

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imlygic 10⁶ lüüsilaiku moodustavat ühikut (PFU)/ml, süstelahus
Imlygic 10⁸ lüüsilaiku moodustavat ühikut (PFU)/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Talimogeenlaherparepvek on nõrgestatud 1. tüüpi lihtherpesviirus (HSV-1, *herpes simplex virus type-1*), mis on saadud 2 geeni (ICP34.5 ja ICP47) funktsionaalse deletsiooni ja inimese granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleerivat faktorit (GM-CSF) kodeeriva järjestuse sisestamise teel (vt lõik 5.1).

Talimogeenlaherparepveki toodetakse Vero-rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Imlygic 10⁶ lüüsilaiku moodustavat ühikut (*plaque forming units*, PFU)/ml, süstelahus

Ühes viaalis on piisavas koguses ravimit 1 ml Imlygic' u manustamiseks nominaalkontsentratsiooniga 1 x 10⁶ (1 miljon) lüüsilaiku moodustavat ühikut (PFU)/ml.

Imlygic 10⁸ lüüsilaiku moodustavat ühikut (*plaque forming units*, PFU)/ml, süstelahus

Ühes viaalis on piisavas koguses ravimit 1 ml Imlygic' u manustamiseks nominaalkontsentratsiooniga 1 x 10⁸ (100 miljonit) lüüsilaiku moodustavat ühikut (PFU)/ml.

Teadavaolevat toimet omav abiaine

Üks 1 ml viaal sisaldab 7,7 mg naatriumi ja 20 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Imlygic 10⁶ lüüsilaiku moodustavat ühikut (*plaque forming units*, PFU)/ml, süstelahus

Selge kuni poolläbipaistev vedelik pärast sulatamist külmutatud olekust.

Võib sisaldada valgeid, nähtavaid, erikujulisi, viirust sisaldavaid osakesi.

Imlygic 10⁸ lüüsilaiku moodustavat ühikut (*plaque forming units*, PFU)/ml, süstelahus

Poolläbipaistev kuni läbipaistmatu vedelik pärast sulatamist külmutatud olekust.

Võib sisaldada valgeid, nähtavaid, erikujulisi, viirust sisaldavaid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imlygic on näidustatud mitteresetseeritava, regionaalsete või kaugsiiretega melanoomi (staadiumid IIIB, IIIC ja IVM1a) raviks täiskasvanutele, kui haigus ei ole levinud luudesse, ajju, kopsu ja teistesse vistseriaalsetesse paikmetesse (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi talimogeenlaherparepvekiga peab alustama ja juhendama kasvajate ravis kogunud arst.

Imlygic'uga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendikaart ning teavitada neid raviga seotud ohtudest (vt ka pakendi infoleht).

Annustamine

Imlygic on ühekordseks kasutamiseks mõeldud 1 ml viaalides kahes erinevas kontsentratsioonis:

- 10^6 (1 miljon) PFU/ml – ainult algannus.
- 10^8 (100 miljonit) PFU/ml – kõik järgnevad annused.

Süstitav kogumaht igal ravivisiidil võib olla maksimaalselt 4 ml. Soovitav algannus on kuni 4 ml Imlygic'ut kontsentratsiooniga 10^6 (1 miljon) PFU/ml. Imlygicu järgmised annused on kuni 4 ml kontsentratsiooniga 10^8 (100 miljonit) PFU/ml.

Soovitav annustamisskeem on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitav raviskeem

Ravivisiit	Raviintervall	Maksimaalne süstitav kogumaht	Annuse kontsentratsioon	Süstitavate haiguskollete prioritiseerimine
Algannus	-	Kuni 4 ml	10^6 (1 miljon) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Kõigepealt süstida suurima(te)sse haiguskoldesse (haiguskolletesse).• Ülejäänud haiguskolletesse süstimise järjekord vastavalt haiguskolde suurusele kuni maksimaalse süstemahu saavutamiseni.
Teine	3 nädalat pärast esimest manustamist	Kuni 4 ml	10^8 (100 miljonit) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Kõigepealt süstida uutesse haiguskolletesse (haiguskolded, mis võivad olla tekkinud pärast esimest manustamist).• Ülejäänud haiguskolletesse süstimise järjekord vastavalt haiguskolde suurusele kuni maksimaalse süstemahu saavutamiseni.

Ravivisiit	Raviintervall	Maksimaalne süstitav kogumaht	Annuse kontsentratsioon	Süstivate haiguskollete prioritseerimine
Kõik järgmised ravivisiidid (sh taasalustamine)	2 nädalat pärast eelmist manustamist	Kuni 4 ml	10 ⁸ (100 miljonit) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> Kõigepealt süstida uutesse haiguskolletesse (haiguskolde, mis võivad olla tekkinud pärast eelmist manustamist). Ülejäänud haiguskolletesse süstimise järjekord vastavalt haiguskolde suurusele kuni maksimaalse süstemahu saavutamiseni.

Imlygic'u annuse mahu määramine (haiguskolde kohta)

Igasse haiguskoldeesse süstitav maht sõltub haiguskolde suurusest ning see tuleb määrata vastavalt tabelile 2. Süstitav kogumaht igal ravivisiidil võib olla maksimaalselt 4 ml.

Tabel 2. Imlygic'u süstemahu määramine vastavalt haiguskolde suurusele

Haiguskolde suurus (pikim mõõde)	Imlygic'u süstemaht
> 5 cm	kuni 4 ml
> 2,5 cm kuni 5 cm	kuni 2 ml
> 1,5 cm kuni 2,5 cm	kuni 1 ml
> 0,5 cm kuni 1,5 cm	kuni 0,5 ml
≤ 0,5 cm	kuni 0,1 ml

Enne ravivastuse teket võivad patsiendi olemasolevad haiguskolde suureneva või tekkida uued haiguskolde. Kuni süstitavaid haiguskoldeid veel leidub, tuleb ravi Imlygic'uga jätkata vähemalt 6 kuud, välja arvatud juhul, kui arst leiab, et ravist Imlygic'uga ei ole patsiendile enam kasu või vajalik on muu ravi.

Ravi Imlygic'uga võib taasalustada, kui pärast täielikku ravivastust tekivad uued haiguskolde ning arsti hinnangul on ravi patsiendile kasulik.

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine nõutav (vt lõik 5.1).

Maksa- ja neerukahjustus

Maksa- ja neerukahjustuse mõju talimogeenlaherparepveki farmakokineetikale ei ole uuritud. Maksa- või neerukahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine siiski vajalik.

Lapsed

Imlygic'u ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Imlygic'ut tuleb manustada intralesionaalse injektsioonina nahas, naha all ja/või lümfisõlmedes olevatesse haiguskolletesse, mis on nähtavad, palpeeritavad või leitavad ultraheliuuringuga.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Talimogeenlaherparepveki ettevalmistamisel või manustamisel tuleb kasutada isikukaitsevahendeid (vt lõik 6.6).

Tervishoiutöötajad, kellel on immuunpuudulikkus või kes on rasedad, ei tohi Imlygic'ut manustada ja sattuda otsekontakti süstekohaga või ravitud patsientide kehavedelikega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imlygic'u ettevalmistamisel ja patsientidele manustamisel tuleb järgida allpool esitatud juhiseid:

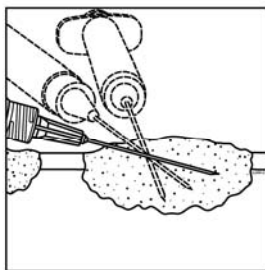
Enne süstimist

- Sulatage Imlygic'u vial(id) toatemperatuuril. Sulatatud vialid võib säilitada enne manustamist (vt lõik 6.3). Sulatatud vialide käsitlemist vt lõik 6.6.
- Tõmmake vialist süstlasse soovitud kogus Imlygic'ut, kasutades aseptilist tehnikat. Soovitav on kasutada nõela mõõduga 22 kuni 26.
- Süstekohta võib käsitseda lokaalanesteetikumiga. Süstitavat anesteetikumi võib süstida haiguskolde perifeeriasse, kuid mitte otse haiguskolde keskele.
- Puhastage haiguskolle ja seda ümbritsev ala alkoholitampoonega ning laske kuivada.

Süstimine

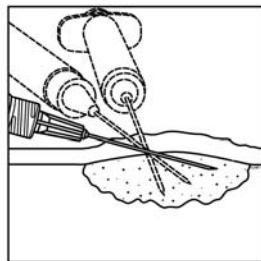
- Süstige Imlygic'ut intralesionaalselt nahas, naha all ja/või lümfisõlmedes olevatesse haiguskolletesse, mis on nähtavad, palpeeritavad või leitavad ultraheliuuringuga.
- Määratlege süstemaht iga haiguskolde jaoks, kasutades eespool olevat tabelit 2.
- Kasutades ühte torkekohta, süstige Imlygic'ut mitmesse suunda nõela kogu radiaalses ulatuses haiguskolde piires, et kogu ala oleks ühtlaselt täidetud. Võite kasutada mitut torkekohta, kui haiguskolle on suurem kui nõela radiaalne ulatus.

Nahas olevad haiguskolded



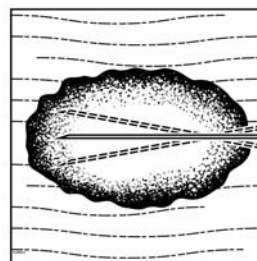
Joonis 1.
Süstimine naha
haiguskolde

Nahaalused haiguskolded



Joonis 2.
Süstimine nahaalusesse
haiguskolde

Nodaalsed haiguskolded



Joonis 3.
Süstimine nodaalsesse
haiguskolde

- Levitage Imlygic'ut haiguskolde ühtlaselt ja täielikult, tõmmates nõela tagasi, haiguskoldest väljumata. Muutke ülejäänud annuse süstimise ajal nõela suunda nii palju kordi kui vajalik. Jätkake, kuni kogu annus on ühtlaselt ja täielikult jaotunud.
- Nõela eemaldamisel tõmmake see haiguskoldest aeglaselt välja, et vältida Imlygic'u tilkade pinnaletõusmist või väljapritsimist torkekohast.

