

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imlygic 10⁶ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok
Imlygic 10⁸ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

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

Talimogén laherparepvek sa vytvára technológiou rekombinantnej DNA vo Vero bunkách.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Imlygic 10⁶ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml aplikovateľného objemu Imlygicu v nominálnej koncentrácii 1 x 10⁶ (1 milión) plakotvorných jednotiek (PFU)/ml.

Imlygic 10⁸ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml aplikovateľného objemu Imlygicu v nominálnej koncentrácii 1 x 10⁸ (100 miliónov) plakotvorných jednotiek (PFU)/ml.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje 7,7 mg sodíka a 20 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Imlygic 10⁶ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Číra až polopriehľadná tekutina po rozmrazení.

Môže obsahovať biele viditeľné častice rôzneho tvaru obsahujúce vírus.

Imlygic 10⁸ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok

Polopriehľadná až nepriehľadná tekutina po rozmrazení.

Môže obsahovať biele viditeľné častice rôzneho tvaru obsahujúce vírus.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

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

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

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

Odporúčaný dávkovací režim je uvedený v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaný dávkovací režim

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

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

Stanovenie objemu dávky Imlygicu (na léziu)

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

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

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

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

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

Osobitné populácie

Staršia populácia

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

Porucha funkcie pečene a obličiek

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Pri príprave a podaní liečiva talimogén laherparepvek je nutné používať osobné ochranné prostriedky (pozri časť 6.6).

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

Pri príprave a podávaní Imlygicu pacientom postupujte podľa týchto pokynov:

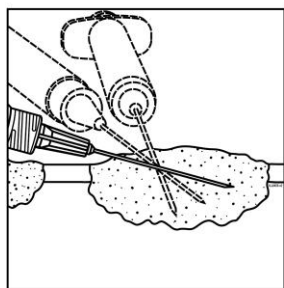
Pred podaním injekcie

- Injekčnú liekovku (liekovky) s Imlygicom rozmrazujte pri izbovej teplote. Rozmrazené injekčné liekovky možno pred podaním uchovávať (pozri časť 6.3). Zaobchádzanie s rozmrazenými injekčnými liekovkami, pozri časť 6.6.
- Požadované množstvo Imlygicu natiahnite z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky s použitím aseptickkej techniky. Odporúča sa ihla s hrúbkou 22 až 26 G.
- Miesto podania injekcie možno ošetriť lokálnym anestetikom. Anestetikum v injekčnej forme možno aplikovať pri okraji lézie, ale nemá sa podať priamo do lézie.
- Léziu a okolitú plochu očistite liehovým tampónom a nechajte uschnúť.

Podanie injekcie

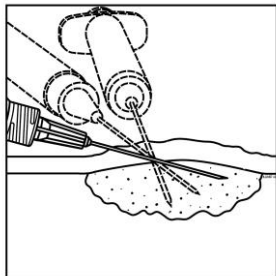
- Imlygic podajte intraléziou injekciou do kožných, podkožných a/alebo nodálnych lézií, ktoré možno vidieť, nahmatať alebo zistiť na základe ultrazvuku.
- Stanovte objem injekcie pre každú léziu s pomocou vyššie uvedenej tabuľky 2.
- Použite jedno miesto vpichu a Imlygic podajte otáčaním ihly viacerými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

Kožné lézie



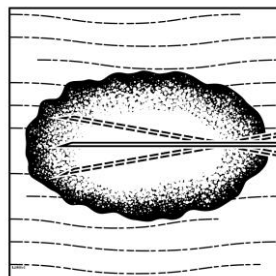
Obrázok 1.
Podanie injekcie pri kožných léziách

Podkožné lézie



Obrázok 2.
Podanie injekcie pri podkožných léziách

Nodálne lézie



Obrázok 3.
Podanie injekcie pri nodálnych léziách

- Imlygic rovnomerne a úplne rozptýľte v lézii ťahaním ihly nazad bez toho, aby ste ihlu z lézie vytiahli. Počas injikovania zvyšnej dávky meňte smerovanie ihly toľkokrát, koľkokrát to je potrebné. Pokračujte, kým sa celá dávka rovnomerne a úplne nerozptýli.

- Keď ihlu odstraňujete, vyťahujte ju z lézie pomaly, aby sa predišlo vytečeniu Imlygicu alebo postriekaniu Imlygicom v mieste vpichu.
- Tento postup zopakujte pri ďalších léziách, do ktorých treba podať injekciu. Keď je ihla úplne vytiahnutá z lézie a vždy, keď sa podáva injekcia do inej lézie, použite novú ihlu.

Po podaní injekcie

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Už liečení pacienti

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

Diseminovaná herpetická infekcia

U pacientov liečených Imlygicom bola hlásená diseminovaná herpetická infekcia vrátane závažných prípadov diseminovanej herpetickej infekcie (pozri časť 4.8).

