

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imlygic 10⁶ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning
Imlygic 10⁸ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Talimogen laherparepvec er en svækket herpes simplex-virus type-1 (HSV-1), der er udledt ved funktional deletion af 2 gener (ICP34.5 og ICP47) og insertion af en kodningssekvens for human granulocyt-makrofag-koloni-stimulerende faktor (GM-CSF) (se pkt. 5.1).

Talimogen laherparepvec fremstilles i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Imlygic 10⁶ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 1 ml udviklet volumen Imlygic i en nominal koncentration på 1 x 10⁶ (1 million) plaquedannende enheder (PFU)/ml

Imlygic 10⁸ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 1 ml udviklet volumen Imlygic i en nominal koncentration på 1 x 10⁸ (100 millioner) plaquedannende enheder (PFU)/ml

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 4 ml dosis indeholder cirka 30 mg (1,3 mmol) natrium og 80 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Imlygic 10⁶ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning

Klar til halvgennemsigtig væske efter optøning fra frossen tilstand.

Det kan indeholde hvide, synlige virusholdige partikler i forskellige former.

Imlygic 10⁸ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning

Halvgennemsigtig til uigennemsigtig væske efter optøning fra frossen tilstand.

Det kan indeholde hvide, synlige virusholdige partikler i forskellige former.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Imlygic er indiceret til behandling af voksne med ikke-resekterbart melanom, der har regionale eller fjern metastaser (stadie IIIB, IIIC og IVM1a), dog uden knogle-, hjerne-, lunge- eller anden visceral sygdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med talimogen laherparepvec skal initieres og overvåges af en kvalificeret læge med erfaring inden for cancerbehandling.

Patienter, der behandles med Imlygic, skal have udleveret patientkortet og informeres om risiciene ved Imlygic (se også indlægssedlen).

Dosering

Imlygic leveres i engangshætteglas på hver 1 ml i to forskellige koncentrationer:

- 10^6 (1 million) PFU/ml – kun til initialdosis.
- 10^8 (100 millioner) PFU/ml – til alle efterfølgende doser.

Den totale injektionsvolumen ved hver behandling skal maksimalt være 4 ml. Den anbefalede initialdosis er op til maksimalt 4 ml Imlygic i en koncentration på 10^6 (1 million) PFU/ml. Efterfølgende doser skal administreres med op til 4 ml Imlygic i en koncentration på 10^8 (100 millioner) PFU/ml.

Den anbefalede doseringsplan for Imlygic vises i tabel 1.

Tabel 1. Anbefalet doseringsplan for Imlygic

Behandlings-besøg	Behandlings-interval	Maksimal total injektionsvolumen	Dosis-koncentrationer	Prioritering af læsioner, der skal injiceres
Første	-	Op til 4 ml	10^6 (1 million) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injicér største læsion(er) først.• Prioritéér injektion af resterende læsioner baseret på læsionsstørrelse, indtil maksimal injektionsvolumen er nået.
Anden	3 uger efter første behandling	Op til 4 ml	10^8 (100 millioner) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Injicér først eventuelle nye læsioner (udviklet siden første behandling).• Prioritéér injektion af resterende læsioner baseret på læsionsstørrelse, indtil maksimal injektionsvolumen er nået.

Behandlingsbesøg	Behandlingsinterval	Maksimal total injektionsvolumen	Dosis-koncentrationer	Prioritering af læsioner, der skal injiceres
Alle efterfølgende behandlingsbesøg (inkl. reinitiering)	2 uger efter foregående behandling	Op til 4 ml	10 ⁸ (100 millioner) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Injicér først eventuelle nye læsioner (udviklet siden foregående behandling). • Prioritér injektion af resterende læsioner baseret på læsionsstørrelse, indtil maksimal injektionsvolumen er nået.

Fastlæggelse af dosisvolumen af Imlygic (pr. læsion)

Den mængde Imlygic, der skal injiceres i hver læsion, afhænger af læsionens størrelse og skal fastlægges i henhold til tabel 2. Den samlede injektionsvolumen for hver behandling skal maksimalt være 4 ml.

Tabel 2. Valg af injektionsvolumen af Imlygic baseret på læsionsstørrelse

Læsionsstørrelse (længste dimension)	Injektionsvolumen af Imlygic
> 5 cm	op til 4 ml
> 2,5 cm til 5 cm	op til 2 ml
> 1,5 cm til 2,5 cm	op til 1 ml
> 0,5 cm til 1,5 cm	op til 0,5 ml
≤ 0,5 cm	op til 0,1 ml

Patienterne kan opleve forøget størrelse af eksisterende læsion(er) eller nye, tilkomne læsioner, inden der opnås respons. Så længe der stadig er injicerbare læsioner, skal behandling med Imlygic fortsætte i mindst 6 måneder, medmindre lægen mener, at patienten ikke har fordel af behandling med Imlygic, eller at der er behov for anden behandling.

Behandling med Imlygic kan reinitieres, hvis der dukker nye læsioner op efter komplet respons, og lægen mener, at patienten vil have fordel af behandlingen.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

Imlygics sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre personer

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter på ≥ 65 år (se pkt. 5.1).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Der er ikke udført kliniske studier med undersøgelse af effekten af lever- eller nyresvækkelse på farmakokinetikken af talimogen laherparepvec. Det er dog ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med lever- eller nyresvækkelse.

Administration

Imlygic skal administreres som en intralæsional injektion i kutane, subkutane og/eller nodale læsioner, der er synlige, palperbare eller påviselige ved ultralydsundersøgelse.

Hvis sundhedspersonalet ved et uheld eksponeres for Imlygic, se pkt. 4.4 og 6.6.

Sundhedspersonale, der er immunkompromitterede eller gravide, skal ikke administrere Imlygic og skal ikke være i direkte kontakt med de steder, hvor Imlygic injiceres, eller med behandlede patienters kropsvæsker (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedenstående instruktioner til klargøring og administration af Imlygic til patienterne skal følges:

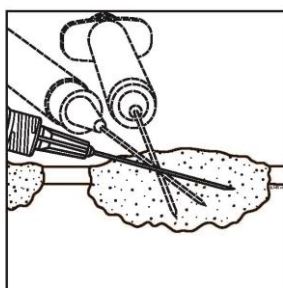
Før injektion

- Optø hætteglasset (-glassene) med Imlygic ved stuetemperatur. Optøet Imlygic kan opbevares inden administration (se pkt. 6.3).
- Træk den ønskede mængde Imlygic ud af hætteglasset og ind i en sprøjte ved hjælp af aseptisk teknik. Det anbefales at bruge en 22-26 gauge nål.
- Injektionsstedet kan behandles med et topisk anæstetikum. Et injicerbart anæstetikum kan injiceres i læsionens omkreds, men skal ikke injiceres direkte i læsionen.
- Rens læsionen og det omgivende område med en alkoholserviet og lad det tørre.

Injektion

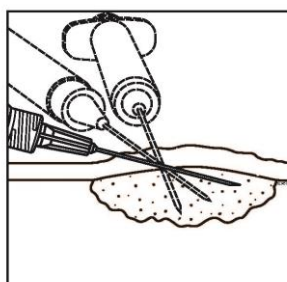
- Injicér Imlygic intralæsionalt i kutane, subkutane og/eller nodale læsioner, der er synlige, palperbare eller påviselige ved ultralydsundersøgelse.
- Brug tabel 2 ovenfor til at fastlægge injektionsvolumenen for hver læsion.
- Injicér Imlygic med anvendelse af et enkelt indføringspunkt langs flere spor, så langt som kanylens radiale rækkevidde tillader det inde i læsionen, så der opnås en ensartet og fuldstændig spredning. Der kan bruges flere indføringspunkter, hvis læsionen er større end kanylens radiale rækkevidde.

Kutane læsioner



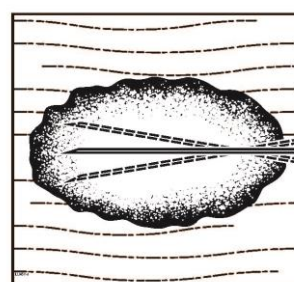
Figur 1.
Injektion af kutane læsioner

Subkutane læsioner



Figur 2.
Injektion af subkutane læsioner

Nodale læsioner



Figur 3.
Injektion af nodale læsioner

- Spred Imlygic jævnt og fuldstændigt inde i læsionen ved at trække kanylen tilbage uden at gå ud af læsionen. Flyt kanylens retning så ofte, det er nødvendigt, mens den resterende dosis Imlygic injiceres. Fortsæt, indtil hele dosen er jævnt og fuldstændig fordelt.
- Træk kanylen langsomt ud af læsionen, når den skal fjernes, for at undgå lækage eller tilbagesprøjt af Imlygic på indføringspunktet.
- Gentag disse trin for andre læsioner, der skal injiceres i. Brug en ny kanyle hver gang kanylen har været fjernet helt fra en læsion, og hver gang der skal injiceres i en anden læsion.

Efter injektion

- Læg pres på injektionsstedet med en steril serviet i mindst 30 sekunder.
- Rens injektionsstedet og det omgivende område med alkohol og dæk den injicerede læsion med et absorberende kompres og en tør okklusionsbandage.