- Korrake neid samme ka teistes süstitavates haiguskolletes. Kasutage uut nõela, kui olete eelmises torkes kasutatud nõela haiguskoldest täielikult välja tõmmanud ja iga kord, kui süstite järgmist haiguskollet.

Pärast süstimist

- Suruge süstekohta steriilse tampooniga vähemalt 30 sekundit.
- Puhastage haiguskolle ja seda ümbritsev ala alkoholiga niisutatud tampooniga ja katke süstitud haiguskolle imava padjakese ja kuiva sidemega.

4.3 Vastunäidustused

- Patsiendid, kellel on teadaolev ülitundlikkus talimogeenlaherpäpveki või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raske immuunpuudulikkusega patsiendid (nt raske kaasasündinud või omandatud rakulise ja/või humoraalse immuunpuudulikkusega patsiendid; vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Eelnevalt ravitud patsiendid

Andmed Imlygic'ü efektiivsuse kohta praeguses teises või hilisemas raviliinis on piiratud.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Immuunpuudulikkusega patsientidel ei ole Imlygic'ü toimet uuritud. Loomkatsete põhjal võib raske immuunpuudulikkusega patsientidel dissemineeritud herpesinfektsiooni risk olla suurem ja neid ei tohiks Imlygic'uga ravida (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Dissemineeritud herpesinfektsioon võib tekkida ka immuunpuudulikkusega patsientidel (nt need, kellel on HIV/AIDS, leukeemia, lümfoom, harilik muutlik immuunpuudulikkus või neil, kes vajavad pikaajalist ravi kortikosteroidide suurte annustega või muude immunosuppressantidega). Enne Imlygic'ü manustamist sellistele patsientidele tuleb kaaluda raviga seotud riske ja võimalikku kasu.

Juhuslik kokkupuude Imlygic'uga

Juhuslik kokkupuude võib põhjustada Imlygic'ü ülekannet ja herpesinfektsiooni. Meditsiinitöötajad ja patsiendi lähikondsed (nt leibkonna liikmed, hooldajad, seksuaalpartnerid või isikud, kellega magatakse samas voodis) peavad vältima otsest kokkupuudet patsiendi süstitud haiguskolletega või kehavedelikega kogu raviperioodi jooksul ja kuni 30 päeva pärast ravimi viimast manustamist (vt lõik 6.6). On teatatud juhuslikest nõelatorgetest ja lahuse tagasipritsimisest tervishoiutöötajatel ravimi ettevalmistamise ja manustamise ajal.

Patsiendi lähikondsed, kes on rasedad või kellel on immuunpuudulikkus, ei tohi vahetada patsiendi sidemeid ega puhastada süstekohti. Rasedad, vastsündinud, samuti immuunpuudulikkusega isikud ei tohi kokku puutuda potentsiaalselt saastunud materjalidega.

Tervishoiutöötajad peavad tagama, et patsiendid on võimelised täitma nõuet katta süstekohad oklusioonsidemega (vt lõik 6.6). Samuti tuleb patsientidele soovitada süstekohti mitte puudutada ega kriimustada, sest Imlygic võib sel juhul levida teistesse kehapiirkondadesse või patsiendi lähikondsetele.

Ei ole teada, kas Imlygic võib levida sugulisel teel, kuid on teada, et metsikut tüüpi HSV-1 võib üle kanduda sugulisel teel. Patsientidele tuleb soovitada kasutada vahekorra ajal latekskondoomi, et

vältida Imlygic'uga võimalikku ülekandumist. Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit raseduse vältimiseks ravi ajal (vt lõik 4.6).

Hooldajatele tuleb soovitada kanda kaitsekindaid, kui nad abistavad patsiente oklusioonidemetega paigaldamisel või vahetamisel, ning järgida kasutatud sidumisvahendite ja puhastusvahendite äraviskamise ohutusnõudeid (vt lõik 6.6).

Juhusliku kokkupuute korral Imlygic'uga järgige juhiseid lõigus 6.6. Herpesnakkuse tunnuste ja sümptomite tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole. Herpeetiliste kahjustuste kahtlusel on patsientidel, lähikondsetel või tervishoiutöötajatel võimalik lasta teha müügiloa hoidjal järeltest infektsiooni edasiseks iseloomustamiseks.

Herpesinfektsioon Imlygic'uga ravitaval patsientidel

Kliinilistes uuringutes on teatatud herpesinfektsioonist (sh külma villid ja herpeskeratiit) Imlygic'uga ravitud patsientidel. Imlygic'uga võimalikult seotud lokaalse või süsteemse infektsiooni sümptomid on tõenäoliselt sarnased metsikut tüüpi HSV-1 põhjustatud infektsioonide sümptomitega.

Metsikut tüüpi HSV-1 põhjustatud infektsiooniga isikutel on teadaolevalt eluaegne sümptomaatilise herpesinfektsiooni risk tingituna latentse metsikut tüüpi HSV-1 reaktivatsioonist. Tuleb kaaluda sümptomaatilise herpesinfektsiooni tekke võimalust Imlygic'uga võimaliku taasaktiveerumise tõttu.

Patsientidele, kellel tekib herpesnakkus, tuleks soovitada järgida standardseid hügieenitavasid, et vältida viiruse levikut.

Talimogeenlaherparepvek on tundlik atsükloviiri suhtes. Enne atsükloviiri või mõne teise herpesinfektsiooni ravimiseks näidustatud viirusvastase ravimi manustamist peab kaaluma Imlygic'uga ravi riske ja kasu. Need ained võivad mõjutada ravi efektiivsust, kui neid manustatakse süsteemselt või paikset otse süstekohale.

Teave herpeetiliste kahjustuste kohta on esitatud patsiendikaardil.

Tselluliit süstekohas

Pärast ravi Imlygic'uga võib tekkida kasvajakoe nekroos või haavandid. On teatatud tselluliidi ja süsteemse bakteriaalse infektsiooni tekkest. Soovitatav on haava korralikult hooldada ja rakendada infektsioonivastaseid ettevaatusabinõusid, eriti kui koenekroosi tulemusel on tekkinud lahtine haav.

Süstekoha halb paranemine

Kliinilistes uuringutes on teatatud süstekohtade halvast paranemisest. Imlygic võib suurendada aeglustunud paranemise riski kaasuvate riskifaktoritega patsientidel (nt eelnev kiiritusravi süstekohal või haiguskohtades halva verevarustusega piirkondades).

Persisteeriva infektsiooni või paranemise aeglustumisel peab enne ravi jätkamist Imlygic'uga kaaluma selle riske ja kasu.

Immuunvahendatud haigused

Kliinilistes uuringutes on teatatud immuuntekkelistest haigustest, k.a glomerulonefriit, vaskuliit, pneumoniit, süvenev psoriaas ja vitiliigo Imlygic'uga ravitud patsientidel.

Patsientidel, kellel on kaasuv autoimmuunhaigus, peab enne ravi alustamist Imlygic'uga kaaluma selle riske ja kasu, samuti enne ravi jätkamist patsientidel, kellel tekib immuunse geneesiga haigusjuht.

Plasmotsütoom süstekohas

On teatatud plasmotsütoomi tekkest süstekoha läheduses pärast Imlygic'ü manustamist. Peab kaaluma Imlygic'uga seotud riske ja võimalikku kasu hulgemüeloomiga patsientidel ning patsientidel, kellel ravi ajal tekib plasmotsütoom.

Obstruktiivne hingamisteede haigus

Pärast ravi Imlygic'uga on teatatud obstruktiivset hingamisteede haigusest. Süstimisel suurte hingamisteede lähedal olevatesse haiguskohtadesse peab olema ettevaatlik.

HSV-1 seronegatiivsed patsiendid

Patsiendid, kes olid ravieelselt HSV-1 seronegatiivsed, oli palaviku, külmatunde ja gripitaolise haiguse esinemissagedus suurem kui HSV-1 seroposiitsetel, eriti esimese 6 manustamiskorra perioodil (vt lõik 4.8).

Kõik patsiendid

Ravim sisaldab 20 mg sorbitooli ühes 1 ml viaalis. Ravimi kasutamisel samaaegselt sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate toodete ja toiduga tuleb arvestada tekkiva liittoimega.

Ravim sisaldab 7,7 mg naatriumi ühes 1 ml viaalis, mis on võrdne 0,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Imlygic'ü koostoimeid ei ole uuritud. Atsükloviir ja teised viirusvastased ained võivad mõjutada ravi efektiivsust, kui neid manustatakse süsteemselt või paikset otse süstekohale. Enne atsükloviiri või mõne teise herpesinfektsiooni ravimiseks näidustatud viirusvastase ravimi manustamist kaaluge Imlygic'ü riske ja kasu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised; kontratseptsioon

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit raseduse vältimiseks ravi ajal.

Kõigile patsientidele tuleb soovitada kasutada vahekorra ajal latekskondoomi, et vältida Imlygic'ü võimalikku ülekannet (vt lõik 4.4).

Rasedus

Talimogeenlaherparepveki adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid rasedatega ei ole tehtud.

Kui rasedal on metsikut tüüpi HSV-1 põhjustatud infektsioon (esmane või reaktiveerumine), on võimalik, et viirus läbib platsentaarbarjääri, ning samuti on oht viiruse ülekandumiseks sünnituse ajal, arvestades viiruse levikut ema kehas. Metsikut tüüpi HSV-1 infektsioonid on seotud raskete kõrvaltoimetega, k.a multiorganpuudulikkus ja surm, kui lootel või vastsündinul tekib metsikut tüüpi herpesviiruse põhjustatud infektsioon. Kliinilised andmed talimogeenlaherparepveki infektsioonidest rasedatel puuduvad, kuid võib eksisteerida oht lootele või vastsündinule, kui talimogeenlaherparepvek toimib samal viisil. Loomkatsetes ei täheldatud toimet embrüo ja loote arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on eelistatav vältida talimogeenlaherparepveki kasutamist raseduse ajal.

Võivad tekkida pahaloomulise melanoomi transplatsentaarsed metastaasid. Talimogeenlaherparepvek on ette nähtud sisenema kasvajakoesse ja seal paljunema, mistõttu eksisteerib oht, et loode puutub talimogeenlaherparepvekiga kokku platsentat läbinud kasvajakoe kaudu.