Imlygic sa neskúmal u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Na základe epidemiologických údajov môže byť u pacientov s oslabeným imunitným systémom (napr. u pacientov s HIV/AIDS, leukémiou, lymfómom, bežnou variabilnou imunodeficienciou alebo u tých, ktorí vyžadujú dlhodobé podávanie vysokých dávok steroidov alebo iné imunosupresíva) zvýšené riziko diseminovanej herpetickej infekcie. Pred podávaním Imlygicu pacientom s oslabeným imunitným systémom zvážte riziká a prínosy liečby.

Na základe údajov zo štúdií na zvieratách u pacientov, ktorí majú ťažko oslabený imunitný systém, môže byť zvýšené riziko diseminovanej herpetickej infekcie a títo pacienti nemajú byť liečení Imlygicom (pozri časti 4.3 a 5.3).

Náhodné vystavenie Imlygicu

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

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

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

Hoci nie je známe, či sa Imlygic môže preniesť pohlavným stykom, je doložené, že HSV-1 divokého typu sa pohlavným stykom môže preniesť. Pacientov treba upozorniť, aby počas pohlavného styku používali latexový kondóm, a zabránili tak možnému prenosu Imlygicu. Ženy schopné otehotnieť treba upozorniť, aby na zabránenie otehotneniu počas liečby používali účinnú antikoncepčnú metódu (pozri časť 4.6).

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

V prípade náhodného vystavenia Imlygicu sa riad'te pokynmi v časti 6.6. Ak sa rozvinú prejavy alebo príznaky herpetickej infekcie, postihnutí jednotlivci sa majú obrátiť na svojho lekára. V prípade, že sa objavia suspektné herpeticke lézie, pacienti, blízke osoby a zdravotníckí pracovníci majú možnosť podstúpiť kontrolné testovanie poskytované držiteľom rozhodnutia o registrácii na účely ďalšej charakterizácie infekcie.

Herpetická infekcia u pacientov liečených Imlygicom

U pacientov liečených Imlygicom boli hlásené herpeticke infekcie (okrem iného vrátane oparu pery a herpetickej keratitídy) a závažné prípady diseminovaných herpetických infekcií (pozri časť 4.8). Predpokladá sa, že príznaky lokálnej alebo systémovej infekcie v nožnej súvislosti s Imlygicom sa budú podobat' príznakom, ktoré vyvolávajú infekcie spôsobené HSV-1 divokého typu.

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

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

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

Informácie o herpetických léziách sú uvedené v karte pre pacienta.

Celulitída v mieste podania injekcie

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

Zhoršené hojenie v mieste podania injekcie

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

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

Imunitne sprostredkované udalosti

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

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

Plazmocyttóm v mieste podania injekcie

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

Obštrukčné ochorenie dýchacích ciest

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

HSV-1 séronegatívni pacienti

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

Hepatálna hemorágia zapríčinená transkutánnou intrahepatálnou cestou podávania

Imlygic nie je indikovaný na transkutánnu intrahepatálnu cestu podávania. V klinických štúdiách boli hlásené prípady hepatálnej hemorágie vedúce k hospitalizácii a smrti u pacientov, ktorí dostali transkutánne intrahepatálne injekcie Imlygicu.

Všetci pacienti

Tento liek obsahuje 20 mg sorbitolu v každej 1 ml injekčnej liekovke. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Tento liek obsahuje 7,7 mg sodíka v každej 1 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy schopné otehotnieť/antikoncepcia

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

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

Gravidita

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

Ak má tehotná žena infekciu HSV-1 divokého typu (primárnu alebo reaktiváciu), existuje možnosť, že vírus prejde cez placentárnu bariéru, a aj riziko prenosu počas pôrodu v dôsledku uvoľňovania vírusu. Infekcie HSV-1 divokého typu sa spájajú so závažnými nežiaducimi účinkami vrátane multiorgánového zlyhania a úmrtia, ak plod alebo novorodenec dostane herpetickú infekciu vyvolanú vírusom divokého typu. Hoci o infekciách liečivom talimogén laherparepvek u gravidných žien nie sú klinické údaje, ak by talimogén laherparepvek pôsobil rovnako, môže existovať riziko pre plod alebo novorodenca. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3). V rámci bezpečnostných opatrení je najlepšie vyhnúť sa užívaniu liečiva talimogén laherparepvek počas gravidity.

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

Ak sa Imlygic používa počas gravidity alebo ak pri používaní lieku pacientka otehotnie, treba ju informovať o možnom riziku pre plod a/alebo novorodenca.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

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

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

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

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	Komplikácia rany, výtok z rany, pomliaždenina, procedurálna bolesť

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

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

* Pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií.