Bortskaffelse

Alle materialer, der har været i kontakt med Imlygic (fx hætteglas, sprøjte, kanyle, vat eller servietter), skal kasseres i overensstemmelse med institutionens procedurer (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Patienter med tidligere overfølsomhed over for talimogen laherparepvec eller et eller flere af hjælpestofferne.
- Patienter, der er svært immunkompromitterede (fx patienter med alvorlig kongenit eller erhvervet cellulær og/eller humoral immundefekt) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tidligere behandlede patienter

Effektdata for Imlygic i det aktuelle andet eller senere behandlingsforløb er begrænsede.

Immunkompromitterede patienter

Imlygic er ikke undersøgt på immunkompromitterede patienter. Baseret på data fra dyreforsøg kan patienter, som er svært immunkompromitterede, have forhøjet risiko for dissemineret herpetisk infektion og skal ikke behandles med Imlygic (se pkt. 4.3 og 5.3). Der kan også opstå dissemineret herpetisk infektion hos immunkompromitterede patienter (for eksempel patienter med hiv/aids, leukæmi, lymfom, almindelig variabel immundefekt eller patienter med behov for kronisk behandling med højdosis-steroider eller andre immunsuppressive midler). Risici og fordele ved behandlingen skal overvejes, inden Imlygic administreres til disse patienter.

Utilsigtet eksponering for Imlygic

Utilsigtet eksponering kan føre til overførsel af Imlygic og herpetisk infektion. Sundhedspersonale og nære kontakter (fx medlemmer af husstanden, omsorgspersoner, seksualpartnere eller personer, der deler samme seng) skal undgå direkte kontakt med de injicerede læsioner eller kropsvæsker fra behandlede patienter i hele behandlingsperioden og op til 30 dage efter sidste administration af behandlingen (se pkt. 6.6). Der er rapporteret om utilsigtede kanylestik og tilbagesprøjt på sundhedspersonale i forbindelse med klargøring og administration af Imlygic.

Nære kontakter, der er gravide eller immunkompromitterede, skal ikke skifte patientens forbindelse eller rense injektionsstedet. Gravide kvinder, nyfødte børn og immunkompromitterede personer bør ikke eksponeres for potentielt kontamineret materiale.

Sundhedspersonalet skal sikre, at patienterne kan opfylde kravet til afdækning af injektionsstederne med okklusionsforbindinger (se pkt. 6.6). Patienterne skal desuden anbefales at undgå at berøre eller krads i injektionsstederne, da det kan føre til utilsigtet overførsel af Imlygic til andre områder af kroppen eller til nære kontakter.

Det vides ikke, om Imlygic kan overføres gennem seksuel kontakt, men man ved, at vildtype-HSV-1 kan overføres på denne måde. Patienterne skal anbefales at bruge latexkondom under seksuel kontakt for at undgå eventuel overførsel af Imlygic. Kvinder i den fertile alder skal anbefales at bruge en sikker kontraceptionsmetode for at forhindre graviditet under behandling med Imlygic (se pkt. 4.6).

Omsorgspersoner skal anbefales at bruge beskyttelseshandsker, når de hjælper patienterne i forbindelse med påsætning eller skift af okklusionsforbindinger, og at følge sikkerhedsforanstaltningerne for bortskaffelse af brugte forbindinger og rensesmaterialer (se pkt. 4.2 og 6.6).

I tilfælde af utilsigtet eksponering for Imlygic skal de eksponerede personer anbefales at rense det berørte område grundigt med sæbe og vand og/eller et desinfektionsmiddel. De eksponerede personer skal søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på herpetisk infektion. Talimogen laherparepvec er følsomt over for acyclovir. Hvis der opstår læsioner, som mistænkes at være herpetiske, har patienten, nære kontakter og sundhedspersonalet mulighed for at få foretaget opfølgende test via indehaveren af markedsføringstilladelsen for at få undersøgt infektionen nærmere.

Herpetisk infektion hos Imlygic-behandlede patienter

I kliniske studier er der indberettet herpetiske infektioner (herunder forkølelsessår og herpes keratitis) hos patienter, der blev behandlet med Imlygic. Symptomerne på en lokal eller systemisk infektion, der kan være forbundet med Imlygic, forventes at være de samme symptomer som dem, der skyldes vildtype-HSV-1-infektioner.

Personer med vildtype-HSV-1-infektion vides at have en livslang risiko for symptomatisk herpetisk infektion, der skyldes reaktivering af latent vildtype-HSV-1. Symptomatisk herpetisk infektion, der skyldes en mulig reaktivering af Imlygic, skal overvejes.

Patienter, der får herpetiske infektioner, skal anbefales at følge standardpraksis for hygiejne for at forebygge overførsel af virus.

Talimogen laherparepvec er følsomt over for acyclovir. Risici og fordele ved behandling med Imlygic skal overvejes, inden acyclovir eller andre antivirale midler gives til behandling af en herpetisk infektion. Disse præparater kan indvirke på effekten af Imlygic, hvis de administreres systemisk eller topisk direkte på injektionsstedet.

Cellulitis på injektionsstedet

Der kan opstå nekrose eller ulceration af tumorvæv efter behandling med Imlygic. Der er indberettet cellulitis og systemisk bakteriel infektion. Omhyggelig sårpleje og infektionsprofylakse anbefales – især, hvis vævsnekrose medfører åbne sår.

Forringet opheling på injektionsstedet

I kliniske studier er der indberettet forringet opheling på injektionsstedet. Imlygic kan forhøje risikoen for forringet opheling hos patienter med underliggende faktorer (fx tidligere bestråling på injektionsstedet eller læsioner i områder med ringe vaskularisering).

Risici og fordele ved behandling med Imlygic skal overvejes, inden behandlingen fortsætter, hvis der opstår persisterende infektion eller forsinket opheling.

Immunmedierede hændelser

Der er i kliniske studier indberettet immunmedierede hændelser, herunder glomerulonefritis, vaskulitis, pneumonitis, forværring af psoriasis samt vitiligo hos patienter, der blev behandlet med Imlygic.

Risici og fordele ved behandling med Imlygic skal overvejes, inden behandlingen starter hos patienter med underliggende autoimmun sygdom, eller inden behandlingen fortsætter hos patienter, der udvikler immunmedierede hændelser.

Plasmacytom på injektionsstedet

Der er indberettet plasmacytom i nærheden af injektionsstedet efter administration af Imlygic. Risici og fordele ved behandling med Imlygic skal overvejes hos patienter med multipelt myelom eller patienter, der udvikler plasmacytom under behandlingen.

Obstruktiv luftvejssygdom

Der er indberettet obstruktiv luftvejssygdom efter behandling med Imlygic. Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med injektion i læsioner tæt på de store luftveje.

HSV-1-seronegative patienter

Det blev rapporteret, at patienter, som var HSV-1-seronegative ved baseline, havde øget forekomst af pyreksi, kulderystelser og influenza-lignende sygdom sammenlignet med patienter, der var HSV-1-seropositive ved baseline. Dette gjorde sig især gældende inden for perioden med de første 6 behandlinger (se pkt. 4.8).

Alle patienter

Dette lægemiddel indeholder 80 mg sorbitol (E420) pr. dosis på 4 ml. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning.

Dette lægemiddel indeholder cirka 30 mg natrium pr. dosis på 4 ml, svarende til 1,5% af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Imlygics sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer registreres tydeligt (eller angives) i patientjournalen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Imlygic. Acyclovir og andre antivirale midler kan indvirke på effekten af Imlygic, hvis de administreres systemisk eller topisk direkte på injektionsstedet. Risici og fordele ved behandling med Imlygic skal overvejes, inden acyclovir eller andre antivirale midler gives til behandling af en herpetisk infektion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion

Kvinder i den fertile alder skal anbefales at bruge en sikker kontractionsmetode for at forhindre graviditet under behandling med Imlygic.

Alle patienter skal anbefales at bruge latexkondom under seksuel kontakt for at undgå eventuel overførsel af Imlygic (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der er ikke udført fyldestgørende og velkontrollerede studier med anvendelse af talimogen laherparepvec til gravide kvinder.

Hvis en gravid kvinde er inficeret med vildtype-HSV-1 (primær eller reaktivering), er der mulighed for, at virusset passerer placenta og desuden risiko for overførsel under fødslen som følge af virusspredningen. Infektioner med vildtype-HSV-1 har været forbundet med alvorlige bivirkninger, herunder multiorgansvigt og dødsfald, hvis et foster eller et nyfødt barn pådrager sig en vildtype-herpesinfektion. Selvom der indtil dato ikke er nogen kliniske data vedrørende talimogen laherparepvec-infektioner hos gravide kvinder, kan der være en risiko for fosteret eller det nyfødte barn, hvis talimogen laherparepvec virker på samme måde. Der er ikke observeret nogen effekter på embryoets/fosterets udvikling i dyrestudier (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld skal talimogen laherparepvec undgås under graviditeten.