Kui Imlygic'ut kasutatakse raseduse ajal või kui patsient ravi ajal rasehtub, tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele ja/või vastsündinule.

Imetamine

Ei ole teada, kas talimogeenlaherparepvek eritub rinnapiima. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/loobuda ravist Imlygic'uga, kaaludes imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Talimogeenlaherparepveki mõju fertiilsusele ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Talimogeenlaherparepvek võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimalike kõrvaltoimete nagu pööratustunde ja segasusseisundi (vt lõik 4.8) tõttu tuleb patsientidele soovitada olla ettevaatlik juhtides autot või käsitsedes masinaid, kuni neil puudub kindlus talimogeenlaherparepveki võimalike kõrvaltoimete kohta.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Imlygic'u ohutust hinnati olulise tähtsusega uuringus, milles 292 patsiendile manustati vähemalt üks annus Imlygic'ut (vt lõik 5.1). Imlygic'u toimeaja mediaanne kestus oli 23 nädalat (5,3 kuud). Kaksikümmend kuus (26) patsienti said ravi Imlygic'uga vähemalt üks aasta.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) Imlygic'uga ravitud patsientidel olid väsimus (50,3%), külmatunne (48,6%), palavik (42,8%), iiveldus (35,6%), gripitaoline haigus (30,5%) ja valu süstekohal (27,7%). Üldiselt olid 98 protsenti (98%) neist kõrvaltoimetest kerged või keskmise raskusega. Kõige tavalisem 3. või kõrgema astme kõrvaltoime oli tselluliit (2,1%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teave võimalike kõrvaltoimete kohta pärineb kliinilistest uuringutest, kus melanoomiga patsiente raviti Imlygic'uga ja võrdlusravimi GM-CSF-ga, ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas sagedusvahemikus on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Melanoomiga patsientide kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Tselluliit*, herpes suus
Aeg-ajalt	Torke-/sisselõikekoha infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	Kasvaja valu, nakatunud kasvaja
Aeg-ajalt	Plasmotsütoom süstekohas*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Perifeersed tursed
Sage	Aneemia

Immuunsüsteemi häired	
Sage	Immuunvahendatud haigused ^{†*}
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Dehüdratsioon
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Sage	Segasusseisund, ärevus, depressioon, pööritustunne, unetus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Herpeskeratiit
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	Kõrvavalu
Südame häired	
Sage	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	
Sage	Süvaveenitromboos, hüpertensioon, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Köha
Sage	Hingeldamine, orofarüingeaalne valu, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt	Obstruktiivne hingamisteede haigus
Seedetrakti häired	
Väga sage	Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus
Sage	Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Vitiliigo, lööve, dermatiit
Aeg-ajalt	Granulomatoosne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Lihavalu, liigesvalu, valu jäsemetes
Sage	Seljavalu, valu kubemes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Gripilaadsed sümptomid*, palavik, külmatunne, väsimus, valu, süstekoha ärritus [§]
Sage	Halb enesetunne, valu kaenlaalustes
Uuringud	
Sage	Kaalulangus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	Tüsistused, haavaeritis, põrutus, protseduuri valulikkus

[§] Süstekoha reaktsioonid on järgmised: väga sage süstekoha valulikkus, sage süstekoha punetus, verevalum süstekohal, süstekoha turse, süstekoha reaktsioon, süstekoha põletik, eritised, süstekoha laienemine, aeg-ajalt süstekoha soojus.

[†] Immuunvahendatud haigused on järgmised: aeg-ajalt vaskuliit, pneumoniit, psoriaasi süvenemine ja glomerulonefriit.

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunvahendatud haigused

Olulise tähtsusega kliinilises uuringus teatati immuunvahendatud juhtudena muuhulgas psoriaasi süvenemisest psoriaasi anamneesiga patsiendil, ühest pneumoniidijuhust eelneva autoimmuunhaigusega patsiendil, ühest vaskuliidijuhust ja kahest glomerulonefriidijuhust, millest üks väljendus ägeda neerupuudulikkusena.

Plasmotsütoom

Kliinilistes uuringutes täheldati ühel juhul süstekoha plasmotsütoomi patsiendil, kellel diagnoositi hulgemüeloom.

Tselluliit

Olulise tähtsusega kliinilises uuringus (uuring 005/05) registreeriti tselluliidijuhte, millest mõnda peeti tõsiseks kõrvaltoimeks. Ükski tselluliidijuht ei viinud siiski ravi lõpetamiseni Imlygic'uga. Soovitav on haava korralikult hooldada ja rakendada infektsioonivastaseid ettevaatusabinõusid, eriti kui koenekroosi tulemusel on tekkinud lahtine haav.

Gripilaadsed sümptomid

90% Imlygic'uga ravitud patsientidest ilmsid gripilaadsed sümptomid. Palavik, külmatunne ja gripilaadsed sümptomid, mis võivad tekkida ravi ajal millal tahes, möödusid tavaliselt 72 tunni jooksul. Neid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini esimese 6 manustamiskorra perioodil, eriti patsientidel, kes olid enne ravi HSV-1 negatiivsed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Imlygic'u üleannustamise kohta kliinilised andmed puuduvad. Kliinilistes uuringutes manustati iga 2 nädala järel annuseid kuni 4 ml kontsentratsiooniga 10^8 PFU/ml ilma annust piiravate toksilisusilminguteta. Maksimaalset ohutut annust ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise või tahtmatu intravenoosse manustamise kahtluse korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt, nt atsükloviiri või mõne teise viirusvastase ravimiga (vt lõik 4.4) ning rakendada vastavalt vajadusele toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained ja immunomoduleerivad ained, ATC-kood: L01XX51.

Toimemehhanism

Talimogeenlaherparepvek on onkolüütiline immuunravim, mis on HSV-1 derivaat. Talimogeenlaherparepvek on modifitseeritud replitseeruva kasvaja sees ja tootma immunostimuleerivat valku, inimese GM-CSF'i. Talimogeenlaherparepvek põhjustab kasvajarakkude surma ja kasvajakäitumise antigeenide vabanemist. Arvatakse, et koos GM-CSF-ga suurendab see süsteemset kasvajakäitumise immuunvastust ja T-efektorrakkude reaktsiooni. Hiired, kelle esmased kasvajakäitumised olid pärast ravi täielikult regresseerunud, olid järgnevale, uuele kasvajakäitumisele resistentsed.

HSV-1 modifitseerimine talimogeenlaherparepvekkiks hõlmab muuhulgas ICP34.5 ja ICP47 deletsiooni. Kui viirusvastane immuunvastus kaitseb normaalseid rakke pärast nakatumist talimogeenlaherparepvekiga, siis on tõendatud, et kasvajakäitumised on tundlikud ICP34.5 puudulikkusega HSV-1 viiruse, k.a talimogeenlaherparepveki tekitatud kahjustuse ja rakusurma suhtes. ICP47 deletsioon hoiab ära antigeenide avaldumise allasurumise ja suurendab HSV US11 geeni avaldumist, edendades seeläbi viiruse replikatsiooni kasvajakäitumises.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring 005/05

Imlygic'ü monoravi ohutust ja efektiivsust võrreldes subkutaanselt manustatud GM-CSF-ga hinnati 3. faasi rahvusvahelises avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus patsientidel, kellel oli IIIb, IIIc ja IV staadiumi melanoom, mida ei peetud kirurgiliselt eemaldatavaks. Eelnev melanoomi süsteemne ravi oli lubatud, kuid see ei olnud nõutav. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid aktiivsed metastaasid ajus, luumetastaasid, ulatuslik vistseriaalne haigus, primaarne silma või limaskesta melanoom, immuunsupressiooni tunnused või keda raviti süsteemselt herpesviiruse vastase ravimiga.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama ravi kas Imlygic'ü või GM-CSF-iga (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic'üt manustati intralesionaalse süstena algkontsentratsioonis 10^6 (1 miljon) PFU/ml 1. päeval, 21. päeval kontsentratsioonis 10^8 (100 miljonit) PFU/ml ja seejärel iga 2 nädala järel annuses kuni 4 ml. GM-CSF manustati subkutaanselt $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ päevas 14 päeva jooksul, millele järgnes korduvate ravikuuride vaheline 14-päevane puhkeperiood.

Võimaldamaks immuunvahendatud kasvaja vastase hilistoime avaldumist raviti patsiente vähemalt 6 kuud või kuni enam ei jäänud ühtegi süstitavat haiguskollet. Selle aja jooksul jätkati ravi ka siis, kui täheldati olemasolevate haiguskollete suuruse kasvu ja/või uute haiguskollete tekkimist, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekkis talumatu toksilisus või uurija arvates oli patsiendi huvides parim ravi peatada või ravida melanoomi teisel viisil. Pärast 6-kuulist ravi jätkati patsientide ravi kuni haiguse kliiniliselt olulise progresseerumiseni (st haiguse progresseerumine seondus sooritusvõime langusega ja (või) uurija arvates oli vajalik alternatiivne ravi). Patsiendid, kellel tekkis ravivastus 12. ravikuul, võisid jätkata ravi täiendavad 6 kuud. Keskmise (SD) ravi kestus ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis oli GM-CSF ravirühmas 15,76 nädalat (15,79) ja Imlygic'ü ravirühmas 26,83 nädalat (18,39). Esmane tulemusnäitaja oli püsiva ravivastuse määr (DRR, *durable response rate*; protsentides väljendatud patsientide osakaal, kellel täielik ravivastus (CR) või osaline ravivastus (PR) kestusega vähemalt 6 kuud) tsentraalse pimemeetodil hinnangu põhjal. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), üldine ravivastus (ORR; PR + CR), aeg ravivastuseni, ravivastuse kestus ja aeg ravi ebaõnnestumiseni (aeg randomiseerimisest kuni esimese kliiniliselt olulise haiguse progresseerumise episoodini, kus ravivastust ei saavutatud pärast haiguse progresseerumist, või kuni surmani).