** Herpetické infekcie (okrem iného vrátane orálneho herpesu).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Imunitne sprostredkované udalosti

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

Plazmocytóm

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

Celulitída

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

Príznaky podobné chrípke

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Talimogén laherparepvek je liek na onkolytickú imunoterapiu, ktorý je získaný z HSV-1. Talimogén laherparepvek bol modifikovaný tak, aby sa replikoval vnútri nádorov a produkoval imunostimulačný proteín ľudský GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov). Talimogén laherparepvek spôsobuje odumretie nádorových buniek a uvoľnenie antigénov pochádzajúcich z nádoru. Dá sa predpokladať, že spolu s GM-CSF bude podporovať systémovú protinádorovú imunitnú odpoveď a odpoveď efektorových T-lymfocytov. Myši, ktoré mali kompletnú regresiu svojich primárnych nádorov po liečbe, boli rezistentné na následné obnovenie liečby nádoru.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia 005/05

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

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

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

epizódu klinicky relevantnej progresie ochorenia, keď sa po progresii nedosiahne odpoveď, alebo po úmrtie).

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

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

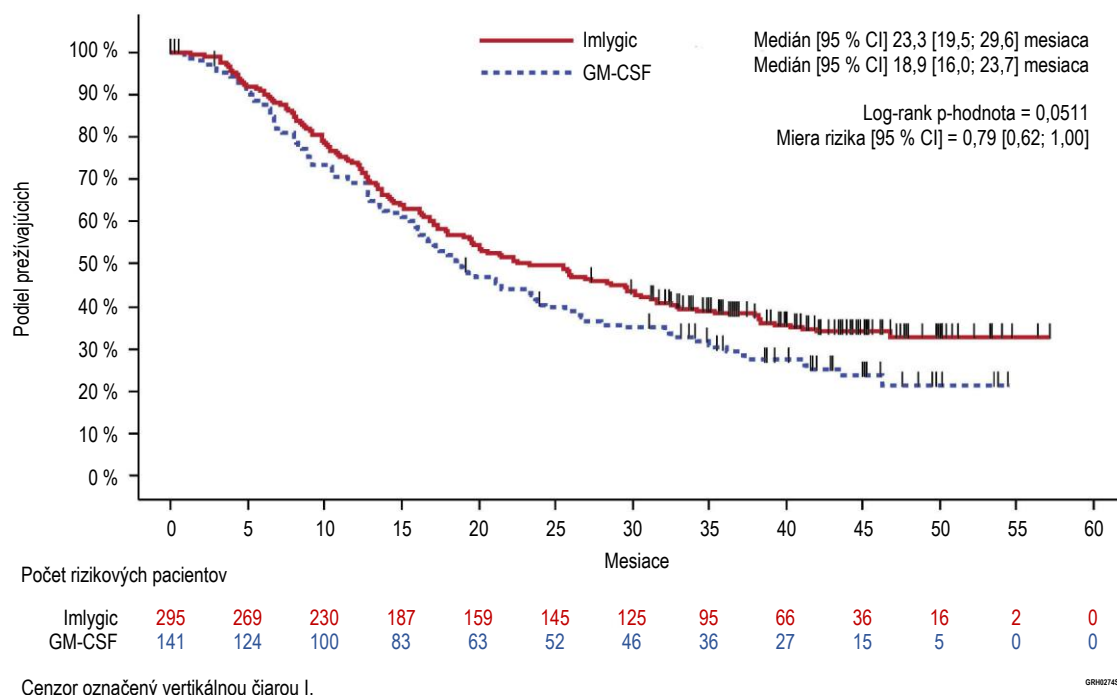
Tabuľka 4. Súhrn výsledkov za populáciu ITT z Imlygic štúdie 005/05

	Koncový ukazovateľ štúdie	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Miera trvalej odpovede	Primárny	16,3 % (n = 48) (95 % CI: 12,1; 20,5)	2,1 % (n = 3) (95 % CI: 0,0; 4,5)
		Pomer pravdepodobností 8,9; (95 % CI: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Celková miera odpovede (% CR, % PR)	Sekundárny	26,4 % (n = 78) (95 % CI: 21,4 %, 31,5 %) (10,8 % CR, 15,6 % PR)	5,7 % (n = 8) (95 % CI: 1,9 %, 9,5 %) (0,7 % CR, 5 % PR)
Celkové prežívanie	Sekundárny	Medián 23,3 (95 % CI: 19,5; 29,6) mesiaca	Medián 18,9 (95 % CI: 16,0; 23,7) mesiaca
		HR: 0,79; (95 % CI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Trvanie odpovede (prebiehajúca odpoveď pri poslednom hodnotení nádoru)	Sekundárny	Nedosiahnutý (Rozsah: > 0,0 až > 16,8 mesiaca)	Medián 2,8 mesiaca (Rozsah: 1,2 až > 14,9 mesiaca)
		HR: 0,46; (95 % CI: 0,35; 0,60)	
Čas do odpovede (medián)	Sekundárny	4,1 mesiaca	3,7 mesiaca
Čas do zlyhania liečby (medián)	Sekundárny	8,2 mesiaca (95 % CI: 6,5; 9,9)	2,9 mesiaca (95 % CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95 % CI: 0,32; 0,54)	

