionals, HCPs) għal Imlygic
- It-tixrid ta' Imlygic lil kuntatti mill-qrib jew fornituri fil-qasam mediku wara kuntatt dirett ma' leżjonijiet infettati jew fluwidi tal-ġisem
- Infezzjoni erpetika sintomatika minhabba latenza u attivazzjoni mill-ġdid ta' Imlygic jew herpes (wild-type HSV-1) fil-pazjenti
- Pazjenti b'sistema immuni mdgħajfa (pazjenti immunokompromessi) ittrattati b'Imlygic u li jbatu minn infezzjoni fl-istess hin
- L-għoti flimkien ma' terapiji oħrajn bħal kimoterapija jew sustanzi immunosoppressivi
- Nisa tqal u li qed iredgħu

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Imlygic ikun tqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam mediku u l-pazjenti/persuni li jieħdu hsieb il-pazjenti li huma mistennija li joħroġu riċetta, ibigħu jew jużaw Imlygic, ikollhom aċċess għal/jigu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' tagħrif għall-pazjent

Il-pakkett edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti fil-qasam mediku
- Kard ta' Allert tal-Pazjent
- **Il-Gwida għall-professjonisti fil-qasam mediku** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' infezzjoni erpetika f'pazjenti ttrattati b'Imlygic
 - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' infezzjoni erpetika mifruxa f'pazjenti immunokompromessi ttrattati b'Imlygic
 - Rakkomandazzjoni dwar esponiment aċċidentali ta' Imlygic lil HCPs

- Biex dejjem jilbsu libsa protettiva jew il-ġigaga tal-laboratorju, nuċċali tas-sigurtà u ingwanti waqt il-preparazzjoni jew l-ġhoti ta' Imlygic
 - Biex jiġi evitat kuntatt mal-ġilda, għajnejn, membrani mukużi u kuntatt dirett ta' idejn mingħajr ingwanti ma' leżjonijiet infettati jew fluwidi tal-ġisem ta' pazjenti ttrattati
 - Istruzzjonijiet dwar l-ewwel għajnuna wara esponiment aċċidentali
 - Professjonisti fil-qasam mediku immunokompromessi u tqal m'għandhomx jippreparaw u jagħtu Imlygic
 - Rakkomandazzjoni fir-rigward tat-trasmissjoni aċċidentali ta' Imlygic minn pazjent għal kuntatti mill-qrib jew HCPs
 - Istruzzjonijiet dwar kif wiehed għandu jaġixxi wara l-ġhoti/trasmissjoni aċċidentali u kif u kemm ta' spiss id-dressing irid jinbidel u min m'għandux jibdel id-dressing
 - Istruzzjonijiet sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' esponiment ta' demm u fluwidi tal-ġisem lil kuntatti mill-qrib għat-tul tal-kura b'Imlygic sa 30 jum wara l-aħħar għoti ta' Imlygic. L-attivitajiet li għejjin għandhom jiġu evitati:
 - Kopulazzjoni sesswali mingħajr kondom tal-latex
 - Bews, jekk xi hadd miż-żewġ persuni jkollu ferita miftuħa fil-ħalq
 - Użu komuni ta' pożati, platti/borom eċċ., u reċipjenti tax-xorb
 - Użu komuni ta' labar tal-injezzjoni, xfafar u xkupilji tas-snien
 - Rimi adegwat tal-iskart u dekontaminazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet għar-rimi ta' skart bijoperikoluż
 - Informazzjoni dwar l-użu ta' Imlygic fit-tqala
 - Istruzzjonijiet dwar kif wiehed għandu jimmaniġġja avvenimenti avversi possibbli li jinkludu li wiehed jipprovdi n-numru tal-lott meta jirrapporta reazzjonijiet avversi tal-medicina
- **Il-Kard ta' Allert tal-Pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li għejjin:
 - Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jitrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluz f'kundizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent ikun qed juża Imlygic
 - Dettalji tal-kuntatt tal-persuna li tkun tat ir-riċetta għal Imlygic
 - Dettalji dwar id-data tal-bidu tat-trattament b'Imlygic, in-numru tal-lott, id-data meta ngħata, il-manifattur tal-prodott u d-detentur tal-liċenzja
 - Informazzjoni dwar leżjonijiet erpetiċi
 - Il-pakkett edukattiv għall-pazjent għandu jkun fih:
 - Fuljett ta' informazzjoni lill-pazjent
 - Gwida għall-pazjent/persuna li tiehu hsieb il-pazjent u kuntatti mill-qrib
 - **Il-Gwida għall-pazjent/persuna li tiehu hsieb il-pazjent u kuntatti mill-qrib**, għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li għejjin:
 - Deskrizzjoni tar-riskji importanti assoċjati mal-użu ta' Imlygic
 - Istruzzjonijiet dwar kif wiehed għandu jaġixxi wara l-ġhoti u kif u kemm ta' spiss id-dressing irid jinbidel u min m'għandux jibdel id-dressing
 - Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi tar-riskju ta' infezzjoni erpetika
 - Informazzjoni dwar l-użu ta' Imlygic fit-tqala
 - Rakkomandazzjoni fir-rigward tat-trasmissjoni aċċidentali ta' Imlygic minn pazjent għal kuntatti mill-qrib jew HCPs
 - Istruzzjonijiet sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' esponiment ta' demm u fluwidi tal-ġisem lil kuntatti mill-qrib għat-tul tal-kura b'Imlygic sa 30 jum wara l-aħħar għoti ta' Imlygic. L-attivitajiet li għejjin għandhom jiġu evitati:
 - Kopulazzjoni sesswali mingħajr kondom tal-latex
 - Bews, jekk xi hadd miż-żewġ persuni jkollu ferita miftuħa fil-ħalq
 - Użu komuni ta' pożati, platti/borom eċċ., u reċipjenti tax-xorb
 - Użu komuni ta' labar tal-injezzjoni, xfafar u xkupilji tas-snien
 - Rimi adegwat tal-iskart u dekontaminazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet għar-rimi ta' skart bijoperikoluż
 - Istruzzjonijiet dwar kif wiehed għandu jaġixxi wara trasmissjoni aċċidentali