Patsientide keskmine vanus oli 63 aastat (vahemik: 22...94 aastat); 26,5% olid vanemad kui 65 aastat ja 23,3% vanemad kui 74 aastat. Enamik patsientidest, 98%, olid europiidset päritolu. Mehed moodustasid 57% uuritavatest ja 70% patsientidest oli lähteseisundi sooritusvõime 0 ECOG määratluse alusel. 22% kaasatud patsientidest oli IV staadiumi M1c haigus ja 53% patsientidest oli saanud eelnevat ravi melanoomi tõttu, nagu tsütotoksilist keemiaravi või tsütokiinipõhist immuunravi lisaks kirurgilisele, adjuvant- või kiiritusravile. Üldiselt oli 58% kõigist uuringusse kaasatud patsientidest lähteseisundis metsikut tüüpi HSV-1 suhtes seroposiitvused ning 32,6% olid seronegatiivsed; ülejäänud 9,4% HSV-1 seroloogiline staatus ei olnud teada.

Püsiva ravivastuse määra (DRR) erinevus Imlygic'ü ja GM-CSF'iga oli ravikavatsuslikus populatsioonis Imlygic'ü kasuks statistiliselt olulisel määral (vt tabel 4).

Tabel 4. Imlygic'ü 1. uuringu tulemuste kokkuvõtte uuringu 005/05 ravikavatsuslikus populatsioonis

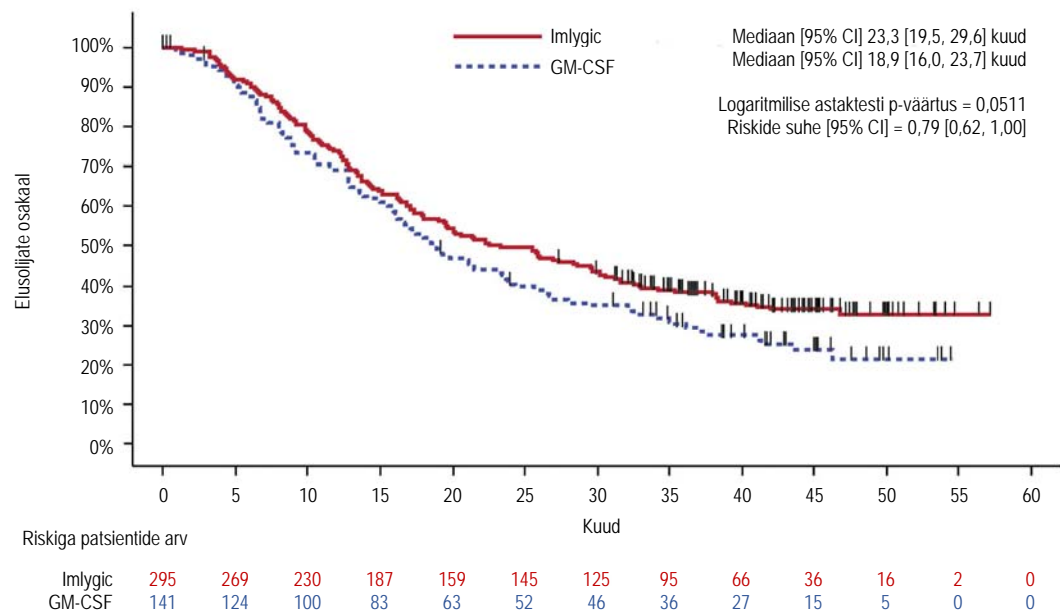
	Uuringu tulemusnäitaja	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Püsiva ravivastuse määr	Esmane	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0; 4,5)
		Riskisuhe 8,9; (95% CI: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Üldine ravivastuse määr (% CR, % PR)	Teisene	26,4% (n = 78) (95% CI: 21,4%; 31,5%) (10,8% CR; 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95% CI: 1,9%; 9,5%) (0,7% CR; 5% PR)

	Uuringu tulemusnäitaja	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Üldine elulemus	Teisene	Mediaan 23,3 (95% CI: 19,5; 29,6) kuud HR: 0,79; (95% CI: 0,62; 1,00) p = 0,051	Mediaan 18,9 (95% CI: 16,0; 23,7) kuud
Vastuse kestus (kestev ravivastus kasvaja viimase hindamise ajal)	Teisene	Ei saavutatud (Vahemik: > 0,0 kuni > 16,8 kuud) HR: 0,46; (95% CI: 0,35; 0,60)	Mediaan 2,8 kuud (Vahemik: 1,2 kuni > 14,9 kuud)
Vastuseni kulunud aeg (mediaan)	Teisene	4,1 kuud	3,7 kuud
Ravi ebaõnnestumiseni kulunud aeg (mediaan)	Teisene	8,2 kuud (95% CI: 6,5; 9,9)	2,9 kuud (95% CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (95% CI: 0,32; 0,54)	

Imlygic'ule ravivastuse saanute hulgas kestis ravivastus esmase analüüsi ajal veel 56 juhul (72%). 42 (54%) ravivastuse saanud uuritava suurenes olemasolevate haiguskollete kogupindala $\geq 25\%$ ja/või tekkis uusi haiguskoldeid enne, kui nad saavutasid lõpuks ravivastuse.

Imlygic'u süsteemse aktiivsuse analüüsi põhjal vähenesid 27 uuritava 79-st (34,2%) mittevistseraalsed haiguskolded, kuhu Imlygic'ut ei süstitud, $\geq 50\%$ ning 8 uuritava 71-st (11,3%) vähenesid vistseraalsed haiguskolded, kuhu Imlygic'ut ei süstitud, $\geq 50\%$.

Joonis 4. Üldine elulemus ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT) – Kaplani-Meieri diagramm



Tsenseerimist kajastav verikaaljoon I.

GR0201E11

Üldisi ohutuse või efektiivsuse erinevusi eakate (≥ 65 -aastased) ja nooremate täiskasvanud patsientide vahel ei täheldatud.

Uurimuslikud alarühmad

Tehti alarühmade uurimuslik analüüs püsiva ravivastuse määra ja üldise elulemuse väljaselgitamiseks haiguse staadiumide kaupa (vt joonis 5 ja tabel 5). Olulise tähtsusega uuringul ei olnud statistilist

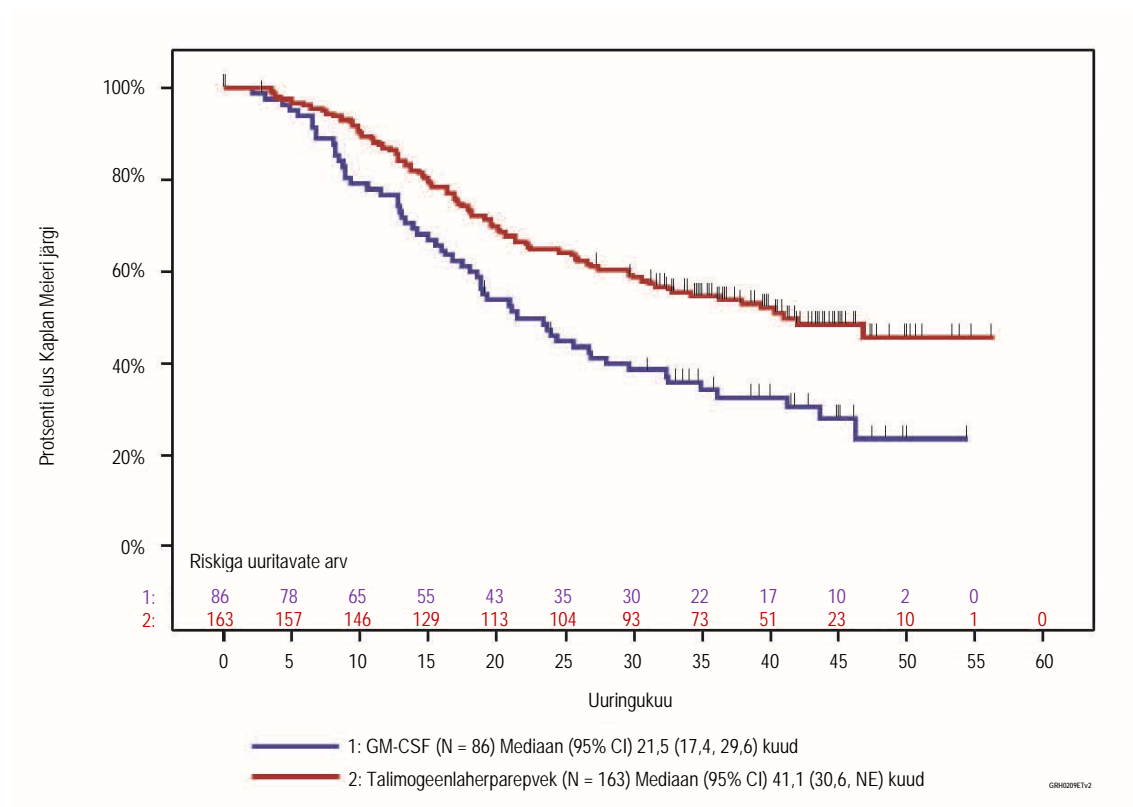
tõendusjõudu ravi efektiivsuse hindamiseks nendes alarühmades, kuid ravist Imlygic'uga said rohkem kasu patsiendid, kellel ei olnud visteraalset haigust, kui kaugelarenenud haigusega patsiendid.

Tabel 5. Alarühmade uurimusliku analüüsi tulemuste kokkuvõte Imlygic'u uuringust 005/05

	DRR, (%)		ORR, (%)		OS (riskimäär)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic vs. GM-CSF
Stadium [§] IIB/IIIC/ stadium IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57, (95% CI: 0,40; 0,80)
Stadium [§] 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)

§ Ameerika Kasvajate Ühendkomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) staadiumite määratlus (6. väljaanne).