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

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

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



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

Výskumné podskupiny

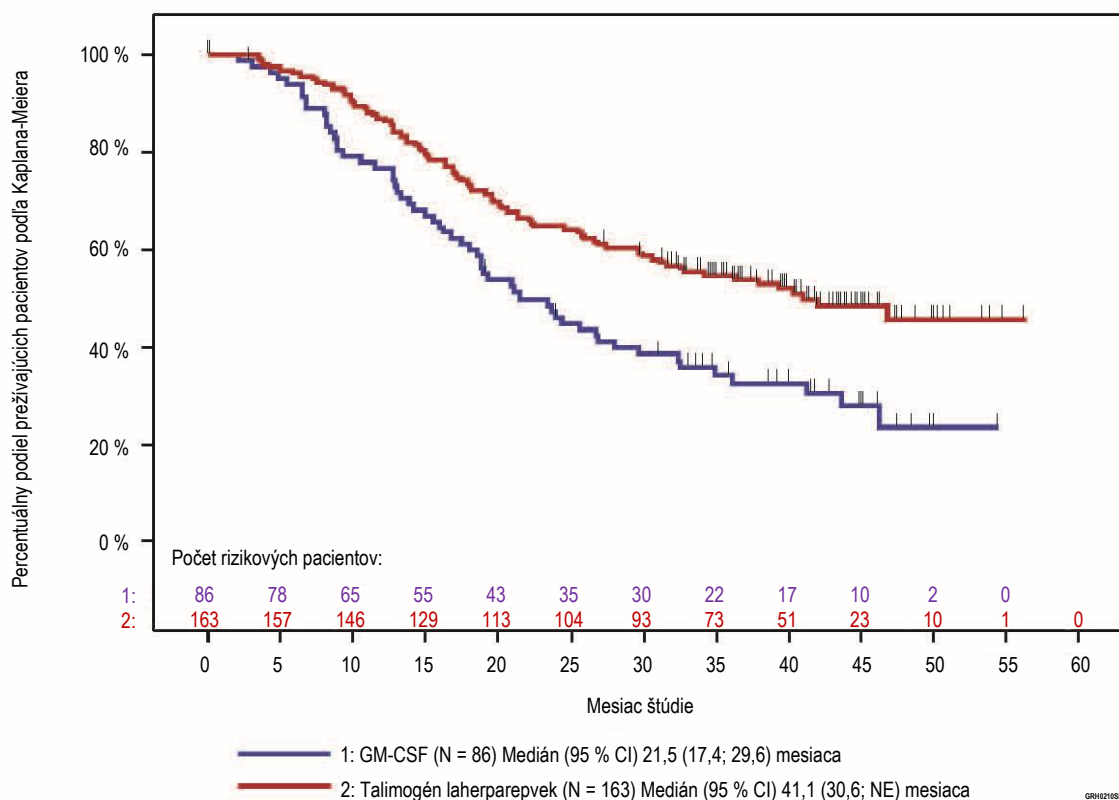
Vykonal sa aj exploratórne analýzy podskupín pre DRR a celkové prežívanie podľa štádia ochorenia (pozri obrázok 5 a tabuľku 5). Hoci cieľom pivotnej štúdie nebolo hodnotiť účinnosť v týchto jednotlivých podskupinách, väčší prínos z liečby Imlygicom mali pacienti bez viscerálneho ochorenia ako pacienti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

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

	DRR (%)		ORR (%)		OS (pomer rizík)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic vs GM-CSF
Štádium [§] IIIB/IIIC/ IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57; (95 % CI: 0,40; 0,80);
Štádium [§] 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);

[§] Kategorizácia podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 6. vydanie.

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



Cenzor označený vertikálnou čiarou |
 NE = nehodnotiteľné

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

Metabolizmus/eliminácia

Talimogén laherparepvek sa odstraňuje pomocou zvyčajných obranných mechanizmov hostiteľa (ako je napr. autofágia, adaptívne imunitné odpovede). Talimogén laherparepvek sa odbúrava katabolickými cestami pre endogénne proteíny a DNA. Tak ako pri iných infekciách HSV-1 divokého typu, aj latentný rezervoár DNA liečiva talimogén laherparepvek môže pretrvávať v tele nervových buniek inervujúcich miesta podania injekcie; v dôsledku toho výskyt latentnej infekcie liečivom talimogén laherparepvek nemožno vylúčiť.