Der kan opstå transplacentale metastaser af malignt melanom. Da talimogen laherparepvec er udviklet til at trænge ind i og kopiere sig selv i tumorvæv, kan der være risiko for, at fosteret eksponeres for talimogen laherparepvec fra tumorvæv, der har krydset placenta.

Patienten skal informeres om den potentielle fare for fosteret og/eller det nyfødte barn, hvis Imlygic anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager Imlygic.

Amning

Det er ukendt, om talimogen laherparepvec videreføres til human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Imlygic seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført nogen kliniske studier med undersøgelse af effekterne af talimogen laherparepvec på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Talimogen laherparepvec kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af de potentielle bivirkninger, for eksempel svimmelhed og konfusion (se pkt. 4.8), skal patienterne tilrådes til forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil de er sikre på, at talimogen laherparepvec ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Imlygics sikkerhed blev undersøgt i det pivotale studie, hvor 292 patienter fik mindst 1 dosis af Imlygic (se pkt. 5.1). Medianvarigheden af eksponering for Imlygic var 23 uger (5,3 måneder). 26 patienter blev eksponeret for Imlygic i mindst et år.

De hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 25\%$) hos de Imlygic-behandlede patienter var træthed (50,3%), kulderystelser (48,6%), pyreksi (42,8%), kvalme (35,6%), influenza-lignende sygdom (30,5%) og smerter på injektionsstedet (27,7%). Overordnet var otteoghalvfems procent (98%) af disse indberettede bivirkninger milde eller moderate i styrke. Den mest almindelige bivirkninger (grad 3 eller derover) var cellulitis (2,1%) (se pkt. 4.4).

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Bivirkningerne blev fastlagt på baggrund af kliniske studier med patienter med melanom, der blev behandlet med Imlygic, sammenlignet med GM-CSF og erfaringer efter markedsføringen. Forekomsten af bivirkninger er inddelt efter systemorganklasse og frekvens. Frekvenserne defineres således: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3. Bivirkninger fra kliniske studier med patienter med melanom og erfaringer efter markedsføringen

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	Cellulitis*, oral herpes
Ikke almindelig	Infektion på incisionsstedet
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Almindelig	Tumorsmerter, inficeret neoplasme
Ikke almindelig	Plasmacytom på injektionsstedet*
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Perifert ødem
Almindelig	Anæmi
Immunsystemet	
Almindelig	Immunmedierede hændelser ^{†*}
Ikke almindelig	Hypersensitivitet
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Dehydrering
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Konfusion, angst, depression, svimmelhed, insomni
Øjne	
Ikke almindelig	Herpetisk keratitis
Øre og labyrint	
Almindelig	Øresmerter
Hjerte	
Almindelig	Takykardi
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Dyb venethrombose, hypertension, flushing
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Hoste
Almindelig	Dyspnø, orofaryngeale smerter, infektion i øvre luftveje
Ikke almindelig	Obstruktiv luftvejssygdom
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Opkastning, diarré, obstipation, kvalme
Almindelig	Abdominalsmerter, abdominalt ubehag
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Vitiligo, udslæt, dermatitis
Ikke almindelig	Granulomatøs dermatitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremitet
Almindelig	Rygsmarter, lyskesmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Influenza-lignende sygdom*, pyreksi, kulderystelser, træthed, smerter, reaktioner på injektionsstedet [§]
Almindelig	Utilpashed, smerter i aksiller

Undersøgelser	
Almindelig	Vægttab
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig	Sårkomplikationer, sårsekretion, kontusion, smerter efter proceduren

§ Reaktionen på injektionsstedet omfatter: meget almindeligt forekommende smerter på injektionsstedet, almindeligt forekommende erythem på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, sekretion, udflåd på injektionsstedet, ikke almindeligt forekommende varme på injektionsstedet.

† Immunmedierede hændelser omfatter: ikke almindeligt forekommende vaskulitis, pneumonitis, forværring af psoriasis og glomerulonefritis.

* Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunmedierede hændelser

De immunmedierede hændelser, der er indberettet i det pivotale kliniske studie, omfatter et enkelt tilfælde af forværret psoriasis hos en patient med psoriasis i anamnesen, et enkelt tilfælde af pneumonitis hos en patient med autoimmun sygdom i anamnesen, et enkelt tilfælde af vaskulitis og to tilfælde af glomerulonefritis, hvoraf det ene var samtidig med akut nyreinsufficiens.

Plasmacytom

I kliniske studier blev der observeret et enkelt tilfælde af plasmacytom på injektionsstedet hos en patient, der viste sig at have multipelt myelom.

Cellulitis

I det pivotale kliniske studie (studie 005/05) blev der registreret hændelser med cellulitis, hvoraf nogle blev anset for at være alvorlige bivirkninger. Ingen førte dog til permanent seponering af behandlingen med Imlygic. Omhyggelig sårpleje og infektionsprofylakse anbefales – især, hvis vævsnekrose medfører åbne sår.

Influenza-lignende sygdom

90% af de patienter, der blev behandlet med Imlygic, fik influenza-lignende symptomer. Pyreksi, kulderystelser og influenza-lignende sygdom, der kan opstå når som helst under behandling med Imlygic, svandt generelt inden for 72 timer. Disse hændelser blev indberettet hyppigere inden for perioden med de første 6 behandlinger – især hos patienter, der var HSV-1-negative ved baseline.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering af Imlygic. I kliniske studier er der administreret doser på op til 4 ml i en koncentration på 10^8 PFU/ml hver 2. uge uden tegn på dosisbegrænsende toksicitet. Den maksimale dosis Imlygic, som er sikker at administrere, er ikke fastlagt. Patienten skal behandles symptomatisk i tilfælde af mistanke om overdosering eller utilsigtet intravenøs administration, for eksempel med acyclovir eller andre antivirale midler (se pkt. 4.4), og supportive foranstaltninger skal iværksættes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, ATC-kode: L01XX51.

Virkningsmekanisme

Talimogen laherparepvec er en onkolytisk immunterapi, som er udledt af HSV-1. Talimogen laherparepvec er blevet modificeret, så det kopierer sig selv inde i tumorer og producerer det immunstimulerende protein human GM-CSF. Talimogen laherparepvec dræber tumorceller og forårsager frigivelse af tumorudledte antigener. Det menes, at det sammen med GM-CSF vil fremme en systemisk antitumor-immunrespons og en effektor-T-cellerespons. Mus, som havde komplet regression af deres primære tumorer efter behandling, var resistente over for efterfølgende rechallenge af tumorerne.

Modificeringerne af talimogen laherparepvec fra HSV-1 omfatter deletion af ICP34.5 og ICP47. Mens antivirale immunrespons forsvarer normale celler efter infektion med talimogen laherparepvec, har tumorer vist sig at være følsomme over for skader og celledød fra ICP34.5-fattige HSV-1-virusser, herunder talimogen laherparepvec. Deletion af ICP47 forhindrer nedregulering af antigenpræsenterende molekyler, øger ekspressionen af HSV US11-genet og styrker derved virusreplikationen i tumorceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studie 005/05

Sikkerheden og virkningen ved monoterapi med Imlygic sammenlignet med subkutan administreret GM-CSF blev undersøgt i et multinationalt, åbent, randomiseret fase 3-studie med patienter med melanom i stadie IIIB, IIIC og IV, der ikke blev anset for at være kirurgisk resektabelt. Tidligere systemisk behandling af melanom var tilladt, men ikke obligatorisk. Patienter med aktive hjernemetastaser, knoglemetastaser, omfattende visceral sygdom, primært okulært eller mucosalt melanom, tegn på immunsuppression, eller som fik behandling med et systemisk middel mod herpes, var udelukket fra studiet.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten Imlygic eller GM-CSF (N = 436; 295 Imlygic, 141 GM-CSF). Imlygic blev administreret som en intralæsional injektion i en indledende koncentration på 10^6 (1 million) PFU/ml på dag 1 efterfulgt af en koncentration på 10^8 (100 millioner) PFU/ml på dag 21 og derefter hver 2. uge i en dosis på op til 4 ml. GM-CSF blev administreret subkutan med $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ tilført dagligt i 14 dage efterfulgt af 14-dages pause med gentagne intervaller.

For at give plads til, at forsinkede immunmedierede antitumor-virkninger opstod, blev patienterne behandlet i mindst 6 måneder, eller indtil der ikke længere var nogen injicerbare læsioner. I dette tidsrum skulle behandlingen fortsætte på trods af en stigning i den eller de eksisterende læsioners størrelse og/eller udvikling af nye læsioner, medmindre patienten udviklede uudholdelig toxicitet, eller det efter investigators mening var i patientens bedste interesse at seponere behandlingen eller få en anden behandling af melanom. Efter 6 måneders behandling skulle patienterne fortsætte med behandlingen indtil klinisk relevant sygdomsprogression (dvs. at sygdomsprogression var ledsaget af et fald i performance status, og/eller alternativ terapi var nødvendig efter investigators mening). Patienter, der opnåede respons efter 12 måneders behandling, kunne fortsætte behandlingen i op til yderligere 6 måneder. Den gennemsnitlige (SD) behandlingsvarighed for ITT-populationen (*intent to treat*) var 15,76 uger (15,79) i GM-CSF-armen og 26,83 uger (18,39) i Imlygic-armen. Det primære endemål var varig responsrate (DRR) [defineret som procentdelen af patienter med komplet respons (CR) eller partiel respons (PR), opretholdt kontinuerligt i mindst 6 måneder] pr. blindet central gennemgang. De sekundære endemål omfattede samlet overlevelse (OS), samlet responsrate (ORR) [PR+CR], tid indtil respons, responsvarighed og tid indtil behandlingssvigt (tiden fra randomisering

indtil første episode med klinisk relevant sygdomsprogression, hvor der ikke er opnået nogen respons efter progressionen, eller indtil dødsfald).