Il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata hu mmirat biex jimmaniġġja l-katina tal-provvista tal-prodott sabiex jiġi żgurat li r-rekwiżiti ta' hażna fil-ksieħ jiġu osservati u sabiex jikkontrolla d-distribuzzjoni ta' Imlygic lil ċentri kkwalifikati u sal-pazjenti.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Imlygic jitpoġġa fis-suq, ikun hemm sistema maħsuba biex tikkontrolla d-distribuzzjoni ta' Imlygic lil hinn mil-livell ta' kontroll żgurat permezz ta' miżuri ta' rutina tal-minimizzazzjoni tar-riskju. Ir-rekwiżiti li ġejjin iridu jiġu ssodisfati qabel il-prodott jinbiegħ:

- HCPs li jkunu mħarrġa b'mod adegwat u b'esperjenza sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina speċifikati fil-pazjenti, HCPs, u kuntatti mill-qrib tal-pazjenti
- HCPs mħarrġa u staff ta' appoġġ fir-rigward ta' hażna sigura u adattata, immaniġġjar, u l-ġhoti ta' Imlygic, u follow-up kliniku għal pazjenti kkurati b'Imlygic
- Tiġi pprovduta informazzjoni speċifika dwar is-sigurtà lill-pazjenti u jikkomunika lill-pazjenti l-importanza li din l-informazzjoni trid tinqasam mal-familja u persuni li jiehdu hsiebhom
- HCPs imħarrġa biex jirreġistraw informazzjoni dwar in-numru tal-lott fiċ-charts u fuq il-kard ta' allert tal-pazjent għall-injezzjonijiet kollha, u biex jiġi pprovdut in-numru tal-lott meta jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi tal-medicina.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imlygic 10⁶ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni talimogene laherparepvec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 1 mL ta' 1×10^6 (1 miljun) unità li tiffirma plakka (PFU) ta' talimogene laherparepvec.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Di-sodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, myo-inositol, sorbitol (E420), ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett 1.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-ferita.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu ffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr f'temperatura ta' -90 °C sa -70 °C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.