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

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

Klinická biodistribúcia, eliminácia a vylučovanie

V klinickej štúdii, kde sa merala DNA liečiva talimogén laherparepvek v krvi, moči, v mieste podania injekcie, na povrchu okluzívnych obväzov, v ústnej sliznici, anogenitálnej oblasti a v suspektných herpetických léziách, sa skúmala biodistribúcia a vylučovanie intraléziou podaného liečiva talimogén laherparepvek. Šesťdesiatim pacientom s melanómom bol vo forme intraléziouvej injekcie podaný Imlygic v rovnakej dávke a rovnakom režime ako v klinickej štúdii 005/05 (pozri časť 5.1). Vzorky z okluzívnych obväzov boli odoberané počas liečby. Vzorky krvi a moču boli odoberané počas liečby a po dobu až 30 dní po ukončení liečby. Vzorky z miesta podania injekcie, z ústnej sliznice a anogenitálnej oblasti boli odoberané počas liečby a po dobu až 60 dní po ukončení liečby. Vzorky zo suspektných herpetických lézií boli odoberané vždy, keď sa u pacienta vyskytli lézie so suspektným herpetickým pôvodom. Ak bol test na qPCR pre DNA liečiva talimogén laherparepvek pozitívny, tak sa vykonala analýza TCID₅₀ na zmeranie infekčnosti vírusu. V prípade 60 liečených pacientov údaje indikujú, že DNA liečiva talimogén laherparepvek bola prítomná na všetkých miestach počas štúdie (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6. Pacienti s preukázateľnou DNA počas liečby

Telesná tekutina/miesto	Pacienti s preukázateľnou DNA počas liečby (n = 60)
Krv	59 (98 %)
Moč	19 (32 %)
Miesto podania injekcie	60 (100 %)
Povrch okluzívneho obväzu	48 (80 %)
Ústna sliznica	8 (13 %)
Anogenitálna oblasť	5 (19 %) ^a

^a V prípade anogenitálnej oblasti bolo testovaných 26 pacientov na Imlygic DNA.

Podiel vzoriek a subjektov s DNA liečiva talimogén laherparepvek bol pre krv, moč, miesto podania injekcie a okluzívne obvazy najvyšší počas 2. cyklu liečby; pre ústnu sliznicu bol najvyšší v 1. cykle liečby; a pre anogenitálnu oblasť bol najvyšší v 1. a 2. cykle. Spomedzi pacientov s preukázateľnou DNA liečiva talimogén laherparepvek v krvi, moči, ústnej sliznici a anogenitálnej oblasti nemali žiadne vzorky preukázateľnú DNA liečiva talimogén laherparepvek 30 dní po ukončení liečby. U pacientov s preukázateľnou DNA v mieste podania injekcie nemali žiadne vzorky preukázateľnú DNA liečiva talimogén laherparepvek 60 dní po ukončení liečby.

Celkovo 3 z 19 pacientov s léziami suspektného herpetického pôvodu mali DNA liečiva talimogén laherparepvek prítomnú v akomkoľvek čase počas štúdie. Aktivita vírusu bola meraná vo vzorkách, ktoré boli pozitívne na DNA liečiva talimogén laherparepvek z miesta podania injekcie, okluzívnych obväzov, ústnej sliznice, anogenitálnej oblasti a suspektných herpetických lézií. Vo vzorkách z okluzívnych obväzov, ústnej sliznice, anogenitálnej oblasti a suspektných herpetických lézií nebola zistená žiadna aktivita vírusu. Infekčný vírus liečiva talimogén laherparepvek bol zistený v mieste podania injekcie u 7 (11 %) pacientov vo viacerých časových bodoch v rámci štúdie; žiadne zo vzoriek neboli pozitívne na infekčnosť vírusu po 2. cykle alebo po ukončení liečby.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Mutagenita

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

Karcinogenita

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

Reprodukčná a vývojová toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov.

Príprava a uchovávanie pred podaním

Po rozmrazení podajte Imlygic hneď, ako je to prakticky možné.

Rozmrazený Imlygic je stabilný, keď sa uchováva pri izbovej teplote 2 °C až 25 °C chránený pred svetlom v pôvodnej injekčnej liekovke, v injekčnej striekačke alebo v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke. Neprekročte doby uchovávaní uvedené v tabuľke 7 a v tabuľke 8.