Joonis 5. Kaplan-Meieri hinnang üldisele elulemusele randomiseeritud ravirühmas haiguse staadiumis IIB / IIIC / staadiumis IVM1a (alarühmade uurimuslik analüüs)



Tsenseerimist kajastab vertikaaljoon |
 NE = ei ole hinnatav

Arvestades analüüsi uurimuslikku iseloomu ja olemasolevate tõendite põhjal ei ole Imlygic'u üldist elulemust parandav toime siiski kindlaks tehtud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Imlygic'uga läbi viidud uuringute tulemused melanoomi põdevate laste ühe või mitme alarühma kohta (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Talimogeenlaherpärepvek on geneetiliselt muundatud ja replikatsioonivõimeline HSV-1 viirus. Seetõttu määravad farmakokineetika ja biojaotumise intralesionaalne süstimine, tuumoriselektiivne replikatsioon ja vabanemine kasvajakoest.

Imendumine

Talimogeenlaherpärepvek siseneb kasvajalistesse ja mittekasvajalistesse rakkudesse nende pinnal paiknevate HSV-1 retseptorite vahendusel pärast paikset süstimist kasvajasse. Talimogeenlaherpärepveki süstitakse ja replitseerub tuumorisisesele, mistõttu ei saa talimogeenlaherpärepveki biosaadavuse ja süsteemse kontsentratsiooni alusel otsustada ravimi aktiivsuse üle ning seetõttu ei ole neid hinnatud.

Biotransformatsioon/eritumine

Talimogeenlaherpärepvek eemaldatakse retsiipiendi üldiste kaitsemehhanismide poolt (nt autofaagia, adaptiivne immuunvastus). Talimogeenlaherpärepvek lagundatakse endogeense valgu ja DNA tüüpilises kataboolses rajas. Nagu ka muud metsikut tüüpi HSV-1 infektsioonid, võib talimogeenlaherpärepveki DNA latentne kogum püsida närvirakukehades, mis innerveerivad süstekohti; seetõttu ei saa talimogeenlaherpärepveki latentset nakkust välistada.

Biojaotuvus (kehas) ja viiruse levik (eritumine/sekretsioon)

Talimogeenlaherpärepveki DNA-d mõõdeti ülitundliku ja spetsiifilise kvantitatiivse polümeraasahelareaktsiooni (qPCR) meetodiga, mis ei pruugi olla korrelatsioonis viiruse infektsioosusriskiga. Talimogeenlaherpärepveki mõõdeti kvantitatiivselt kliinilistes uuringutes ka valitud patsientide proovides, kasutades viiruse infektsioosusuuringuid süstekohal ja mõnel juhul potentsiaalsetes herpeetilistes haiguskohtades.

Kliiniline biojaotumine, elimineerimine ja levimine

Intralesionaalselt manustatava talimogeenlaherpärepveki biojaotuvust ja levikut uuriti kliinilises uuringus, milles mõõdeti talimogeenlaherpärepveki DNA-d veres, uriinis, süstekohas, oklusioonideme välispinnal, suu limaskestal, päraku- ja suguelundite piirkonnas ning võimalikes herpeetilistes kahjustustes. 60 melanoomipatsienti said Imlygic'ut intralesionaalse süstena samas annuses ja sama raviskeemi järgi nagu kliinilises uuringus 005/05 (vt lõik 5.1). Oklusioonidemetelt võeti proove raviperioodil. Vere- ja uriiniproove võeti nii raviperioodil kui ka 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Süstekohast, suu limaskestalt ning päraku ja suguelundite piirkonnast võeti proove nii raviperioodil kui ka 60 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Võimalikest herpeetilistest kahjustustest võeti proovid iga kord, kui patsiendil sellised kahjustused tekkisid. Kui kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni (qPCR) meetod näitas talimogeenlaherpärepveki DNA olemasolu, tehti viiruse nakkavuse mõõtmiseks TCID₅₀ test. 60 ravi saanud patsiendi andmed näitasid, et talimogeenlaherpärepveki DNA-d leidis uuringu ajal kõigis proovivõtukohtades (vt tabel 6).

Tabel 6. Patsiendid, kellel esines ravi ajal mõõdetavas koguses DNA-d

Kehavedelik/proovivõtukoht	Patsiendid, kellel esines ravi ajal mõõdetavas koguses DNA-d (n = 60)
Veri	59 (98%)
Uriin	19 (32%)
Süstekoht	60 (100%)

Kehavedelik/proovivõtukoht	Patsiendid, kellel esines ravi ajal mõõdetavas koguses DNA-d (n = 60)
Oklusioonsideme välispind	48 (80%)
Suu limaskest	8 (13%)
Päraku ja suguelundite piirkond	5 (19%) ^a

^a Imlygic' u DNA esinemist päraku ja suguelundite piirkonnas testiti 26 patsiendil.

Verest, uriinist, süstekohast ja oklusioonsidemelt võetud proovide alusel oli talimogeenlaherparepveki DNA-le positiivsete proovide ja patsientide osakaal suurim teise ravikuuri ajal, suu limaskestalt võetud proovide alusel esimese ravikuuri ajal ning päraku ja suguelundite piirkonnast võetud proovide alusel nii esimese kui ka teise ravikuuri ajal. Mitte ühelgi patsiendil, kelle veres, uriinis, suu limaskestal või päraku ja suguelundite piirkonnas leidis mõõdetavas koguses talimogeenlaherparepveki DNA-d, ei sisaldanud 30 päeva pärast ravi lõpetamist seda mõõdetavas koguses enam üksi proov. Mitte ühelgi patsiendil, kelle süstitud haiguskolletes leidis mõõdetavas koguses talimogeenlaherparepveki DNA-d, ei sisaldanud 60 päeva pärast ravi lõpetamist seda mõõdetavas koguses enam üksi proov.

Kolmel patsiendil 19-st, kellel kahtlustati herpeetilisi kahjustusi, leiti talimogeenlaherparepveki DNA-d kogu uuringu jooksul võetud proovidest. Viiruse aktiivsust mõõdeti talimogeenlaherparepveki DNA-d sisaldavates süstekohast, oklusioonsidemelt, suu limaskestalt, päraku ja suguelundite piirkonnast ning võimalikest herpeetilistest kahjustustest võetud proovides. Oklusioonsidemelt, suu limaskestalt, päraku ja suguelundite piirkonnast ning võimalikest herpeetilistest kahjustustest võetud proovides viirus aktiivne ei olnud. Seitsmel (11%) patsiendil leiti mitmel korral uuringu jooksul süstekohast nakkav talimogeenlaherparepveki viirus, kuid pärast teist ravikuuri ega pärast ravi lõpetamist ei olnud viirus enam üheski proovis nakkav.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Patsientide erirühmades ei ole talimogeenlaherparepveki farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Immunokompetentsed hiired, rotid ja koerad talusid hästi talimogeenlaherparepveki ühekordset või korduvat manustamist s.c, i.v. ja intratumoraalselt annuses kuni 4×10^8 PFU/kg või 10^7 PFU/annus (60 korda suurem kui suurim soovitatav kliiniline annus). Neuropatoloogiat või neuroloogilisi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Ühes *in vivo* intratserebraalse süstimise uuringus leiti, et talimogeenlaherparepvek oli 10 000 korda vähem neurovirulentne kui aja jooksul 50% hiirte surma põhjustav metsikut tüüpi HSV-1 annus.

Talimogeenlaherparepveki süstiti immuunpuudulikkusega hiirte (karvutud ja SCID) erinevatesse ksenotransplantaatkasvajatesse annustes kuni 2×10^8 PFU/kg (30 korda suurem kui suurim soovitatav kliiniline annus). Letaalset süsteemset viirusinfektsiooni täheldati kuni 20% karvututest hiirtest (T-lümfotsüütide funktsiooni primaarne puudulikkus) ja 100% SCID hiirtest (puudusid nii T- kui ka B-lümfotsüüdid).

Kõigis uuringutes täheldati letaalset dissemineeritud viirusinfektsiooni 14% karvadeta hiirtest pärast talimogeenlaherparepveki manustamist annustes, mis olid 10 kuni 100 korda suuremad kui katseloomadel 100% letaalsust põhjustav metsikut tüüpi HSV-1 annus.

Mutageensus

Talimogeenlaherparepveki genotoksilist potentsiaali ei ole pikaajalistes loom- või inimuuringutes hinnatud. Metsikut tüüpi HSV-1 ei integreeru peremeesgenoomi, mistõttu on insertioonmutageneesi oht talimogeenlaherparepvekiga tühine.

Kantseroogeensus

Talimogeenlaherparepveki kantseroogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes loom- või inimuuringutes hinnatud. Olemasolevad andmed talimogeenlaherparepveki ja metsikut tüüpi HSV-1 kohta ei viita siiski kartsinogeensusriskile inimesel.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Manustamisel täisealiste hiirtele annustes kuni 4×10^8 PFU/kg (PFU/kg-põhiselt 60 korda suurem kui maksimaalne kliiniline annus) ei täheldatud mõju isas või emasloomade reproduktiivlundite kudedele. Talimogeenlaherparepveki manustamisel tiinetele hiirtele organogeneesi perioodil annuses kuni 4×10^8 (400 miljonit) PFU/kg (PFU/kg-põhiselt 60 korda suurem kui maksimaalne kliiniline annus) ei täheldatud mõju embrüo-loote arengule. Looteverest leiti tühisel hulgal ($< 0,001\%$ võrreldes tasemega emaslooma veres) talimogeenlaherparepveki DNA-d.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Müoinositol
Sorbitool (E420)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

5 aastat.

Ettevalmistamine ja säilitamine enne manustamist

Pärast sulatamist manustage Imlygic'ut nii ruttu, kui see on praktiliselt võimalik.

Sulatatud Imlygic on stabiilne, kui seda hoitakse temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, valguse eest kaitstult, originaalviaalis, süstlas või originaalviaalis ja seejärel süstlas. Ärge ületage säilitusaegu, mis on esitatud tabelites 7 ja 8.

Sulatatud Imlygic'u hoidmine originaalviaalis ja seejärel süstlas:

- kogu säilitusperioodi vältel, kuni manustamiseni, peab temperatuur olema samas vahemikus;
- 10^6 (1 miljon) PFU/ml tohib hoida süstlas tavatemperatuuril kuni $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni 2 tundi ning 10^8 (100 miljonit) PFU/ml kuni 4 tundi (vt tabel 7);
- kogu säilitusaeg (viaalis hoidmise aeg pluss süstlas hoidmise aeg) ei tohi ületada tabelis 8 sätestatud kestust.