Gennemsnitsalderen var 63 år (inden for intervallet 22 til 94); 26,5% var over 65 år, og 23,3% var over 74 år. Størstedelen af patienterne (98%) var kaukasere. De mandlige patienter udgjorde 57% af studiepopulationen, og 70% af patienterne havde ECOG performance status 0 ved baseline. Ud af de inkluderede patienter havde 22% M1c-sygdom i stadie IV, og 53% af patienterne havde fået tidligere behandling af melanom, såsom kemoterapi og cytokin-baseret immunterapi, foruden adjuverende behandling eller strålebehandling. Samlet set var 58% af alle patienter, der var inkluderet i studiet, seropositive for vildtype-HSV-1 ved baseline, og 32,6% var seronegative; de resterende 9,4%'s HSV-1-serostatus var ukendt.

Forskellen i DRR mellem Imlygic og GM-CSF i ITT-populationen var statistisk signifikant (se tabel 4) til Imlygics fordel.

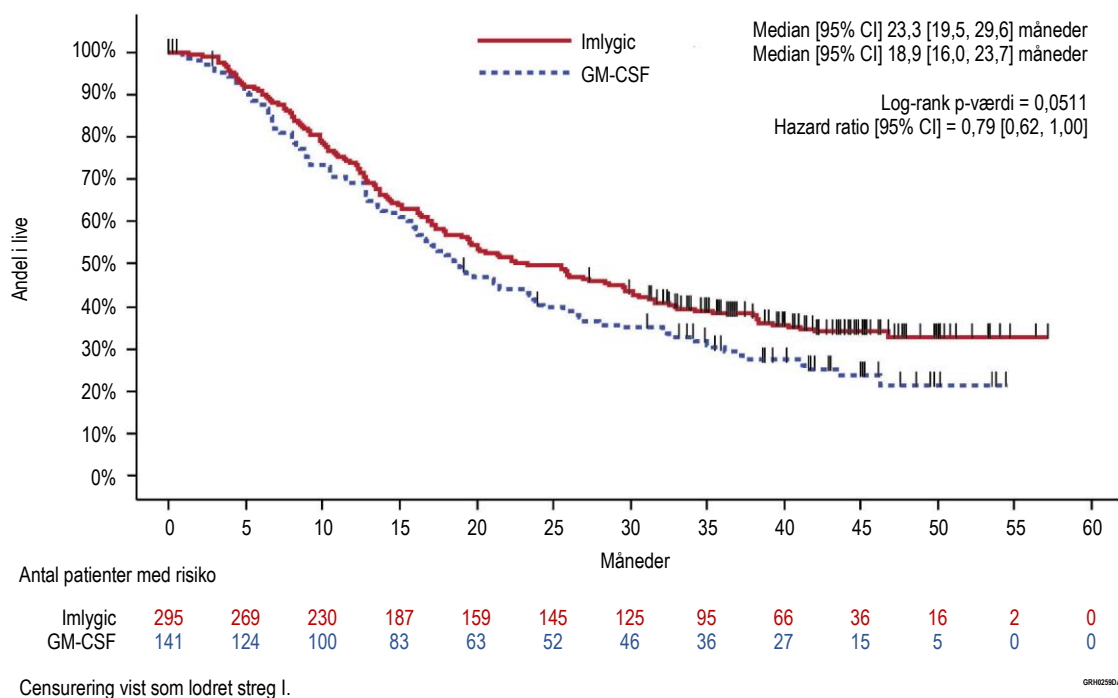
Tabel 4. Resumé af resultater for ITT-populationen fra Imlygic-studie 005/05

	Studiets endemål	Imlygic N = 295	GM-CSF N = 141
Varig responsrate	Primært	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0; 4,5)
		Odds ratio 8,9 (95% CI: 2,7; 29,2) P < 0,0001	
Samlet responsrate (% CR, % PR)	Sekundært	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)
Samlet overlevelse	Sekundært	Median 23,3 (95% CI: 19,5; 29,6) mdr.	Median 18,9 (95% CI: 16,0; 23,7) mdr.
		HR: 0,79 (95% CI: 0,62; 1,00) p = 0,051	
Responsvarighed (vedvarende respons ved sidste tumorundersøgelse)	Sekundært	Ikke opnået (interval: > 0,0 til > 16,8 mdr.)	Median 2,8 mdr. (interval: 1,2 til > 14,9 mdr.)
		HR: 0,46 (95% CI: 0,35; 0,60)	
Tid indtil respons (median)	Sekundært	4,1 mdr.	3,7 mdr.
Tid indtil behandlingssvigt (median)	Sekundært	8,2 mdr. (95% CI: 6,5; 9,9)	2,9 mdr. (95% CI: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42 (95% CI: 0,32; 0,54)	

Blandt de Imlygic-behandlede respondenter var 56 (72%) responser stadig i gang på tidspunktet for den primære analyse. Ud af respondenterne opnåede 42 (54%) en stigning på $\geq 25\%$ i eksisterende læsions (læsioners) størrelse og/eller udviklede en ny læsion (læsioner), inden de til sidst opnåede respons.

I en analyse til undersøgelse af Imlygics systemiske aktivitet havde 27 ud af 79 patienter (34,2%) et samlet fald på $\geq 50\%$ i ikke-viscerale læsioner, der ikke blev injiceret med Imlygic, og 8 ud af 71 patienter (11,3%) havde et samlet fald på $\geq 50\%$ i viscerale læsioner, der ikke blev injiceret med Imlygic.

Figur 4. Kaplan-Meier kurve – samlet overlevelse (ITT-population)



Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller virkning mellem ældre patienter (≥ 65 år) og yngre voksne patienter.

Eksploratoriske delgrupper

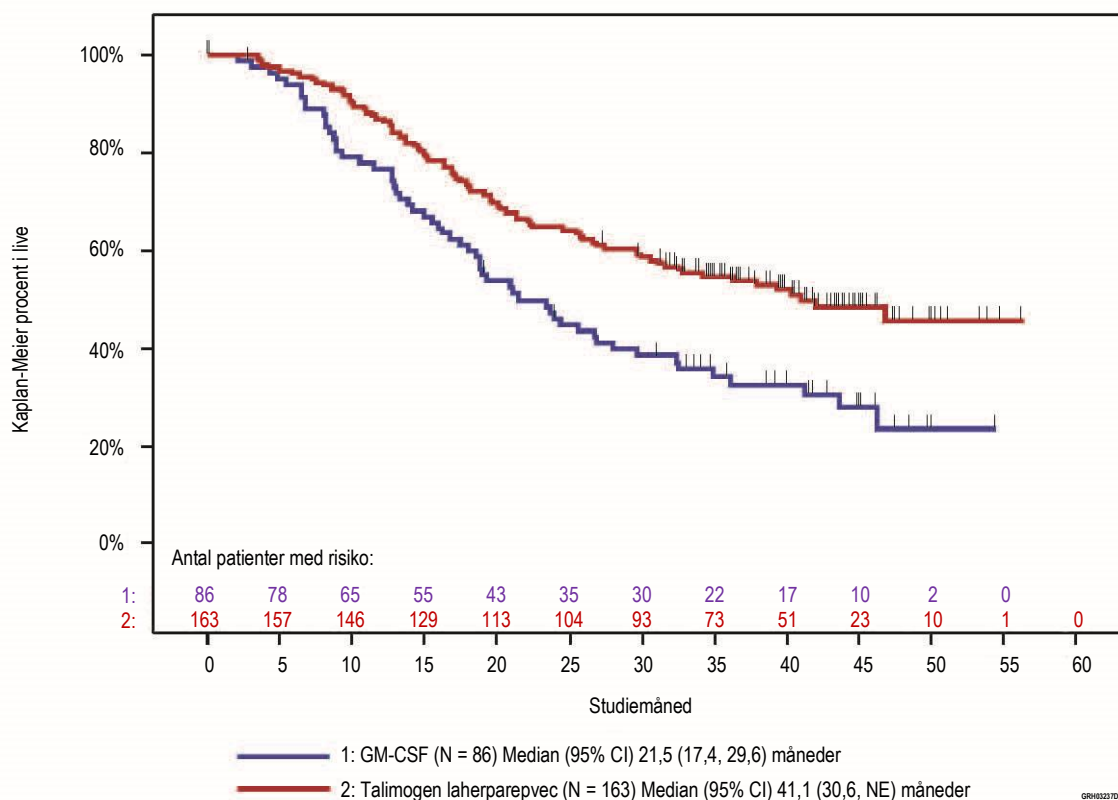
Der blev også udført eksploratoriske delgruppeanalyser af DRR og samlet overlevelse (se figur 5 og tabel 5). Mens det pivotale studie ikke havde styrke til at evaluere virkningen i disse individuelle delgrupper, opnåede patienter uden visceral sygdom øget fordel af behandling med Imlygic end patienter med mere fremskreden sygdom.