Il-mediċina li ma tintużax għandha tintrema f'konformità mal-linji gwida lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1064/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Injezzjoni Imlygic ta' 10^6 PFU/mL
talimogene laherparepvec
Użu għal ġol-ferita

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imlygic 10⁸ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni talimogene laherparepvec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 1 mL of 1 × 10⁸ (100 miljun) unità li tiffirma plakka (PFU) ta' talimogene laherparepvec.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Di-sodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, myo-inositol, sorbitol (E420), ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-ferita.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu ffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr f'temperatura ta' -90 °C sa -70 °C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.
Il-mediċina li ma tintużax għandha tintrema f'konformità mal-linji gwida lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1064/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Injezzjoni Imlygic ta' 10^8 PFU/mL
talimogene laherparepvec
Użu għal ġol-ferita

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imlygic 10⁶ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
Imlygic 10⁸ unità li tiffirma plakka (PFU)/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
talimogene laherparepvec

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lill-professjonist/a tal-kura ta' saħħtek (it-tabib/a jew l-infermier/a).
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kard ta' Allert tal-Pazjent. Aqraha b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kard ta' Allert tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta tarahom jew jekk tmur l-isptar.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Imlygic u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Imlygic
3. Kif jingħata Imlygic
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imlygic
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Imlygic u għalxiex jintuża

Imlygic jintuża fit-trattament ta' pazjenti adulti b'tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ melanoma, li jkun infirex fil-ġilda jew fin-noduli limfatiċi, meta l-kirurgija ma tkunx fl-għażla.

Is-sustanza attiva ta' Imlygic hi talimogene laherparepvec. Din hi għamla dgħajfa ta' tip-1 ta' herpes simplex virus (HSV-1), li komunement jissejjaħ il-virus li jikkaguna l-ponot. Biex jinkiseb Imlygic minn HSV-1, il-virus tbiddel biex jimmultiplika b'mod aktar effettiv fit-tumuri milli fiċ-ċelloli normali. Dan iwassal għall-qerda taċ-ċelloli infettati tat-tumur. Din il-medicina taħdem ukoll billi tgħin lis-sistema immunitarja tiegħek tagħraf u teqred it-tumuri f'gismek.

2. X'għandek tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Imlygic

Mhux ser tingħata Imlygic:

- jekk inti allergiku/a għal talimogene laherparepvec jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk il-professjonist tal-kura ta' saħħtek qallek li għandek sistema immunitarja dgħajfa ħafna.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek qabel tingħata din il-medicina.

Infezzjoni erpetika ta' theddida għall-ħajja

Tista' sseħħ infezzjoni erpetika ta' theddida għall-ħajja inkluż it-tixrid għal kwalunkwe parti tal-ġisem 'il bogħod mis-sit tal-injezzjoni (it-tixrid ta' infezzjoni erpetika). Jekk ikollok xi sintomi godda jew li

jmorru għall-aġar, kellem lill-professionist tal-kura ta' saħħtek immedjatament. Kellem lill-professionist tal-kura ta' saħħtek jekk għandek jew qatt kellek is-sistema immunitarja dgħajfa, jekk għandek l-HIV/AIDS, kanċer fid-demm jew fil-mudullun jew jekk qed tiehu steroidi jew mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immunitarja tiegħek għax tista' tkun f'riskju akbar ta' infezzjoni erpetika ta' theddida għall-ħajja.