Ülessulatatud Imlygic'ut ei tohi uuesti külmutada. Hävitage kõik ülessulatatud Imlygic'u viaalid ja süstlad, mida on hoitud järgnevalt määratletud ajavahemikest kauem.

Tabel 7. Ülessulatatud Imlygic’u maksimaalne säilitusaeg süstlas

	10⁶ (1 miljon) PFU/ml	10⁸ (100 miljonit) PFU/ml
2 °C kuni 8 °C	8 tundi	8 tundi
kuni 25 °C	2 tundi	4 tundi

Tabel 8. Ülessulatatud Imlygic’u maksimaalne säilitusaeg kokku (viaalis hoidmise aeg pluss süstlas hoidmise aeg)

	10⁶ (1 miljon) PFU/ml	10⁸ (100 miljonit) PFU/ml
2 °C kuni 8 °C	24 tundi	1 nädal (7 ööpäeva)
kuni 25 °C	12 tundi	24 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril (–90 °C kuni –70 °C).

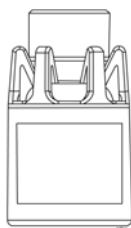
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Imlygic on saadaval ühe ml säilitusaineteta lahusega ühekordseks kasutamiseks mõeldud (tsüklilise olefiinpolümeeri plastvaigust) viaalis (klorobutüülelastomeerist) korgiga ja (alumiiniumist) tihendiga ning (polüpropüleenist) eemaldatava kattega kahe erineva pakendina:

Joonis 6. Ühekordselt kasutatav viaal, mis on püsivalt sisestatud läbipaistvast kopolüestrist plastikümbrisesse



VÕI

Joonis 7. Ühekordselt kasutatav viaal ilma läbipaistva plastikümbriseta



Viaali kate värvil on tähendus: 10⁶ (1 miljon) PFU/ml on heleroheline ja 10⁸ (100 miljonit) PFU/ml on sügavsinine.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Imlygic'ü vialide sulatamine

- Enne kasutamist sulatage külmutatud Imlygic'ü vialid toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C), kuni Imlygic on vedel (ligikaudu 30 minutit). Pöörake vialide ettevaatlikult. ÄRGE loksutage.
- Vialidel tuleb lasta sulada ja neid tuleb hoida kuni manustamiseni originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Käsitsemine ja manustamine

Järgige kohalikke juhiseid käsitsemise ja manustamise, isikukaitsevahendite, juhusliku lekke ja jäätmekäitluse kohta.

- Imlygic'ü ettevalmistamise või manustamise ajal tuleb kanda kaitsekitlit või laboripõlle, kaitseprille või näokaitset ja kindaid. Enne ravimi manustamist tuleb kõik katmata haavad kinni katta. Vältida kontakti naha, silmade või limaskestadega.
- Pärast manustamist ning enne süstitud haiguskolde katmist oklusioonidemega vahetada kindad. Pühkida oklusioonideme välispinda alkoholiga immutatud lapiga. Võimalusel on soovitatav hoida süstekohad kogu aeg kaetuna õhu- ja veekindla sidemega. Viiruse ülekande ohu minimeerimiseks peavad patsiendid hoidma süste kohta kaetuna vähemalt 8 päeva pärast ravimi manustamist või kauem, kui süste koht leemetab või immitseb. Soovitage patsientidel katta süstekohad sidemega nagu tervishoiutöötaja on juhendanud ning sideme äratulekul panna uus side.
- Visake minema kõik materjalid, mis on Imlygic'uga kokku puutunud (nt vial, süstal, nõel, mis tahes vatitupsud või marlisidemed) vastavalt kohalikele juhistele.

Juhuslik kokkupuude

- Juhusliku kokkupuute korral Imlygic'uga (nt pritsmed silma või limaskestadele) ravimi ettevalmistamise või manustamise ajal tuleb kokkupuute kohta loputada puhta veega vähemalt 15 minutit. Kokkupuute korral katkise nahaga või nõelatorke korral tuleb kahjustatud piirkonda korralikult puhastada vee ja seebiga ja/või desinfitseeriva lahusega.
- Kõik Imlygic'ü pritsmed tuleb puhastada viirusvastase aine ja absorbendiga.
- Soovitage patsientidel panna kasutatud sidemed ja puhastusvahendid suletud kilekotti, sest need võivad olla potentsiaalselt saastunud, ning viia kott olmeprügisse.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. detsember 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

BioVex Inc. - Subsidiary of Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Imlygic' u turuletoomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kokku leppima riikliku pädeva asutusega haridusliku ning kontrollitud jaotuskava sisu ja vormi, k.a teabeedastusvahendid (meedia), jaotusmeetodid ning programmi muud aspektid.

Hariduslik programm on teavitamiseks Imlygic' uga seonduvatest olulistest riskidest:

- Kogu keha haarav herpesinfektsioon (dissemineeritud herpesinfektsioon) nõrgestatud immuunsusega isikutel (kaasasündinud või omandatud rakuline ja (või) humoraalne immuunpuudulikkus, nt HIV/AIDS, leukeemia, lümfoom, harilik variaabelne immuunpuudulikkus, või isikutel, kes saavad ravi kortikosteroidide suurte annustega või immunosuppressantidega).
- Tervishoiutöötajate soovimatu kokkupuude Imlygic' uga.
- Imlygic' u levimine lähedastele isikutele või tervishoiuteenuse osutajatele pärast kokkupuudet süstitud haiguskolletega või kehavedelikega.
- Sümptomaatiline herpesinfektsioon patsientidel latentse või reaktiveerunud Imlygic' u või herpesviiruse (metsikut tüüpi HSV-1) tõttu.
- Kaasuvad infektsioonid nõrgestatud immuunsüsteemiga patsientidel, kes saavad ravi Imlygic' uga.
- Kombinatsioon teiste raviviisidega, nt tsütotoksilise keemiaravi või immunosupressiivsete ravimitega.
- Rasedad ja imetavad naispatsiendid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Imlygic' ut turustatakse, varustatakse kõik tervishoiutöötajad, patsiendid ja hooldajad, kes oodatavalt hakkavad Imlygic' ut välja kirjutama, väljastama ja kasutama, järgnevate hariduslike materjalidega:

- hariduslik materjal arstile;
- teavituspakett patsiendile.

Hariduslik materjal arstile peab sisaldama järgnevat:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhised tervishoiutöötajatele;
- patsiendi hoiatuskaart.

- **Juhised tervishoiutöötajatele** peab sisaldama järgmisi olulisi elemente:

- Teave herpesinfektsiooni riski kohta Imlygic' uga ravitavatel patsientidel.
- Teave dissemineeritud herpesinfektsiooni riski kohta Imlygic' uga ravitavatel nõrgestatud immuunsusega patsientidel.
- Soovitused tervishoiutöötajatele soovimatu kokkupuute puhuks Imlygic' uga.
- Nõue kanda alati kaitseriietust või laborikitlit, ohutusprille ja kindaid Imlygic' u ettevalmistamise ja manustamise ajal.
- Juhised vältida kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega ning kinnastamata otsesest kokkupuudet ravitud patsientide süstitud haiguskollete või kehavedelikega.
- Esmaabijuhised soovimatu kokkupuute puhuks.
- Nõue, et nõrgestatud immuunsusega ja rasedad tervishoiutöötajad ei tohi Imlygic' ut ette valmistada ja manustada.
- Soovitused Imlygic' u võimaliku soovimatu ülekande puhuks patsiendilt lähikondsetele või tervishoiutöötajatele.
- Juhised, kuidas käituda pärast manustamist ja soovimatut ülekannet, ning selle kohta, kuidas ja kui sageli peab vahetama kattesidet ja kes peab sidet vahetama.
- Juhised lähikondsete kokkupuuteohtu vähendamiseks vere ja kehavedelikega ravi ajal Imlygic' uga ning 30 päeva vältel pärast Imlygic' u viimast manustamist. Peab vältima järgmisi tegevusi:
 - seksuaalvahekorda ilma latekspreservatiivita;
 - suudlemist, kui ükskõik kummal osapooltest on suus külmavillid või haavandid;

- söögiriistade, laua- ja jooginõude ühiskasutust;
 - süstenõelte, raseerimisterade ja hambaharjade ühiskasutust.
 - Jäätmematerjali asjakohane kõrvaldamine ja dekontaminatsioon koos juhistega bioloogiliselt ohtlike jäätmete kõrvaldamiseks.
 - Teave Imlygic'uga kasutamisest rasedana.
 - Juhised võimalike kõrvaltoimete käitlemiseks, k.a partiinumbri teatamine koos kõrvaltoimest teatamisega.
- **Patsiendi hoiatuskaart** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes ravivad patsienti ükskõik millal, k.a erakorralistes olukordades, et patsient saab ravi Imlygic'uga.
 - Arsti kontaktandmed, kes määras ravi Imlygic'uga.
 - Üksikasjalik teave Imlygic'uga ravi alguskuupäeva, partiinumbri, manustamiskuupäevade, ravimi tootja ja müügiloa hoidja kohta.
 - Teave herpesviirusest tingitud kahjustuste kohta.
 - Patsiendi teavituspakett peab sisaldama järgnevat:
 - patsiendi teabeleht;
 - juhis patsiendile, hooldajale ja lähikondsetele.
 - **Juhis patsiendile, hooldajale ja lähikondsetele** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Imlygic'uga kasutamisega seotud oluliste ohtude kirjeldus.
 - Juhis, kuidas käituda pärast manustamist, kuidas ja kui sageli vahetada sidet ning kes seda peab tegema.
 - Teave võimaliku herpesinfektsiooni nähtude ja sümptomite kohta.
 - Teave Imlygic'uga kasutamisest rasedana.
 - Soovitused Imlygic'uga võimaliku soovimatu ülekande puhuks patsiendilt lähikondsetele või tervishoiutöötajatele.
 - Juhised lähikondsete kokkupuuteohu vähendamiseks vere ja kehavedelikega ravi ajal Imlygic'uga ning 30 päeva vältel pärast Imlygic'uga viimast manustamist. Peab vältima järgmisi tegevusi:
 - seksuaalvahekorda ilma latekspreservatiivita;
 - suudlemist, kui ükskõik kummal osapooltest on suus külmavillid või haavandid;
 - söögiriistade, laua- ja jooginõude ühiskasutust;
 - süstenõelte, raseerimisterade ja hambaharjade ühiskasutust.
 - Jäätmematerjali asjakohane kõrvaldamine ja dekontaminatsioon koos juhistega bioloogiliselt ohtlike jäätmete kõrvaldamiseks.
 - Juhis, kuidas käituda pärast soovimatut ülekannet.