Tabel 5. Resumé af resultater fra eksploratoriske delgruppeanalyser fra Imlygic-studie 005/05

	DRR (%)		ORR (%)		OS (<i>hazard ratio</i>)
	Imlygic	GM-CSF	Imlygic	GM-CSF	Imlygic vs. GM-CSF
Stadie [§] IIIB/IIIC/stadie IVM1a (Imlygic, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57 (95% CI: 0,40; 0,80);
Stadie [§] IVM1B/IVM1C (Imlygic, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07 (95% CI: 0,75; 1,52);

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

Figur 5. Kaplan-Meier-estimat af samlet overlevelse, inddelt efter randomiseret behandlingsarm for sygdomsstadie IIIB/IIIC/stadie IVM1a (eksploratorisk delgruppeanalyse)



Censurering vist som lodret streg |
 NE = kan ikke estimeres

Grundet analysens eksploratoriske form og baseret på aktuell evidens er det ikke blevet fastslået, at Imlygic kan sættes i forbindelse med en virkning på den samlede overlevelse.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Imlygic i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med melanom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Talimogen laherparepvec er en genetisk modificeret og replikationskompetent HSV-1-virus. Dens farmakokinetik og biodistribution er derfor drevet af det intralæsionale injektionssted, tumorsektiv replikation og frigivelse fra tumorbvæv.

Absorption

Den cellulære optagelse af talimogen laherparepvec opstår via HSV-1-receptorer på tumorer og celler, der ikke er tumorceller, efter lokal injektion i tumorer. Da talimogen laherparepvec injiceres og kopierer sig selv intratumoralt, siger biotilgængeligheden og den systemiske koncentration af talimogen laherparepvec ikke noget om lægemiddelstoffets aktivitet og er derfor ikke undersøgt.

Metabolisme/elimination

Talimogen laherparepvec udskilles gennem de generelle forsvarsmekanismer hos værten (fx autofagi, adaptive immunresponser). Talimogen laherparepvec nedbrydes gennem typiske endogene proteinveje

og DNA-katabolske veje. Som det er tilfældet med andre vildtype-HSV-1-infektioner, kan der fortsat være en latent pulje af talimogen laherparepvec-DNA i neuronale cellelegemer, der innervierer injektionsstederne. Forekomst af en latent infektion med talimogen laherparepvec kan derfor ikke udelukkes.

Biodistribution (inde i kroppen) og virusspredning (udskillelse/sekretion)

Talimogen laherparepvec-DNA blev kvantificeret med en særdeles følsom og specifik kvantitativ polymerasekædereaktionsanalyse (qPCR), der muligvis ikke korrelerer med risikoen for virusinfektivitet. Talimogen laherparepvec blev desuden kvantificeret i udvalgte patientprøver i kliniske studier med anvendelse af virusinfektivitetsanalyser på injektionsstederne og i nogle tilfælde af potentielle herpetiske læsioner.

Klinisk biodistribution, elimination og spredning

Biodistributionen og spredningen af intralæsionalt administreret talimogen laherparepvec undersøges i et melanom-studie. De foreløbige resultater fra 30 patienter viser, at talimogen laherparepvec-DNA blev påvist ved flygtige og lave koncentrationer i blod hos 90% af patienterne og i urin hos 20% af patienterne i studiet. Andelen af patienter med påviseligt talimogen laherparepvec-DNA i blod og urin var højst under den anden cyklus. Talimogen laherparepvec-DNA blev påvist i prøver fra injicerede læsioner hos cirka 90% af patienterne. Dog blev kun 14% af patienterne testet positive for infektionsvirus ved en analyse af 50% vævskulturinficerende doser (TCID₅₀) – alt sammen inden for 8 dage efter administration af behandlingen. Sytten procent af prøverne fra ydersiden af okklusionsforbindinger blev testet positive for talimogen laherparepvec-DNA, men ingen blev testet positive for forekomst af infektionsvirus. Blandt prøverne fra mundslimhinde havde kun 1 prøve påviseligt talimogen laherparepvec-DNA under studiet, men prøven blev ikke testet positiv for forekomst af infektionsvirus.

Farmakokinetikken i specielle populationer

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med talimogen laherparepvec i specielle populationer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ved doser på op til 4 x 10⁸ PFU/kg eller 10⁷ PFU/dosis (60 gange så meget som den højeste foreslåede kliniske dosis) blev enkelte eller gentagne doser talimogen laherparepvec, der blev administreret s.c., i.v. eller som intratumoral injektion, tolereret godt hos immunkompetente mus, rotter og hunde. Der blev ikke observeret nogen neuropatologi eller uønskede neurologiske virkninger. I et studie *in vivo* med intracerebral injektion var talimogen laherparepvec 10.000 gange mindre neurovirulent end vildtype-HSV-1-dosen, der i 50% af tilfældene medfører dødsfald hos mus.

Talimogen laherparepvec blev injiceret i forskellige xenograft-tumorer i doser på op til 2 x 10⁸ PFU/kg (30 gange mere end den højeste foreslåede kliniske dosis) til immundefekte mus (nude og SCID). Der blev observeret letal systemisk virusinfektion hos op til 20% af nude-musene (primært utilstrækkelige i T-lymfocyt-funktion) og 100% af SCID-musene (blottede for både T- og B-lymfocytter).

Der blev på tværs af studierne observeret fatal dissemineret virusinfektion hos 14% af nude-musene efter behandling med talimogen laherparepvec i doser, som var 10 til 100 gange højere end dem, der medfører 100% letalitet med vildtype-HSV-1.

Mutagenicitet

Talimogen laherparepvecs genotoksicitet er ikke blevet undersøgt i langsigtede forsøg på dyr eller mennesker. Da vildtype-HSV-1 ikke integreres i værtsgenomet, er risikoen for insertional mutagenese ved talimogen laherparepvec ubetydelig.

Karcinogenicitet

Talimogen laherparepvecs karcinogenicitet er ikke blevet undersøgt i langsigtede forsøg på dyr eller mennesker. De tilgængelige data for talimogen laherparepvec og vildtype-HSV-1 tyder dog ikke på nogen karcinogen risiko hos mennesker.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der var ingen indvirkninger på hanners eller hunners reproduktionsvæv efter behandling af voksne mus i doser på op til 4×10^8 PFU/kg (på PFU/kg-basis 60 gange højere end den maksimale kliniske dosis). Der blev ikke observeret nogen virkninger på embryoets/fosterets udvikling, da talimogen laherparepvec blev administreret under organogenesen til drægtige mus i doser på op til 4×10^8 (400 millioner) PFU/kg (på PFU/kg-basis 60 gange højere end den maksimale kliniske dosis). Der blev fundet ubetydelige mængder ($< 0,001\%$ af maternelle niveauer i blod) talimogen laherparepvec-DNA i fosterblod.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Natriumchlorid
Myo-inositol
Sorbitol (E 420)
Vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

5 år.

Optøning af hætteglas med Imlygic

- Hætteglassene med frossen Imlygic skal inden anvendelse optøs ved stuetemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $25\text{ }^{\circ}\text{C}$), indtil Imlygic er flydende (cirka 30 minutter). Skvulpes forsigtigt. Må IKKE omrystes.
- Hætteglassene skal optøs og opbevares i den originale pakning indtil administration for at beskytte mod lys.

Efter optøning

- Imlygic skal efter optøning administreres så hurtigt som praktisk muligt.
- Optøet Imlygic er stabilt, hvis det opbevares ved temperaturer på $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ op til $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, beskyttet mod lys i det originale hætteglas, i en sprøjte eller i det originale hætteglas efterfulgt af sprøjte. Opbevaringstiderne i tabel 6 og tabel 7 må ikke overskrides.
- Hvis det optøede Imlygic opbevares i det originale hætteglas efterfulgt af sprøjte:
 - skal det samme temperaturinterval opretholdes under hele opbevaringsperioden indtil administration.

- må opbevaringstiden i sprøjten ved omgivende temperaturer op til 25 °C ikke overstige 2 timer for 10⁶ (1 million) PFU/ml og 4 timer for 10⁸ (100 millioner) PFU/ml (se tabel 6).
- må den samlede, maksimale opbevaringstid (opbevaringstid i hætteglas plus opbevaringstid i sprøjte) ikke overstige opbevaringstiderne i tabel 7.
- Imlygic må ikke nedfryses igen, når først det er optøet. Optøet Imlygic i hætteglas eller sprøjte, der er opbevaret længere end de oplyste tider nedenfor, skal kasseres.