Ak sa rozmrazený Imlygic uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke:

- Po celý čas uchovávaní až do podania sa má udržiavať rovnaké teplotné rozpätie.
- Doba uchovávaní v injekčnej striekačke pri teplote okolia do 25 °C nemôže prekročiť 2 hodiny pre 10⁶ (1 milión) PFU/ml a 4 hodiny pre 10⁸ (100 miliónov) PFU/ml (pozri tabuľku 7).
- Maximálna kumulatívna doba uchovávaní (doba uchovávaní v injekčnej liekovke plus doba uchovávaní v injekčnej striekačke) nemôže prekročiť trvanie uvedené v tabuľke 8.

Imlygic sa po rozmrazení nesmie znovu zmrazovať. Zlikvidujte všetok rozmrazený Imlygic v injekčnej liekovke alebo injekčnej striekačke uchovávaný dlhšie, ako sú doby presne stanovené ďalej.

Tabuľka 7. Maximálna doba uchovávaní pre rozmrazený Imlygic v injekčnej striekačke

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

Tabuľka 8. Maximálna kumulatívna doba uchovávaní (doba uchovávaní v injekčnej liekovke plus doba uchovávaní v injekčnej striekačke) pre rozmrazený Imlygic

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

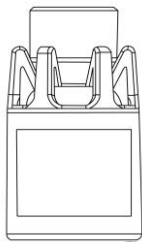
6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujete zmrazené (-90 °C až -70 °C).
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky uchovávaní po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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



ALEBO

Obrázok 7. Jednorazová injekčná liekovka bez priehľadného plastového puzdra



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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rozmrazovanie injekčných liekoviek s Imlygicom

- Pred použitím rozmrazujte zmrazené injekčné liekovky s Imlygicom pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C), kým nie je Imlygic tekutý. V závislosti od okolitej teploty sa predpokladá, že injekčná liekovka sa úplne rozmrazí za 30 až 70 minút. Jemne krúžte. NETRASTE.
- Injekčné liekovky sa majú rozmrazovať a uchovávať až do podania v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Zaobchádzanie a podanie

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

- Pri príprave a podávaní Imlygicu používajte ochranný alebo laboratórny plášť, bezpečnostné okuliare alebo ochranný štít na tvár a rukavice. Pred podávaním zakryte všetky odkryté rany. Vyhnite sa kontaktu s kožou, očami alebo sliznicami.

- Po podaní si vymeňte rukavice pred aplikovaním okluzívnych obväzov na injikované lézie. Povrch okluzívneho obväzu utrite liehovým tampónom. Odporúča sa mať miesta podania injekcie podľa možnosti stále obviazané vzduchotesnými a vodotesnými obväzmi. Na minimalizovanie rizika prenosu vírusu majú mať pacienti svoje miesto podania injekcie zakryté aspoň 8 dní od poslednej liečby alebo dlhšie, ak miesto podania injekcie mokvá alebo presakuje. Pacientov poučte, aby si obväz dávali podľa pokynov zdravotníckeho pracovníka a aby si spadnutý obväz vymenili za nový.
- Všetok materiál, ktorý prišiel do kontaktu s Imlygicom (napr. injekčná liekovka, injekčná striekačka, ihla, tampón alebo gáza), zlikvidujte v súlade s národnými postupmi.

Náhodné vystavenie

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

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný plán RMP je potrebné predložiť:

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

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

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

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

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

- Edukačný materiál pre lekárov
- Informačný balíček pre pacientov

Edukačný materiál pre lekárov má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Kartu pre pacienta
- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** bude obsahovať nasledujúce základné prvky:
 - Informácie o riziku herpetickej infekcie u pacientov liečených Imlygicom
 - Informácie o riziku diseminovanej herpetickej infekcie u jednotlivcov s oslabeným imunitným systémom liečených Imlygicom
 - Odporúčania týkajúce sa náhodného vystavenia ZP Imlygicu
 - Pri príprave alebo podávaní Imlygicu vždy používať ochranný/laboratórny plášť, bezpečnostné okuliare a rukavice
 - Vyhýbať sa kontaktu s kožou, očami, sliznicami a priamemu kontaktu bez rukavíc s injikovanými léziami alebo telesnými tekutinami liečených pacientov
 - Pokyny pre prvú pomoc po náhodnom vystavení
 - Imlygic nesmú pripravovať ani podávať zdravotnícki pracovníci s oslabeným imunitným systémom a gravidné zdravotnícke pracovníčky
 - Odporúčania týkajúce sa náhodného prenosu Imlygicu z pacienta na blízke osoby alebo ZP

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

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

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

- ZP s príslušnou odbornou prípravou a skúsenosťami s cieľom minimalizovať riziko výskytu špecifických nežiaducich reakcií na liek u pacientov, ZP a blízkych osôb pacientov