Kontrollitud jaotuskava on mõeldud ravimi tarneahela haldamiseks, et tagada külmsäilitustingimuste järgimine ning Imlygic'uga tarnimine ainult vastava kvalifikatsiooniga keskustele ning edasi kuni patsiendini.

Müügiloa hoidja peab tagama igas liikmesriigis, kus Imlygic'ut turustatakse, süsteemi Imlygic'uga kontrollitud distributsiooniks lisaks tavapärase riskivähendusabinõudega tagatud kontrollile. Enne ravimi väljastamist peab olema tagatud järgmiste nõuete täitmine:

- Asjakohaselt koolitatud ja kogunud tervishoiutöötajad, et vähendada kindlakstehtud kõrvaltoimete teket patsientidel, tervishoiutöötajatel ja patsientide lähikondsetel.
- Imlygic'uga ohutu ja nõuetekohase säilitamise, käitlemise ja manustamise ning IMLYGIC'uga ravitavate patsientide järelkontrolli osas koolitatud tervishoiutöötajad ja tugipersonal.
- Patsientide varustamine kindlaksmääratud ohutusteabega ning patsientide teavitamine sellest, kui oluline on jagada seda teavet oma pereliikmetele ja hooldajatega.
- Partiinumbri salvestamine koolitatud tervishoiutöötajate poolt patsiendi haiguslukku ja patsiendi hoiatuskaardile kõikide süstekordade kohta ning partiinumbri teatamine kõrvaltoimest teatamisel.

- **Müügiõajärgsed kohustused**

Müügiõa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmist meetet:

Kirjeldus	Kuupäev
Esitada uuringu 20110265 (mitmekeskuseline uuring, milles hinnatakse kombinatsioonravi talimogeenlaherparepveki ja pembrolizumabiga) III faasi osa esialgsed efektiivsustulemused	30. juuni 2021

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imlygic 10⁶ lüüsilauku moodustavat ühikut (PFU)/ml, süstelahus talimogeenlaherparepvek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 1 ml 1 x 10⁶ (1 miljon) lüüsilauku moodustavat ühikut (PFU) talimogeenlaherparepveki.

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, müoinositol, sorbitool (E420), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 vial.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intralesionaalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril –90 °C kuni –70 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.
Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1064/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imlygic 10⁶ PFU/ml süstelahus
talimogeenlaherparepvek
Intralesionaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imlygic 10⁸ lüüsilaiku moodustavat ühikut (PFU)/ml, süstelahus talimogeenlaherparepvek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1 ml 1 x 10⁸ (100 miljonit) lüüsilaiku moodustavat ühikut (PFU) talimogeenlaherparepveki.

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, müoinositol, sorbitool (E420), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intralesionaalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril –90 °C kuni –70 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.
Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1064/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imlygic 10⁸ PFU/ml süstelahus
talimogeenlaherparepvek
Intralesionaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imlygic 10⁶ lüüsilaiaku moodustavat ühikut (PFU)/ml, süstelahus Imlygic 10⁸ lüüsilaiaku moodustavat ühikut (PFU)/ml, süstelahus talimogeenlaherparepvek

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst annab teile patsiendikaardi. Lugege see hoolikalt läbi ja järgige sellele olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendikaarti alati arstile või meditsiiniõele, kui olete nende vastuvõtul või ravivisiidil.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Imlygic ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imlygic'ut kasutamist
3. Kuidas Imlygic'ut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imlygic'ut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imlygic ja milleks seda kasutatakse

Imlygic'uga ravitakse täiskasvanuid, kellel on melanoomiks nimetatav nahakasvaja, mis on levinud nahas või lümfisõlmedesse, kui kirurgiline ravi ei ole võimalik.

Imlygic'ut toimeaine on talimogeenlaherparepvek. See on 1. tüüpi lihtherpesviiruse (HSV-1), mida tavakeeles nimetatakse külmavilliviiruseks, nõrgestatud vorm. Imlygic'ut saamiseks viirusest HSV-1 on viirust muudetud nii, et see paljuneb tõhusamalt kasvajates kui normaalsetes rakkudes. See toob kaasa nakatunud kasvajakude hävingu. See ravim aitab teie immuunsüsteemil kasvajakke ära tunda ja hävitada kogu teie kehas.

2. Mida on vaja teada enne Imlygic'ut kasutamist

Imlygic'ut ei tohi kasutada:

- kui olete talimogeenlaherparepveki või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie arst on teile öelnud, et teil on oluliselt nõrgenenud immuunsüsteem.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Nõrgenenud immuunsussüsteemiga patsiendid

Nõrgenenud immuunsussüsteemiga patsientidel võib tekkida eluohtlik herpesinfektsioon. Rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud nõrgenenud immuunsüsteem, kui teil on HIV/AIDS, vere või luuüdi kasvaja või kui te võtate steroide või muid ravimeid, mis pärsivad immuunsüsteemi.

Imlygic'ü tahtmatu levik iseendal ja teistele

Imlygic võib levida teie keha muudele osadele või teistele inimestele otsekontakti kaudu teie kehavedelike või süstekohaga.

Selleks, et vältida Imlygic'ü levikut oma keha muudesse piirkondadesse või oma lähikondsetele (lähikondsed on leibkonnaliikmed, hooldajad, seksuaalpartnerid või inimesed, kellega magate ühes voodis), tuleb teha järgmist:

- ravi ajal selle ravimiga ja kuni 30 päeva pärast viimast annust tuleb vältida otsest kontakti oma süstekoha või kehavedelikega (nt vere ja uriiniga) ja otsest kontakti teiste inimestega (nt kasutage vahekorras latekskondoomi, vältige suudlemist, kui ühel teist kahest on suus villid);
- ärge puudutage ega sügäe oma süstekohti;
- hoidke süstekohti kogu aeg kaetuna õhu- ja veekindla sidemega; katke süstekohad sidemega nii, nagu meditsiinipersonal on teid juhendanud; kui side lõdveneb või tuleb ära, asendage see viivitamatult puhta sidemega;
- pange kõik kasutatud sidemed ja puhastusvahendid suletud kilekotti ning visake kott ära koos olmeprügiga.

Te peate oma lähikondsetele ütleva, et nad:

- väldiksid otsest kontakti teie kehavedelike või süstekohaga;
- kannaksid teie sidemete vahetamise ajal kindaid.

Kui teie lähikondsed on Imlygic'uga tahtmatult kokku puutunud, peavad nad puhastama oma keha saastunud piirkonnad vee ja seebiga ja/või desinfitseeriva lahusega. Herpesinfektsiooni nähtude ja sümptomite tekkimise korral peate paluma neid võtma ühendust arstiga. Herpeetiliste kahjustuste (villid või haavandid) kahtlusel on patsientidel või lähikondsetel võimalik lasta teha müügiloa hoidjal järelist infektsiooni edasiseks iseloomustamiseks. Arutage seda oma tervishoiutöötajaga.

Lähikondsed, kes on rasedad või kellel on nõrgenenud immuunsüsteem, ning vastsündinud

Tehke kõik selleks, et lähikondsed, kes on rasedad või kellel on nõrgenenud immuunsüsteem, ei puutuks teie süstekohti, kasutatud sidemeid ega puhastusvahendeid. Hoidke kasutatud sidemed ja puhastusvahendid vastsündinutest eemal.

Herpesinfektsioon

Ravi ajal Imlygic'uga või pärast seda võivad tekkida külmavillid või raskem herpesinfektsioon. Imlygic'ü manustamisega seotud nähud ja sümptomid võivad olla samad mis herpesinfektsioonil, sh valu, põletustunne või torkimine villides suu või suguelundite ümber, sõrmedel või kõrvades, silmavalu, valgustundlikkus, eritis silmadest või nägemise hägustumine, nõrkus kätes või jalgades, unisus, segasusseisund. Nende nähtude tekkimisel tuleb järgida tavalisi hügieenireegleid, et vältida viiruse levikut teistele inimestele. Herpeetiliste kahjustuste (villid või haavandid) kahtlusel on patsientidel või lähikondsetel võimalik lasta teha müügiloa hoidjal järelist infektsiooni edasiseks iseloomustamiseks. Arutage seda oma tervishoiutöötajaga.

Süstekoha infektsioon ja halb paranemine

Imlygic võib põhjustada infektsiooni süstekohal. Infektsiooni tunnusteks ja sümptomiteks on valu, punetus, soojus, turse, eritis või valulikkus (haavand), palavik ja külmavärinad. Süstekoha paranemine võib kesta kauem kui tavaliselt. Te peate sellistest kõrvaltoimetest oma arstile teatama.

Autoimmuunreaktsioonid

Imlygic võib põhjustada autoimmuunreaktsioone (organismi immuunsüsteemi ülereageerimine). Mõnel selle ravimiga ravitaval patsiendil on tekkinud neerupõletik (glomerulonefriit), veresoonte ahenemine või sulgumine (vaskuliit), kopsuturse (pneumoniit), naha sarvestumise süvenemine (psoriaas), värvi kaotanud nahapiirkonnad (vitiliigo). Teavitage oma arsti, kui te olete varem põdenud autoimmuunhaigust.

Plasmotsütoom

Imlygic võib põhjustada kasvajaliste valgete vereliblede kogunemist süste kohta või selle lähedale (plasmotsütoom). Teavitage oma arsti, kui te olete põdenud verevähki, k.a hulgemüeloomi.

Hingamisraskused

Kui teil on kasvaja kaelas, võib arst teid hoiatada, et ravi ajal võib tekkida surve teie hingamisteedele.