Tabel 6. Maksimal opbevaringstid for optøet Imlygic i sprøjte

	10⁶ (1 million) PFU/ml	10⁸ (100 millioner) PFU/ml
2 °C til 8 °C	8 timer	8 timer
Op til 25 °C	2 timer	4 timer

Tabel 7. Samlet maksimal opbevaringstid (opbevaringstid i hætteglas plus opbevaringstid i sprøjte) for optøet Imlygic

	10⁶ (1 million) PFU/ml	10⁸ (100 millioner) PFU/ml
2 °C til 8 °C	24 timer	1 uge (7 dage)
Op til 25 °C	12 timer	24 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

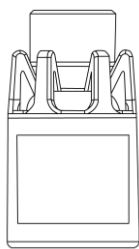
Opbevares og transporteres nedfrosset (-90 °C til -70 °C).

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

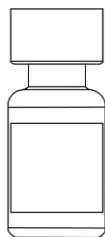
Imlygic fås som en 1 ml opløsning uden konserveringsmidler i et engangshætteglas (cyklisk olefin polymer-kunstharpiks) med prop (chlorobutylelastomer) og forsegling (aluminium) med vippelåg (polypropylen) i to forskellige udformninger:

Figur 6. Engangshætteglas, der sidder permanent i et gennemsigtigt plasthylster af copolyester



ELLER

Figur 7. Engangshætteglas uden et gennemsigtigt plasthylster



Hætteglassets låg har en farvekode: 10⁶ (1 million) PFU/ml er lysegrønt, og 10⁸ (100 millioner) PFU/ml er kongebåt.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Institutionens retningslinjer for håndtering og administration, personligt beskyttelsesudstyr, uforsætlige spild og bortskaffelse af affald skal følges.

- Under klargøring eller administration af Imlygic skal der bruges beskyttelsesdragt eller laboratoriekittel, beskyttelsesbriller eller ansigtsskærm og handsker. Eventuelle synlige sår skal dækkes inden administration. Kontakt med hud, øjne og slimhinder skal undgås.
- Der skal skiftes handsker efter administration og inden påsætning af okklusionsforbindinger på de injicerede læsioner. Ydersiden af okklusionsbandagen skal aftørres med en alkoholserviet. Det anbefales, at injektionsstederne om muligt altid er dækkede med luft- og vandtætteforbindinger. For at minimere risikoen for overførsel af virus skal patienterne holde injektionsstederne dækkede i mindst 8 dage efter sidste behandling eller længere, hvis der kommer væske eller siveblødning fra injektionsstedet. Patienterne skal anbefales at påsætte bandagen efter sundhedspersonalets anvisninger og at skifte bandagen, hvis den falder af.
- Alle materialer, der har været i kontakt med Imlygic (fx hætteglas, sprøjte, kanyle, vat eller servietter), skal kasseres i overensstemmelse med institutionens procedurer.

Utilsigtet eksponering

- I tilfælde af, at personale utilsigtet eksponeres for Imlygic (fx på grund af sprøjt i øjne eller slimhinder) i forbindelse med klargøring eller administration, skylles med rent vand i mindst 15 minutter. I tilfælde af eksponering af ødelagt hud eller kanylestik renses det ramte område grundigt med sæbe og vand og/eller et desinfektionsmiddel.
- Alle spild af Imlygic skal behandles med et virusdræbende middel og absorberende materialer.
- Patienterne skal anbefales at anbringe brugte forbindinger og rensematerialer i en forseglet plastpose, da de kan være kontaminerede, og at kassere posen sammen med husholdningsaffaldet.

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer for genetisk modificerede organismer eller biologisk risikomateriale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. december 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.dkma.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af IMLYGIC i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet og det kontrollerede distributionsprogram, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til formål at informere om vigtige risici, der er forbundet med IMLYGIC:

- Herpetisk infektion, der opstår i hele kroppen (dissemineret herpetisk infektion) hos immunkompromitterede patienter (patienter med kongenit eller erhvervet cellulær og/eller humoral immundefekt, dvs. hiv/aids, leukæmi, lymfom eller almindelig variabel immundefekt eller patienter med behov for højdosissteroider eller andre immunsuppressive midler)
- Sundhedspersonales utilsigtede eksponering for IMLYGIC
- Spredning af IMLYGIC til nære kontakter eller sundhedspersonale efter direkte kontakt med injicerede læsioner eller kropsvæsker
- Symptomatisk herpetisk infektion som følge af latens og reaktivering af IMLYGIC eller herpes (vildtype-HSV-1) hos patienterne
- Patienter med svækket immunsystem (immunkompromitterede patienter), der behandles med IMLYGIC og lider af samtidig infektion
- Kombination med andre behandlinger såsom kemoterapi eller immunsuppressive midler
- Gravide og ammende kvinder

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at nedenstående undervisningsmateriale stilles til rådighed for/udleveres til alle sundhedsmedarbejdere og patienter/omsorgspersoner, der forventes at ordinere, udlevere og anvende IMLYGIC, i hvert medlemsland, hvor IMLYGIC markedsføres:

- Undervisningsmateriale til læger
- Patientinformationspakke

Undervisningsmaterialet til læger skal indeholde:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersonale
- Patientkort

• **Vejledning til sundhedspersonale** skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Information om risikoen for herpetisk infektion hos patienter, der behandles med IMLYGIC
- Information om risikoen for dissemineret herpetisk infektion hos immunkompromitterede patienter, der behandles med IMLYGIC
- Anbefalinger i forbindelse med sundhedspersonales utilsigtede eksponering for IMLYGIC:
- Beskyttelsesdragt/laboratoriekittel, beskyttelsesbriller og handsker skal altid bruges under klargøring og administration af IMLYGIC;
- Kontakt med hud, øjne og slimhinder og direkte kontakt uden handsker med den behandlede patients injicerede læsioner eller kropsvæsker skal undgås;
- Instruktioner vedrørende førstehjælp efter utilsigtet eksponering;
- Immunkompromitterede og gravide sundhedsmedarbejdere må ikke klargøre og administrere IMLYGIC.
- Anbefalinger i forbindelse med utilsigtet overførsel af IMLYGIC fra en patient til nære kontakter eller sundhedspersonale:
- Instruktioner til, hvordan man skal forholde sig efter administration/utilsigtet overførsel og til, hvordan og hvor ofte bandagen skal skiftes, og hvem der ikke må skifte bandagen;

- Instruktioner til, hvordan man minimerer nære kontakters risiko for eksponering for blod og kropsvæsker i hele perioden med IMLYGIC-behandling og i 30 dage efter sidste administration af IMLYGIC. Følgende aktiviteter skal undgås:
 - Samleje uden latexkondom
 - Kys, hvis den ene eller begge parter har et åbent sår på munden
 - Fælles brug af bestik, service og drikkeglas
 - Fælles brug af injektionsnåle, barberblade og tandbørster;
- Fornøden bortskaffelse af affald og dekontaminering i overensstemmelse med anbefalingerne til bortskaffelse af biologisk risikomateriale
- Information om anvendelse af IMLYGIC i forbindelse med graviditet
- Instruktioner til håndtering af eventuelle bivirkninger, herunder oplysning om batchnummer ved indberetning af lægemiddelbivirkninger
- **Patientkortet** skal indeholde følgende nøgleelementer:
 - En advarsel til det sundhedspersonale, der på et vilkårligt tidspunkt måtte behandle patienten (også i akutte tilfælde), om, at patienten får IMLYGIC
 - Kontaktoplysninger til den læge, der har ordineret IMLYGIC
 - Oplysninger om datoen, hvor behandling med IMLYGIC er startet, batchnummer, administrationsdato, produktfremstiller og indehaver af tilladelsen
 - Information om herpetiske læsioner
- Patientinformationspakken skal indeholde:
 - Indlægssedlen
 - En vejledning til patient/omsorgsperson og nære kontakter
- **Vejledningen til patient/omsorgsperson og nære kontakter** skal indeholde følgende nøgleelementer:
 - En beskrivelse af de vigtige risici, der er forbundet med anvendelsen af IMLYGIC;
 - Instruktioner til, hvordan man skal forholde sig efter administration og til, hvordan og hvor ofte bandagen skal skiftes, og hvem der ikke må skifte bandagen.
 - Information om tegnene og symptomerne på herpetisk infektion;
 - Information om anvendelse af IMLYGIC i forbindelse med graviditet;
 - Anbefalinger i forbindelse med utilsigtet overførsel af IMLYGIC fra en patient til nære kontakter eller sundhedspersonale:
 - Instruktioner til, hvordan man minimerer nære kontakters risiko for eksponering for blod og kropsvæsker i hele perioden med IMLYGIC-behandling og i 30 dage efter sidste administration af IMLYGIC. Følgende aktiviteter skal undgås:
 - Samleje uden latexkondom
 - Kys, hvis den ene eller begge parter har et åbent sår på munden
 - Fælles brug af bestik, service og drikkeglas
 - Fælles brug af injektionsnåle, barberblade og tandbørster;
 - Fornøden bortskaffelse af affald og dekontaminering i overensstemmelse med anbefalingerne til bortskaffelse af biologisk risikomateriale.
 - Instruktioner til, hvordan man skal forholde sig efter utilsigtet overførsel.