Tixrid aċċidentali ta' Imlygic fuq innifsek u fuq l-oħrajn

Imlygic jista' jinxtered fuq partijiet oħra ta' ġismek jew fuq nies oħra permezz tal-kuntatt dirett mal-fluwidi ta' ġismek jew mis-siti tal-injezzjoni.

Għandek tagħmel dan li ġej biex tevita t-tixrid ta' Imlygic f'partijiet oħra ta' ġismek jew fuq min għandu kuntatt mill-qrib miegħek (kuntatti mill-qrib jinkludu l-membri tal-familja, dawki li jagħtu l-kura, siekba sesswali, jew il-persuna li taqsa is-sodda tiegħek magħha):

- Evita kuntatt dirett bejn is-siti tal-injezzjoni tiegħek jew il-fluwidi tal-ġisem (eż. demm jew awrina) u l-kuntatti mill-qrib (eż. uża condom tal-latex f'att sesswali, evita li tbus il-kuntatti mill-qrib tiegħek jekk xi hadd minnkom ikollu ġerħa miftuħa f'halqu) waqt li tkun qed tingħata t-trattament b'din il-mediċina u sa 30 jum wara l-aħħar doża.
- Evita li tmiss jew tobrox is-siti tal-injezzjoni.
- Żomm is-siti tal-injezzjoni mgħottija b'infaxxaturi rezistenti għall-arja u għall-ilma l-ħin kollu. Aghmel l-infaxxatura kif jindikalek il-professionist tal-kura ta' saħħtek. Jekk l-infaxxatura tinhall jew tinqala, ibdilha immedjatament b'oħra nadifa.
- Poġġi l-infaxxaturi u l-materjali tat-tindif kollha użati f'borża tal-plastik issiġillata u armiha mal-iskart domestiku tiegħek.

Għandek tavża lill-kuntatti mill-qrib tiegħek biex:

- Jevitaw kuntatt dirett mal-fluwidi ta' ġismek jew mas-siti tal-injezzjoni.
- Jilbsu l-ingwanti biex jibdlulek l-infaxxatura.

Jekk il-kuntatti mill-qrib tiegħek jiġu esposti aċċidentalment għal Imlygic, għandhom inaddfu l-parti ta' ġisimhom affettwata bl-ilma u s-sapun u/jew b'dizinfettant. Jekk jidhrulhom sinjali jew sintomi ta' infezzjoni erpetika, għandek titlobhom jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom. F'każ li jkunu ssuspettati leżjonijiet erpetiċi (infafet jew feriti), pazjenti jew kuntatti mill-qrib ikollhom l-opzjoni tal-ittestjar ta' segwitu mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għal aktar karatterizzazzjoni tal-infezzjoni. Jekk jogħġbok iddiskuti mal-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Kuntatti mill-qrib li huma tqal jew li għandhom sistema immunitarja dgħajfa u trabi tat-twelid

Żgura li l-kuntatti mill-qrib tiegħek li huma tqal b'tarbija jew li għandhom sistema immunitarja dgħajfa ma jmissux is-siti tal-injezzjoni, infaxxaturi użati u materjali tat-tindif. Żomm l-infaxxaturi użati u l-materjali tat-tindif fejn ma jintlaħqux mit-trabi tat-twelid.

Infezzjoni erpetika

Il-ponot jew infezzjoni aktar serja tal-erpeta jistgħu jfegġu waqt jew wara t-trattament b'Imlygic. Is-sinjali u s-sintomi relatati mat-trattament b'Imlygic jistgħu jkunu l-istess għall-infezzjonijiet erpetiċi, u jinkludu iżda mhumiex limitati għal uġiġħ, hruq jew tneħħim f'nuffata madwar il-ħalq, il-ġenitali, fuq is-swaba' jew il-widnejn, uġiġħ fl-għajnejn, sensitività għad-dawl, tnixxi mill-għajnejn, jew vista mċajpra, dgħufija fid-dirgħajn jew fis-saqajn, sturdamenti qawwija (għeja), u taħwid mentali. Jekk tħoss/tinnota dawn is-sinjali jew xi sintomi ġodda, segwi l-prattiċi standard tal-iġjene biex tippreveni t-trażmissjoni virali fuq haddiehor. F'każ li jkunu ssuspettati leżjonijiet erpetiċi (infafet jew feriti), pazjenti jew kuntatti mill-qrib ikollhom l-opzjoni tal-ittestjar ta' segwitu mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għal aktar karatterizzazzjoni tal-infezzjoni. Jekk jogħġbok iddiskuti mal-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Infezzjoni u dewmien fil-fejtan tas-siti tal-injezzjoni