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Imlygic 10⁶ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok
talimogén laherparepvek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml 1 x 10⁶ (1 milión) plakotvorných jednotiek (PFU) liečiva
talimogén laherparepvek.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.
Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s národnými predpismi.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1064/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imlygic 10⁶ PFU/ml injekcia
talimogén laherparepvek
Na intraléziové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Imlygic 10⁸ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok
talimogén laherparepvek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml 1 x 10⁸ (100 miliónov) plakotvorných jednotiek (PFU) liečiva talimogén laherparepvek.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.
Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s národnými predpismi.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1064/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imlygic 10⁸ PFU/ml injekcia
talimogén laherparepvek
Na intraléziové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Imlygic 10⁶ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok Imlygic 10⁸ plakotvorných jednotiek (PFU)/ml injekčný roztok talimogén laherparepvek

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám dá kartu pre pacienta. Pozorne si ju prečítajte a riadte sa pokynmi v nej.
- Keď idete k lekárovi alebo do nemocnice, vždy svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre ukážte kartu pre pacienta.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Imlygic a na čo sa používa

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

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

2. Čo potrebujete vedieť pred liečbou Imlygicom a počas nej

Imlygic nedostanete

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Život ohrozujúca herpetická infekcia

Môže sa vyskytnúť život ohrozujúca herpetická infekcia vrátane rozšírenia do akejkoľvek časti tela vzdialenej od miesta podania injekcie (diseminovaná herpetická infekcia). Ak máte akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky, okamžite o tom informujte svojho lekára. Oznamte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali oslabený imunitný systém, ak máte HIV/AIDS, nádorové ochorenie krvi alebo kostnej drene alebo ak užívate steroidy alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém, pretože vám môže hroziť zvýšené riziko život ohrozujúcej herpetickej infekcie.

Náhodné rozšírenie Imlygicu na vás a na iné osoby

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

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

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

Svojím blízkym osobám by ste mali povedať, aby:

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

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

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

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

Herpetická infekcia

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

Infekcia a zdĺhavé hojenie v mieste podania injekcie

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

Autoimúnne reakcie

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

Plazmocytóm

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

Ťažkosti s dýchaním

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

Pacienti bez predchádzajúcej herpetickej infekcie

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

Deti a dospelí

Imlygic sa neodporúča u detí a dospelých, pretože účinky tohto lieku u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Iné lieky a Imlygic

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

Tehotenstvo a dojčenie

Poradte sa so svojím lekárom, ak:

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

Váš lekár rozhodne, či je Imlygic pre vás vhodný.

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

Imlygic sa neodporúča u detí a dospelých, pretože účinky tohto lieku u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Nie je známe, či Imlygic prechádza do materského mlieka. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, či dojčíte, alebo plánujete dojčiť. Pomôže vám potom rozhodnúť sa, či máte prestať dojčiť alebo prestať používať Imlygic, pričom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos Imlygicu pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imlygic obsahuje sodík a sorbitol

Tento liek obsahuje približne 7,7 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 1 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 0,4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 20 mg sorbitolu v každej 1 ml injekčnej liekovke.

3. Ako používať Imlygic

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

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

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

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

Ak vynecháte dávku Imlygicu

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Udržiavanie rán v čistote a ich obväzovanie môže pomôcť pri predchádzaní infekciám spôsobeným baktériami (celulitída) v mieste podania injekcie.

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

U pacientov dostávajúcich Imlygic boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

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

- Opuch rúk a nôh (periférny edém)
- Bolesť hlavy
- Kašeľ
- Vracanie, hnačka, zápcha, nevoľnosť
- Bolesť svalov (myalgia), bolestivé/opuchnuté kĺby (artralgia), bolesť končatín
- Ochorenie podobné chrípke, horúčka (pyrexia), triaška, únava, bolesť
- Bolesť, sčervenanie, krvácanie, opuch, zápal, sekrécia, výtok a teplo v mieste podania injekcie