Det kontrollerede distributionsprogram har til formål at administrere produktleverandørkæden for at sikre, at kravene til kølig opbevaring er opfyldt, og at kontrollere distributionen af IMLYGIC til kompetente centre og til patienterne.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der i hvert medlemsland, hvor IMLYGIC markedsføres, forefindes et system, der har til formål at kontrollere distributionen af IMLYGIC udover det niveau af kontrol, der allerede er sikret som følge af de rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger. Følgende krav skal være opfyldt, inden produktet kan udleveres:

- Sundhedspersonalet skal være tilstrækkeligt uddannet og erfarent for at minimere risikoen for forekomst af de anførte lægemiddelbivirkninger hos patienterne, sundhedspersonalet og patienternes nære kontakter;

- Sundhedspersonale og assisterende personale skal være instrueret i sikker og korrekt opbevaring, håndtering og administration af IMLYGIC og i den kliniske opfølgning på patienter, der er behandlet med IMLYGIC;
- De anførte sikkerhedsinformationer skal være udleveret til patienterne, og patienterne skal være oplyst om vigtigheden af, at disse informationer videregives til familie og omsorgspersoner;
- Sundhedspersonalet skal være instrueret i registrering af batchnumre i patientens journal og på patientkortet, gældende for alle injektioner, og i oplysning af batchnummeret i forbindelse med indberetning af lægemiddelbivirkninger.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende de foreløbige resultater af studie 20120325 (et åbent fase 2-multicenterforsøg med en enkelt behandlingsarm med undersøgelse af sammenhængen mellem den objektive responsrate og tætheden af intratumorale CD8+T-lymfocytter ved baseline hos patienter med ikke-resekeret melanom stadie IIIB til IVM1c, der behandles med talimogen laherparepvec)	31. december 2018
Indsendelse af de foreløbige resultater fra studie 20110266 (et åbent, randomiseret fase 2-multicenterforsøg med undersøgelse af virkningen og sikkerheden ved neoadjuverende behandling med talimogen laherparepvec plus kirurgi vs. kirurgi alene ved resekerbart melanom stadie IIIB til IVM1a)	31. december 2019
Udlevering af de foreløbige effektresultater fra fase III-delen af studie 20110265 (et multicenterforsøg med undersøgelse af kombination af talimogen laherparepvec og pembrolizumab)	30. juni 2019

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imlygic 10⁶ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning
talimogene laherparepvec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1 ml af 1 x 10⁶ (1 million) plaquedannende enheder (PFU) af talimogene laherparepvec.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumchlorid, myo-inositol, sorbitol (E 420), vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intralæsional anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ved -90° til -70 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer.
Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer for genetisk modificerede organismer eller biologisk risikomateriale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1064/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Imlygic 10⁶ PFU/ml injektionsvæske
talimogene laherparepvec
Intralæsional anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imlygic 10⁸ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning
talimogene laherparepvec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1 ml af 1 x 10⁸ (100 millioner) plaquedannende enheder (PFU) af talimogene laherparepvec.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumchlorid, myo-inositol, sorbitol (E 420), vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intralæsional anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ved -90° til -70 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer.
Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer for genetisk modificerede organismer eller biologisk risikomateriale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1064/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Imlygic 10⁸ PFU/ml injektionsvæske
talimogene laherparepvec
Intralæsional anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Imlygic 10⁶ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning
Imlygic 10⁸ plaquedannende enheder (PFU)/ml injektionsvæske, opløsning
talimogen laherparepvec

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før og under behandling med Imlygic
3. Sådan gives Imlygic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Imlygic bruges til behandling af voksne patienter med modermærkekraft (melanom), som har spredt sig i huden eller lymfekirtlerne, og hvor operation ikke er en mulighed.

Det aktive stof i Imlygic er talimogen laherparepvec. Dette er en svækket form af herpes simplex-virus type 1 (HSV-1), som normalt kan give anledning til forkølelsessår. Dette HSV-1 virus er blevet ændret, så det formerer sig mere effektivt i tumorceller end i normale celler. Dette fører til ødelæggelse af inficerede tumorceller. Imlygic virker desuden ved at hjælpe immunsystemet med at genkende og ødelægge tumorceller i hele kroppen.

2. Det skal du vide, før og under behandling med Imlygic

Du vil ikke få Imlygic:

- hvis du er allergisk over for talimogen laherparepvec eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis din læge har fortalt dig, at du har et kraftigt svækket immunsystem.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Imlygic.

Patienter med svækket immunsystem

Der kan opstå livstruende herpes-infektion hos patienter med svækket immunsystem. Fortæl det til din læge, hvis du har eller nogensinde har haft et svækket immunsystem, hvis du har hiv/aids, blod- eller

knoglemarvskræft, eller hvis du tager steroider eller andre lægemidler, der undertrykker immunsystemet.

Utilsigtet spredning af Imlygic til dig selv eller andre

Imlygic kan spredes til andre dele af kroppen eller til andre personer gennem direkte kontakt med dine kropsvæsker eller injektionsstederne.

Du skal gøre følgende for at undgå at sprede Imlygic til andre steder på kroppen eller til nære kontakter (for eksempel medlemmer af husstanden, omsorgspersoner, seksualpartnere eller personer, du deler seng med):

- Undgå direkte kontakt mellem injektionsstederne eller kropsvæsker (fx blod og urin) og nære kontakter (brug for eksempel latexkondom, når du har sex, undgå at kysse nære pårørende, hvis de eller du selv har åbne sår på munden), mens du er i behandling med Imlygic og i op til 30 dage efter din sidste dosis.
- Lad være med at berøre eller krads i injektionsstederne.
- Hold injektionsstederne dækkede med luft- og vandtætte forbindinger hele tiden. Sundhedspersonalet vil vise dig, hvordan du sætter dine forbindinger på. Hvis forbindingerne går løs eller falder af, skal du straks sætte en ny på.
- Læg alle brugte forbindinger og rensesmaterialer i en forseglede plastpose og kassér det sammen med husholdningsaffaldet.

Du skal bede dine pårørende og andre tætte kontaktpersoner om at:

- Undgå direkte kontakt med dine kropsvæsker og injektionsstederne.
- Bruge handsker, når din bandage skiftes.

Hvis dine nære kontakter ved et uheld får Imlygic på sig, skal de rense det ramte område på kroppen med sæbe og vand og/eller et desinfektionsmiddel. Bed dem søge læge, hvis de får tegn eller symptomer på herpes-infektion. Hvis der er mistanke om læsion som følge af herpesudbrud i form af blærer eller sår, har patienten og nære kontakter mulighed for at få foretaget opfølgende test via indehaveren af markedsføringstilladelsen for at få undersøgt infektionen nærmere. Tal med sundhedspersonalet om dette.

Nære kontakter, der er gravide eller har svækket immunsystem samt nyfødte

Er der nogle af dine pårørende eller tætte kontaktpersoner, som er gravide eller har et svækket immunforsvar, er det vigtigt, at de ikke berører injektionsstederne, de brugte forbindinger eller rensesmaterialerne. Ligeledes skal brugte forbindinger og rensesmaterialer holdes på afstand af nyfødte børn.

Herpes-infektion

Der kan opstå forkølelsessår eller en mere alvorlig herpes-infektion under eller efter behandling med Imlygic. Tegnene og symptomerne efter behandling med Imlygic kan være de samme som for en herpes-infektion: smerter, brænden eller prikken i en blære omkring mund, kønsorganer, fingre eller ører, smerter i øjnene, lysfølsomhed, udflåd fra øjnene eller sløret syn, svækkelse i arme eller ben, ekstrem døsigthed og mental forvirring. Hvis du har disse tegn, skal du følge standardpraksis for hygiejne for at undgå, at virussen overføres til andre. Hvis der er mistanke om læsion som følge af herpesudbrud i form af blærer eller sår, har patienten og nære kontakter mulighed for at få foretaget opfølgende test via indehaveren af markedsføringstilladelsen for at få undersøgt infektionen nærmere. Tal med sundhedspersonalet om dette.

Infektion og forsinket ophealing på injektionsstedet for Imlygic

Imlygic kan medføre infektion på injektionsstedet. Tegnene og symptomerne på infektion er blandt andet smerter, rødmen, varme, hævelse, udflåd eller et sår, feber og kulderystelser. Det kan tage

længere tid end normalt, inden injektionsstedet heler op. Fortæl det til din læge, hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer.

Autoimmune reaktioner

Imlygic kan forårsage autoimmune reaktioner (en overreaktion i kroppens immunsystem). Nogle patienter, der har fået Imlygic, har udviklet betændelse i nyrerne (glomerulonefritis), indsnævring eller blokering af blodkar (vaskulitis), hævelse i lungerne (pneumonitis), forværring af afskalning i huden (psoriasis) og hudområder uden farve (vitiligo). Fortæl det til din læge eller sundhedspersonalet, hvis du har haft en autoimmun sygdom.

Plasmacytom

Imlygic kan medføre, at kræftramte hvide blodlegemer samler sig på eller i nærheden af injektionsstedet (plasmacytom). Fortæl det til din læge eller sundhedspersonalet, hvis du har haft blodkræft, herunder multipelt myelom.