Imlygic jista' jikkawża infezzjoni fis-sit tal-injezzjoni. Is-sinjali u s-sintomi tal-infezzjoni jinkludu wġiġ, ħmura, shana, nefha, tnixxija, jew ġerħa (ulċera), deni, u sirdat. Is-sit tal-injezzjoni jista' jieħu aktar fit-tul min-normali biex ifiq. Għandek tkellem lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek jekk tinnota xi waħda minn dawn is-sintomi.

Reazzjonijiet awtoimmuni

Imlygic jista' jikkawża reazzjonijiet immuni (reazzjoni żejda fis-sistema immunitarja tal-ġisem). Xi wħud li jieħdu din il-medicina żviluppaw infjammazzjoni fil-kliewi (glomerulonefrite), tidjiq jew imblukkar tal-arterji tad-demem (vaskulite), nefha fil-pulmun (pneumonite), tqaxxir aggravat tal-ġilda (psorjażi), u nuqqas ta' lewn f'xi partijiet tal-ġisem (vitiligo). Informa lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek jekk għandek storja mgħoddija ta' mard awtoimmuni.

Plažmaċitoma

Imlygic jista' jikkawża ċ-ċelloli bojod karċinogeniċi tad-demem biex jingabru fis-sit tal-injezzjoni jew qribu (plažmaċitoma). Informa lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek jekk għandek storja mgħoddija ta' kanċer tad-demem, inkluż mijeloma multipla.

Diffikultà fin-nifs

Jekk għandek tumur f'għonqok, il-professjonist tal-kura ta' saħħtek jista' jwissik li l-passaġġi tal-arja tiegħek jistgħu jidjiequ waqt it-trattament.

Pazjenti li qatt ma kellhom infezzjoni erpetika

Jekk fl-imgħoddi qatt ma kellek infezzjoni erpetika, għandek aktar ċans li jkollok id-deni, sirdat, u mard li jixbah l-influenza tul il-perjodu tal-ewwel 6 trattamenti.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Imlygic ġie studjat fi tfal u adulti żgħażaġħ ta' età minn 7 sa ≤ 21 sena b'tumuri avvanzati tas-sistema nervuża mhux ċentrali li jirrispondu għal injezzjoni diretta. L-użu ta' Imlygic ma ġiex studjat fi tfal taħt is-7 snin.

Medicina oħra u Imlygic

Informa lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew għandek mnejn tieħu xi medicina oħra, inklużi medicini, bħal acyclovir, għall-kura jew il-prevenzjoni tal-infezzjonijiet tal-erpete. Acyclovir u trattamenti oħra antivirali jistgħu jnaqqsu l-effetti ta' Imlygic.

Tqala u treddiġh

Staqsì lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek għall-parir jekk:

- taħseb li inti tqila; jew
- qed tippjana li jkollok tarbija.

Il-professjonist tal-kura ta' saħħtek jiddetermina jekk Imlygic hux tajjeb għalik.

Jekk inti tqila jew qed tredda', itlob il-parir tal-professjonist tas-saħħa tiegħek qabel tingħata din il-medicina. Imlygic jista' jkun ta' dannu għat-tarbija mhux imwielta tiegħek.

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala waqt it-trattament b'Imlygic. Tkellem mal-professjonist tal-kura ta' saħħtek fuq l-aħjar metodi ta' kontraċezzjoni.