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

- Infekcia spôsobená baktériami (celulitída), opar pery (orálny herpes)
- Nádorová bolesť, infikovaný nádor
- Vyčerpanosť, bolesti hlavy, závrat a bledosť (nízky počet červených krviniek – anémia)
- Vedľajšie účinky súvisiace s imunitným systémom:
 - horúčka, únava, úbytok na hmotnosti, bolesť svalov a kĺbov (zúženie alebo upchatie krvných ciev - vaskulitída),
 - dýchavičnosť, kašeľ, únava, strata chuti do jedla, nezamýšľaný úbytok na hmotnosti (zápal pľúc - pneumonitída),
 - pribúdajúce škvrny na koži, ktoré sú suché, červené a pokryté striebřistými šupinkami (zvýšené olupovanie buniek pokožky - zhoršená psoriáza),
 - moč ružovej alebo kolovej farby, penivý moč, vysoký krvný tlak, zadržiavanie tekutín (zápal obličiek - glomerulonefritída)
- Dehydratácia (nedostatok tekutín v organizme)
- Zmätenosť, úzkosť, depresia, závrat, ťažkosti so spánkom (insomnia)
- Bolesť v uchu, hrdle, bruchu, slabínach, chrbte a pod pazuchou
- Zrýchlená srdcová činnosť v pokoji (tachykardia)
- Bolesť, opuch, pocit tepla a citlivosť v nohe alebo ruke v dôsledku krvnej zrazeniny v žile (hlboká žilová trombóza), vysoký krvný tlak (hypertenzia), sčervenanie tváre (návaly horúčavy)
- Dýchavičnosť (dyspnoe), infekcia horných dýchacích ciest
- Abdominálny diskomfort (neprijemný pocit v bruchu)
- Flaky na koži bez kožného farbiva (vitiligo), vyrážka, zápal pokožky (dermatitída)
- Celková nevoľnosť
- Úbytok na hmotnosti
- Komplikácia rany, mokvanie, podliatina (kontúzia), bolesť po zákroku

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

- Infekcia v mieste vpichu
- Nádor rakovinových bielych krviniek, ktorý rastie v mieste podania injekcie alebo v jeho blízkosti (plazmocytóm)
- Infekcia očí spôsobená herpesom (herpetická keratitída)
- Zúžené dýchacie cesty (obštrukčné ochorenie dýchacích ciest)
- Alergická reakcia (precitlivosť)

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Imlygic

Imlygic budú uchovávať zdravotnícki pracovníci vo vašom zdravotníckom zariadení.

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

Uchovávajte a prepravujte zmrazené pri teplote $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Je potrebné dodržiavať národné predpisy.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imlygic obsahuje

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

Ako vyzerá Imlygic a obsah balenia

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

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
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, filiaal
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

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

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Pri príprave alebo podaní liečiva talimogén laherparepvek je potrebné používať osobné ochranné prostriedky (napr. ochranný alebo laboratórny plášť, ochranné okuliare alebo ochranný štít na tvár a rukavice).

Po podaní si pred aplikovaním okluzívnych obväzov na injikované lézie vymeňte rukavice. Povrch okluzívneho obväzu utrite liehovým tampónom. Odporúča sa mať miesta podania injekcie podľa možnosti stále obviazané vzduchotesnými a vodotesnými obväzmi.

Rozmrazovanie injekčných liekoviek s Imlygicom

- Pred použitím rozmrazujte zmrazené injekčné liekovky s Imlygicom pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C), kým nie je Imlygic tekutý. V závislosti od okolitej teploty sa predpokladá, že injekčná liekovka sa úplne rozmrazí za 30 až 70 minút. Jemne krúžte. NETRASTE.
- Injekčné liekovky sa majú rozmrazovať a uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rozmrazení

- Po rozmrazení podajte Imlygic hneď, ako je to prakticky možné.
- Rozmrazený Imlygic je stabilný, keď sa uchováva pri izbovej teplote 2 °C až 25 °C chránený pred svetlom v pôvodnej injekčnej liekovke, v injekčnej striekačke alebo v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke. Neprekročte doby uchovávania uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2.
- Ak sa rozmrazený Imlygic uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a potom v injekčnej striekačke:
 - po celý čas uchovávania až do podania sa má udržiavať rovnaké teplotné rozpätie.
 - doba uchovávania v injekčnej striekačke pri teplote okolia do 25 °C nemôže prekročiť 2 hodiny pre 10⁶ (1 milión) PFU/ml a 4 hodiny pre 10⁸ (100 miliónov) PFU/ml (pozri tabuľku 1).
 - maximálna kumulatívna doba uchovávania (doba uchovávania v injekčnej liekovke plus doba uchovávania v injekčnej striekačke) nemôže prekročiť trvanie uvedené v tabuľke 2.

- Imlygic sa po rozmrazení nesmie znovu zmrazovať. Zlikvidujte všetok rozmrazený Imlygic v injekčnej liekovke alebo injekčnej striekačke uchovávaný dlhšie, ako sú doby presne stanovené ďalej.

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

	10⁶ (1 milión) PFU/ml	10⁸ (100 miliónov) PFU/ml
2 °C až 8 °C	8 hodín	8 hodín
do 25 °C	2 hodiny	4 hodiny

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

	10⁶ (1 milión) PFU/ml	10⁸ (100 miliónov) PFU/ml
2 °C až 8 °C	24 hodín	1 týždeň (7 dní)
do 25 °C	12 hodín	24 hodín

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.