Patsiendid, kellel ei ole olnud herpesinfektsiooni

Kui teil ei ole kunagi olnud herpesinfektsiooni, siis on suurem tõenäosus, et teil tekivad palavik, külmavärinad ja gripilaadne haigus esimese 6 manustamiskorra perioodil.

Lapsed ja noorukid

Imlygic`ut ei soovitata lastele ja noorukitele, sest selle ravimi toime isikutele, kes on nooremad kui 18 aastat, ei ole teada.

Muud ravimid ja Imlygic

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sh selliseid nagu atsükloviir, mida kasutatakse herpesinfektsiooni ravimiseks või ennetamiseks. Atsükloviir ja muud viirusevastased ravimid võivad Imlygic`u toimet nõrgestada.

Rasedus ja imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui te:

- arvate end olevat rase või
- kavatsete rasestuda.

Teie arst otsustab, kas Imlygic on teile õige ravim.

Kui olete rase või imetate, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Imlygic võib teie sündimata last kahjustada.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Imlygic`uga raseduse vältimiseks kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Pidage oma arsti või meditsiiniõega nõu sobivate rasestumisvastaste vahendite kohta.

Ei ole teada, kas Imlygic eritub rinnapiima. Peate kindlasti oma arstile rääkima, et toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Nad aitavad teil otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi Imlygic`uga, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja Imlygic`u kasulikkust teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal Imlygic`uga võivad teil tekkida sellised sümptomid nagu pööratustunne või segadusseisund. See võib halvendada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid. Olge autot juhtides ja masinatega töötamisel ettevaatlik, kuni olete kindel, et see ravim ei põhjusta teile kõrvaltoimeid.

Imlygic sisaldab naatriumi ja sorbitooli

Ravim sisaldab 7,7 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 1 ml viaalis. See on võrdne 0,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 20 mg sorbitooli ühes 1 ml viaalis.

3. Kuidas Imlygic'ut kasutada

Seda ravimit manustatakse meditsiiniuasutuses tervishoiutöötaja järelevalve all. Imlygic'u soovitatav algannus on kuni 4 ml kontsentratsiooniga 10^6 (1 miljon) PFU/ml. Imlygic'u järgmised annused on kuni 4 ml kontsentratsiooniga 10^8 (100 miljonit) PFU/ml.

Teie raviarst või meditsiiniõde süstib seda ravimit nõela ja süstlaga otse teie kasvajasse. Teine süst tehakse teile 3 nädalat pärast esimest süsti. Seejärel saate süste iga 2 nädala järel nii kaua, kui teil on kasvaja(d).

Teie raviarst otsustab, millist kasvajat süstida, ega pruugi süstida igat kasvajat. Ravi ajal Imlygic'uga võivad teie olemasolevad kasvajakolded suurened ja ilmuda uued kasvajakolded.

Eeldatavasti kestab teie ravi Imlygic'uga vähemalt 6 kuud või kauem.

Kui te unustate Imlygic'ut kasutada

On oluline, et käite kõigil visiitidel, kus teid ravitakse selle ravimiga. Kui te ei saa visiidile minna, paluge oma raviarstil või meditsiiniõel määrata uus visiidiaeg.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Haavade puhastamine ja sidumine võib aidata ära hoida bakterite põhjustatud põletikku (tselluliiti) süstekohal.

Imlygic'uga ravitavatel patsientidel on täheldatud gripilaadseid haigusi, palavikku ja külmatunnet. Need sümptomid taanduvad üldjuhul esimese 72 tunni jooksul pärast ravi.

Imlygic'uga ravitavatel patsientidel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Koeturse (perifeersed tursed)
- Peavalu
- Köha
- Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus
- Lihasvalu (müalgia), valusad ja turses liigesed (liigesevalu), jäsemevalu
- Gripilaadsed sümptomid, palavik, külmatunne, väsimus, valu
- Valu, punetus, veritsus, turse, põletik, eritis, valulikkus (haavand) ja soojus süstekohal

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- Bakterite põhjustatud infektsioon (tselluliit), ohatis (suuherpes)
- Kasvaja valulikkus, nakatunud kasvaja
- Väsimus, peavalu, pearinglus ja kahvatus (punaste vereliblede vähesus – aneemia)

- Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed:
 - palavik, kurnatus, kehakaalu langus, lihase- ja liigesevalu (veresoonte kitsenemine või ummistumine – vaskuliit)
 - hingeldamine, köha, kurnatus, söögiisu vähenemine, soovimatu kehakaalu langus (kopsude põletik – pneumoniit)
 - kuivade, punetavate ja hõbedase ketuga kaetud nahalaikude arvu suurenemine (naha ketenduse süvenemine – psoriaasi süvenemine)
 - roosa või koolavärvi uriin, vahutav uriin, kõrge vererõhk, vedelikupeetus (neerude põletik – glomerulonefriit)
- Organismi veepuudus (dehüdratsioon)
- Segasusseisund, ärevus, depressioon, pööritustunne, unetus
- Valu kõrvas, kurgus, kõhus, seljas ja kaenlaalustes
- Südame löögisageduse suurenemine puhkeolekus (tahhükardia)
- Valu, paistetust, kuumatunne ja valulikkus sääres või käsivarres, mille põhjuseks on verehüüve veenis (süvaveenitromboos), kõrge vererõhk (hüpertensioon), näo punetus (õhetus)
- Õhupuudus (hingeldus), ülemiste hingamisteede infektsioon
- Ebamugavustunne kõhus
- Naha värvikaotus (vitiliigo), lööve, nahapõletik (dermatiit)
- Üldine halb enesetunne
- Kaalukaotus
- Haavatüsitused, haavaeritis, verevalum (põrutus), valu protseduuri järgselt.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- Sisselõikekoha infektsioon
- Kasvajalistest valgetest verelibledest tuumori kasvamine süsteemile või selle lähedale (plasmotsütoom)
- Silmade infektsioon, mille tekitajaks on herpes (herpeetiline keratiit)
- Surutis hingamisteedes (hingamisteede obstruktiivne seisund)
- Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Imlygic'ut säilitada

Imlygic'ut hoiustavad tervishoiutöötajad raviasutuses.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril –90 °C kuni –70 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Järgida tuleb kohalikke juhiseid.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imlygic sisaldab

- Toimeaine on talimogeenlaherparepvek.

- Ühes viaalis on piisavas koguses ravimit 1 ml Imlygic' u manustamiseks nominaalkontsentratsiooniga 1×10^6 (1 miljon) lüüsilaiaku moodustavat ühikut (PFU)/ml või 1×10^8 (100 miljonit) PFU/ml.
- Teised koostisosad on dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, müoinositol, sorbitool (E420), süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas Imlygic välja näeb ja pakendi sisu

Imlygic on selge kuni poolläbipaistev (10^6 PFU/ml) või poolläbipaistev kuni läbipaistmatu vedelik (10^8 PFU/ml). Ravim väljastatakse 1 ml säilitusaineteta lahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud (tsüklilise olefiinpolümeeri plastist vaigust) viaalis (klorobutüülelastomeerist) korgiga ja (alumiiniumist) tihendiga ning (polüpropüleenist) eemaldatava kattega.

Viaali katte värvil on tähendus: 10^6 PFU/ml on heleroheline ja 10^8 PFU/ml on sügavsinine.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

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

Prantsusmaa

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Iirimaa

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Talimogeenlaherparepveki ettevalmistamisel või manustamisel tuleb kasutada isikukaitsevahendeid (nt kaitse- või laborikittel, kaitseprillid või näokaitse ning kindad).

Pärast manustamist ning enne süstitud haiguskolde katmist oklusioonsidemega vahetada kindad. Pühkida oklusioonsideme välispinda alkoholiga immutatud lapiga. Võimalusel on soovitatav hoida süstekohad kogu aeg kaetuna õhu- ja veekindla sidemega.

Imlygic'u viaalide sulatamine

- Enne kasutamist tuleb külmutatud Imlygic'u viaalid sulatada toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C), kuni Imlygic veeldub (ligikaudu 30 minutit). Pöörake viaale ettevaatlikult. ÄRGE loksutage.
- Viaalidel tuleb lasta sulada ja neid tuleb hoida kuni manustamiseni originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast sulatamist

- Pärast sulatamist manustage Imlygic'ut nii ruttu, kui see on praktiliselt võimalik.
- Sulatatud Imlygic on stabiilne, kui seda hoitakse temperatuuril 2 °C kuni 25 °C, valguse eest kaitstult, originaalviaalis, süstlas või originaalviaalis ja seejärel süstlas. Ärge ületage säilitusaegu, mis on esitatud tabelites 1 ja 2.
- Sulatatud Imlygic'u hoidmine originaalviaalis ja seejärel süstlas:
 - kogu säilitusperioodi vältel, kuni manustamiseni, peab temperatuur olema samas vahemikus;
 - 10⁶ (1 miljon) PFU/ml tohib hoida süstlas tavatemperatuuril kuni 25 °C kuni 2 tundi ning 10⁸ (100 miljonit) PFU/ml kuni 4 tundi (vt tabel 1);
 - kogu säilitusaeg (viaalis hoidmise aeg pluss süstlas hoidmise aeg) ei tohi ületada tabelis 2 sätestatud kestust.
- Ülessulatatud Imlygic'ut ei tohi uuesti külmutada. Hävitage kõik ülessulatatud Imlygic'u viaalid ja süstlad, mida on hoitud järgnevalt määratletud ajavahemikest kauem.

Tabel 1. Ülessulatatud Imlygic'u maksimaalne säilitusaeg süstlas

	10⁶ (1 miljon) PFU/ml	10⁸ (100 miljonit) PFU/ml
2 °C kuni 8 °C	8 tundi	8 tundi
kuni 25 °C	2 tundi	4 tundi

Tabel 2. Ülessulatatud Imlygic'u maksimaalne säilitusaeg kokku (viaalis hoidmise aeg pluss süstlas hoidmise aeg)

	10⁶ (1 miljon) PFU/ml	10⁸ (100 miljonit) PFU/ml
2 °C kuni 8 °C	24 tundi	1 nädal (7 ööpäeva)
kuni 25 °C	12 tundi	24 tundi

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.