Mhux maghruf jekk Imlygic jghaddix fil-halib tas-sider. Hu importanti li tghid lill-professjonist tal-kura ta' sahhtek jekk qed tredda' jew qed tippjana li taghmel dan. Dan imbaghad jghinek tiddeciedi twaqqafx it-treddigh, jew tiqafx tiehu Imlygic, billi tqisu l-beneficċji tal-halib tas-sider ghat-tarbija u l-beneficċji ta' Imlygic ghalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta tkun qed tiehu t-trattament b'Imlygic tista' thoss sintomi bhal sturdament jew konfużjoni. Dan jaffettwa l-hila tieghek li ssuq jew thaddem il-magni. Kun kawt/a meta ssuq jew qed thaddem xi magna sakemm tkun ċert/a li din il-medicina mhix taffettwak hazin.

Imlygic fih is-sodju u s-sorbitol

Din il-medicina fiha 7.7 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melh tat-tisjir / li jintuza mal-ikel) f'kull kunjett ta' 1 mL. Dan huwa ekwivalenti ghal 0.4% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li ghandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-medicina fiha 20 mg sorbitol f'kull kunjett ta' 1 mL.

3. Kif jinghata Imlygic

Din il-medicina tinghata f'facilita' tal-kura tas-sahha taht is-supervizjoni ta' professjonist mill-qasam mediku. L-ewwel doza rakkamondata hija ta' mhux aktar minn 4 mL ta' Imlygic f'koncentrazzjoni ta' 10^6 (1 miljun) PFU/mL. Id-dozi sussegwenti ghandhom ikunu f'ammont sa 4 mL ta' Imlygic f'koncentrazzjoni ta' 10^8 (100 miljun) PFU/mL.

Il-professjonist tal-kura ta' sahhtek jinjetta din il-medicina direttament fit-tumur(i) tieghek b'labra u siringa. It-tieni injezzjoni tinghata 3 gimghat wara l-ewwel injezzjoni. Wara, tinghata injezzjoni kull gimaghtejn skont kemm jifdal it-tumur(i).

Il-professjonist tal-kura ta' sahhtek jiddeciedi liema tumur(i) jinjetta u jista' ma jinjettax kull tumur. It-tumur(i) ezistenti tieghek jista' jikber fid-daqs u jista' jfegg tumur(i) iehor waqt li tkun qed tinghata t-trattament b'Imlygic.

Tista' tistenna li se ddum tiehu t-trattament b'Imlygic ghal mill-inqas 6 xhur jew aktar.

Jekk tinsa tiehu doza ta' Imlygic

Hu importanti li zzomm l-appuntamenti kollha biex tinghata din il-medicina. Jekk taqbez xi appuntament, staqsi lill-professjonist tal-kura ta' sahhtek ghal meta tigi skedata d-doza li jmiss.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Li zzomm il-griehi nodfa u infaxxati jghin biex tippreveni infezzjonijiet ikkawzati mill-batterja (cellulite) fis-sit tal-injezzjoni.

Pazjenti li jkunu qed jinghataw it-trattament b'Imlygic jesperjenzaw mard li jixbah l-influenza, deni u sirdat. Dawn is-sintomi generalment jieqfu fl-ewwel 72 siegha ta' wara t-trattament.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fil-pazjenti li jirċievu Imlygic:

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda f'10):

- Nefha fit-tessuti (oedema periferali)
- Uġiġħ ta' ras
- Sogħla
- Remettar, dijarea, stitikezza, dardir
- Uġiġħ fil-muskoli (majalgja), Uġiġħ/nefha fil-ġogi (artralġja), uġiġħ fir-riglejn jew id-dirġhaj
- Mard bħall-influenza, deni (piressija), sirdat, għeja, uġiġħ
- Uġiġħ, ħmura, dmija, nefha, infjammazzjoni, tnixxija, rilaxx, u shana fis-sit tal-injezzjoni