Åndedrætsbesvær

Hvis du har en tumor i halsen, vil din læge muligvis advare dig om, at dine luftveje kan blive sammenpressede under behandling med Imlygic.

Patienter uden tidligere herpes-infektion

Hvis du aldrig før har haft en herpes-infektion, kan det være mere sandsynligt, at du får feber, kulderystelser og influenza-lignende sygdom inden for perioden med de første 6 behandlinger med Imlygic.

Børn og unge

Imlygic anbefales ikke til børn og unge, da man ikke kender Imlygics virkninger hos personer under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Imlygic

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også medicin, der bruges til behandling eller forebyggelse af herpes-infektioner, for eksempel acyclovir. Acyclovir og andre antivirale behandlinger kan nedsætte Imlygics virkninger.

Graviditet og amning

Spørg din læge til råds, hvis du:

- har mistanke om, at du er gravid
- planlægger at blive gravid

Din læge vil finde ud af, om Imlygic er det rigtige til dig.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du spørge din læge til råds, inden du får dette lægemiddel. Imlygic kan være skadeligt for dit ufødte barn.

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention for at undgå graviditet under behandling med Imlygic. Tal med lægen eller sundhedspersonalet om egnede præventionsformer.

Det vides ikke, om Imlygic udskilles i modermælk. Det er vigtigt at fortælle det til din læge eller sundhedspersonalet, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil kunne hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Imlygic under hensyntagen til fordelene ved at amme barnet og fordelene ved Imlygic for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Når du behandles med Imlygic, kan du få symptomer såsom svimmelhed eller forvirring. Det kan nedsætte din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Vær forsigtig, hvis du kører bil eller betjener maskiner, indtil du er sikker på, at Imlygic ikke påvirker dig negativt.

Imlygic indeholder natrium og sorbitol

Dette lægemiddel indeholder cirka 30 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis på 4 ml. Dette svarer til 1,5% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 80 mg sorbitol pr. dosis på 4 ml.

3. Sådan gives Imlygic

Imlygic gives på hospitalet under tilsyn af en læge eller sundhedspersonale. Den anbefalede startdosis er op til 4 ml Imlygic i en koncentration på 10^6 (1 million) PFU/ml. De efterfølgende doser vil være op til 4 ml Imlygic i en koncentration på 10^8 (100 millioner) PFU/ml.

Lægen eller sundhedspersonalet vil injicere Imlygic direkte ind i din(e) tumor(er) med en kanyle og en sprøjte. Den anden injektion vil blive givet 3 uger efter den første. Derefter vil du få injektioner hver 2. uge, så længe du stadig har tumoren (tumorerne).

Din læge vil beslutte, hvilken eller hvilke tumorer, der skal injiceres i, og vil muligvis ikke injicere i hver eneste tumor. Din(e) eksisterende tumor(er) kan blive større, og der kan komme en eller flere nye tumorer, mens du er i behandling med Imlygic.

Du kan forvente at blive behandlet med Imlygic i mindst 6 måneder.

Hvis du har glemt at få en dosis Imlygic

Det er vigtigt, at du overholder alle aftaler om behandling med Imlygic. Hvis du glemmer en aftale, så spørg din læge, hvornår næste dosis skal gives.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er i almindelige tilfælde set infektion, som skyldes bakterier (cellulitis), på injektionsstedet hos patienter, der fik Imlygic. Disse infektionstyper kan forebygges, hvis man holder sårene rene og har forbindelser på dem.

Der er i meget almindelige tilfælde set influenza-lignende sygdom, feber og kulderystelser hos patienter, der blev behandlet med Imlygic. Disse symptomer forsvinder generelt inden for de første 72 timer efter behandling.

Følgende bivirkninger er indberettet for patienter, der har fået Imlygic:

Meget almindelig (kan ramme mere end 1 ud af 10 personer):

- Hævelse i væv (perifert ødem)
- Hovedpine
- Hoste
- Opkastning, diarré, forstoppelse, kvalme
- Muskelsmerter (myalgi), ømme/hævede led (artragi), smerter i ekstremiteter

- Influenza-lignende sygdom, feber (pyreksi), kulderystelser, træthed, smerter
- Smerter, rødmen, blødning, hævelse, betændelse, sekretion, udflåd og varme på injektionsstedet

Almindelig (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Infektion, der skyldes bakterier (cellulitis), forkølelsessår (oral herpes)
- Tumorsmerter, inficeret tumor
- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- Bivirkninger, der er forbundet med immunsystemet, for eksempel indsnævring eller blokering af blodkar (vaskulitis), lungebetændelse (pneumonitis), forværring af afskalning i huden (forværring af psoriasis) og betændelse i nyrerne (glomerulonefritis)
- Dehydrering
- Forvirring, angst, depression, svimmelhed, søvnbesvær (insomni)
- Smerter i ører, hals, mave, lyske, ryg og armhule
- Hurtig hjerterytme i hvile (takykardi)
- Blodprop i en dyb vene (dyb venethrombose), forhøjet blodtryk (hypertension), rødmen i ansigtet (flushing)
- Stakåndethed (dyspnø), infektion i øvre luftveje
- Ubehag i maven
- Hudområder uden farve (vitiligo), udslæt, betændt hud (dermatitis)
- Generel utilpashed
- Vægttab
- Sårkomplikation, sekretion, blå mærker (kontusion), smerter efter proceduren

Ikke almindelig (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- Infektion på incisionsstedet
- Kræftramte hvide blodlegemer på eller tæt ved injektionsstedet (plasmacytom)
- Øjeninfektion, der skyldes herpes (herpetisk keratitis)
- Sammenpressede luftveje (obstruktiv luftvejssygdom)
- Allergisk reaktion (overfølsomhed)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Imlygic vil blive opbevaret af sundhedspersonalet på hospitalet.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares og transporteres nedfrosset ved -90 °C til -70 °C.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imlygic indeholder:

- Aktivt stof: talimogen laherparepvec.
Hvert hætteglas indeholder 1 ekstraherbar ml opløsning i en nominal koncentration på 1×10^6 (1 million) plaquedannende enheder (PFU)/ml eller 1×10^8 (100 millioner) PFU/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumchlorid, myo-inositol, sorbitol (E 420), vand til injektion (se afsnit 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Imlygic er en klar til halvgennemsigtig (10^6 PFU/ml) eller halvgennemsigtig til uigennemsigtig (10^8 PFU/ml) væske. Det leveres som en 1 ml opløsning uden konserveringsmidler i et engangshætteglas (cyklisk olefin polymer-kunstharpiks) med prop (chlorobutylelastomer) og forsegling (aluminium) med vippelåg (polypropylen).

Hætteglassets låg har en farvekode: 10^6 PFU/ml er lysegrønt, og 10^8 PFU/ml er kongebåt.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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 Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

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

Malta

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

Nederland

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

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 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.dkma.dk>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Optøning af hætteglas med Imlygic

- Hætteglassene med frossen Imlygic skal inden anvendelse optøs ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C), indtil Imlygic er flydende (cirka 30 minutter). Skvulpes forsigtigt. Må IKKE omrystes.
- Hætteglassene skal optøs og opbevares i den originale pakning indtil administration for at beskytte mod lys.

Efter optøning

- Imlygic skal efter optøning administreres så hurtigt som praktisk muligt.
- Optøet Imlygic er stabilt, hvis det opbevares ved temperaturer på 2 °C op til 25 °C, beskyttet mod lys i det originale hætteglas, i en sprøjte eller i det originale hætteglas efterfulgt af sprøjte. Opbevaringstiderne i tabel 1 og tabel 2 må ikke overskrides.
- Hvis det optøede Imlygic opbevares i det originale hætteglas efterfulgt af sprøjte:
 - skal det samme temperaturinterval opretholdes under hele opbevaringsperioden indtil administration.
 - må opbevaringstiden i sprøjten ved omgivende temperaturer op til 25 °C ikke overstige 2 timer for 10⁶ (1 million) PFU/ml og 4 timer for 10⁸ (100 millioner) PFU/ml (se tabel 1).
 - må den samlede, maksimale opbevaringstid (opbevaringstid i hætteglas plus opbevaringstid i sprøjte) ikke overstige opbevaringstiderne i tabel 2.
- Imlygic må ikke nedfryses igen, når først det er optøet. Optøet Imlygic i hætteglas eller sprøjte, der er opbevaret længere end de oplyste tider nedenfor, skal kasseres.

Tabel 1. Maksimal opbevaringstid for optøet Imlygic i sprøjte

	10⁶ (1 million) PFU/ml	10⁸ (100 millioner) PFU/ml
2 °C til 8 °C	8 timer	8 timer
Op til 25 °C	2 timer	4 timer

Tabel 2. Samlet maksimal opbevaringstid (opbevaringstid i hætteglas plus opbevaringstid i sprøjte) for optøet Imlygic

	10⁶ (1 million) PFU/ml	10⁸ (100 millioner) PFU/ml
2 °C til 8 °C	24 timer	1 uge (7 dage)
Op til 25 °C	12 timer	24 timer

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer for genetisk modificerede organismer eller biologisk risikomateriale.