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10):

- Infezzjoni kkawżata mill-batterja (ċellulite), ponot (erpete orali)
- Uġiġħ fit-tumur, tumor infettat
- Għeja, uġiġħ ta' ras, sturdament u tidher pallidu/a (tnaqqs fl-ġhadd taċ-ċelloli ħomor tad-demmi - anemija)
- Effetti sekondarji relatati mas-sistema immunitarja:
 - deni, għeja, telf ta' piż, uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi (tidjiq jew l-imblukkar tal-arterji tad-demmi - vaskulite)
 - qtuġħ ta' nifs, sogħla, għeja, nuqqas ta' aptit, telf ta' piż mhux intenzjonat (infjammazzjoni tal-pulmun - pnemonite)
 - žieda f'irqajja' tal-ġilda li jkunu xotti, ħomor u mgħottija bi qxur lewn il-fidda (tqaxxir aggravat tal-ġilda - psorjażi aggravata)
 - awrina roża jew kulur il-koka, awrina bir-ragħwa, pressjoni għolja fid-demmi, żamma tal-fluwidi (infjammazzjoni tal-kliwi - glomerulonefrite)
- Deidrazzjoni
- Konfużjoni, ansjetà, dipressjoni, sturdament, diffikultà fl-irqad (insomnija)
- Uġiġħ fil-widnejn, fil-grizmejn, fiż-żaqq, fil-parti ta' bejn iż-żaqq u n-naħa ta' fuq tal-koxxa, fid-dahar u taħt l-idejn
- Rata aktar mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ (takikardija)
- Uġiġħ, nefha, shana, u tenerezza f' sieq jew driegħ minħabba embolu fil-vini (trombozi fil-vini fondi), pressjoni għolja fid-demmi (ipertensjoni), ħmura fil-wiċċ (fwawar)
- Qtuġħ ta' nifs (dispnea), infezzjoni fil-parti respiratorja ta' fuq
- Skumdità fiż-żaqq
- Partijiet fil-ġilda bla kulur (vitiligo), raxx, ħruq fil-ġilda (dermatite)
- Thossok ma tiffaħx b'mod ġenerali
- Telf ta' piż
- Kumplikazzjoni fil-ferita, tnixxija, tbengil (kontużjoni), uġiġħ wara l-proċedura

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100):

- Infezzjoni fis-sit tal-qtuġħ
- Tumor ta' ċelloli tal-kanċer bojod tad-demmi li jikber fis-sit jew qrib is-sit tal-injezzjoni (plazmaċitoma)
- Infezzjoni fl-ġhajnejn ikkawżata mill-erpete (keratite erpetika)
- Passaġġi tal-arja marsusin (disturb ta' passaġġi tal-arja mxejjlin)
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lill-professjonist tal-kura ta' saħħtek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Imlygic

Imlygic jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fil-faċilità tal-kura medika tiegħek.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data tal-iskadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Aħżen u ttrasporta fil-frیża f' temperatura ta' -90 °C sa -70 °C.

Aħżen fil-pakkett tal-kartun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imlygic

- Is-sustanza attiva hi talimogene laherparepvec.
Kull kunjett fih 1 mL ta' soluzzjoni li tista' tiġi estratta f'konċentrazzjoni nominali ta' 1×10^6 (1 miljun) unità li tiffirma plakka (PFU)/mL jew 1×10^8 (100 million) PFU/mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma di-sodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, myo-inositol, sorbitol (E420), ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Imlygic u l-kontenut tal-pakkett

Imlygic hu likwidu ċar għal semitraslūċidu (10^6 PFU/mL) jew likwidu semitraslūċidu għal opak (10^8 PFU/mL). Hu pprovdut f'soluzzjoni ta' 1 mL mingħajr preservattivi f'kunjett li jintuża darba (cyclic olefin polymer plastic resin) b'tapp (chlorobutyl elastomer) u siġill (aluminium) b'għatu li jinfetaħ b'daqqa ta' saba' (polypropylene).

L-għatu tal-kunjett hu mmarkat skont il-kulur: 10^6 PFU/mL hu aħdar ċar u 10^8 PFU/mL hu blu qawwi.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Manifattur

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati. Tagħmir personali ta' protezzjoni (eż. libsa protettiva jew ġigaga tal-laboratorju, nuċċali tas-sigurtà, jew ilqugh tal-wieċ u ingwanti) għandu jintlibes waqt il-preparazzjoni jew l-ghoti ta' talimogene laherparepvec.

Wara l-ghoti, ibdel l-ingwanti qabel tagħmel l-infaxxatura okklussiva tal-feriti injettati. Imsaħ id-dawra ta' barra tal-infaxxatura okklussiva b'tajjara bl-alkohol. Huwa rakkomandat li, kemm jista' jkun possibbli, is-siti tal-injezzjoni jinżammu mgħottija l-hin kollu b'infaxxatura rezistenti għall-arja u għall-ilma.

Kif tholl mill-friża l-kunjetti ta' Imlygic

- Qabel tużahom, holl il-kunjetti ffrizati b'Imlygic f'temperatura ambjentali tal-kamra (20 °C sa 25 °C) sakemm Imlygic isir likwidu. Il-hin li jiehu l-kunjett biex jinħall kompletament huwa mistenni li jkun minn 30 sa 70 minuta, skont it-temperatura ambjentali. Dawwar bil-mod. IĊĈAQLAQX il-kunjett bis-saħħa.
- Il-kunjetti għandhom jinħallu mill-friża u jinħażnu fil-pakkett tal-kartun oriġinali sakemm jintużaw sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li tholl mill-friża

- Wara li jinħall mill-friża, agħti Imlygic malajr kemm jista' jkun.
- Imlygic mahlul mill-friża huwa stabbli meta jinħażen f'temperaturi ta' 2 °C sa 25 °C protett mid-dawl fil-kunjett oriġinali tiegħu, gewwa siringa, jew fil-kunjett oriġinali segwit minn siringa. Taqbiżx il-hinijiet tal-ħażna speċifikati f'tabella 1 u tabella 2.
- Jekk taħżen Imlygic mahlul mill-friża fil-kunjett oriġinali segwit minn siringa:
 - għandha tinżamm l-istess firxa ta' temperatura tul il-ħażna sal-ghoti.
 - il-hin tal-ħażna fis-siringa f'temperatura ambjentali sa 25 °C ma tistax taqbeż 2 sigħat għal 10⁶ (miljun) PFU/mL u 4 sigħat għal 10⁸ (100 miljun) PFU/mL (ara tabella 1).
 - il-hin massimu kumulattiv tal-ħażna (hin ta' ħażna f'kunjett flimkien mal-hin ta' ħażna f'siringa) ma jistax jaqbeż t-tul speċifikat f'tabella 2.
- Imlygic m'għandux jerga' jiġi ffrizat wara li jinħall mill-friża. Armi kwalunkwe Imlygic mahlul mill-friża fil-kunjett jew siringa li jkun ilu maħzun aktar miż-żmien speċifikat hawn taht.

Tabella 1. Hin massimu ta' hażna ghal Imlygic mahlul mill-friza f'siringa

	10⁶ (miljun) PFU/mL	10⁸ (100 miljun) PFU/mL
2 °C sa 8 °C	8 sigħat	8 sigħat
sa 25 °C	2 sigħat	4 sigħat

Tabella 2. Hin massimu kumulattiv tal-hażna (hin ta' hażna f'kunjett flimkien ma' hin ta' hażna f'siringa) ghal Imlygic mahlul mill-friza

	10⁶ (miljun) PFU/mL	10⁸ (100 miljun) PFU/mL
2 °C sa 8 °C	24 siegħa	Gimgha (7 gurnata)
sa 25 °C	12-il siegħa	24 siegħa

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.